

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	坂上 倫久
研究機関名	国立大学法人 愛媛大学
所属部署名	医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学
役職名	講師
研究課題名	組織線維化を駆動する血管新生の新概念
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

心臓血管外科における再手術症例では心臓組織とその周辺組織との間に癒着が起こり、臨床上問題となっている。癒着に対する剥離術は出血や感染のリスクを伴うため癒着機構を解明し、その癒着防止法を開発することは重要である。心臓癒着が誘導される際は心膜と心臓組織とで囲まれた心膜腔に強い線維化が誘導されるがその分子機構は不明である。当該年度では我々はこのヒト病態を再現するモデルマウスを用いたシングルセルトランスクリプトーム解析から見出した癒着誘導特異的に発現亢進するタンパク質の機能的役割を明らかにすることを目指した。そのため、遺伝子発現解析より同定した因子に対するノックアウトマウスを用いてその表現型を解析した。3種類の個別の遺伝子についてその遺伝子欠損マウスを用いて解析したところ、血管新生に必須である遺伝子を欠失させたマウスでは心膜腔内の線維化が野生型マウスに比べて有意に低下した。当該マウスではコラーゲンなどの細胞外マトリクスを合成する細胞の遊走が抑制されることで線維化が阻害されることがわかった。さらに、この血管新生に付随して組織線維化を誘導する細胞は血管を取り巻く血管平滑筋細胞などであることも明らかとなった。この血管平滑筋細胞誘導性の組織線維化の病理学的意義を明らかにするために、他の線維化関連病態マウスを用いて詳細に解析を進めているところである。また、当該年度では心膜腔線維化に必須である血管新生のライブイメージングの撮影にも成功した。現在ではさらに組織線維化における血管平滑筋細胞を含めた血管の動態解析を進めているところである。以上の結果から、少なくとも心膜腔で誘導される線維化には血管新生を介したコラーゲン合成細胞のリクルートが重要であることが強く示唆された。