



## 心筋梗塞後の病態を改善する新たな蛋白質の発見 ～新たな心筋梗塞の治療法の開発に道～

心筋梗塞とは、心臓の細胞に酸素や栄養を供給する冠動脈が動脈硬化等によって閉塞する心臓の病気であり、発症すると、閉塞した冠動脈によって酸素や栄養が供給されていた心臓の細胞が死にます。そして、それら死細胞は、マクロファージなどの貪食細胞（※1）によって認識されて食べられます。もし、死んだ細胞が放置されると、それら細胞から内容物が流出し、強い炎症が誘導され病態が悪化してしまいます。これまで、心筋梗塞時において、死んだ細胞が貪食細胞によってどのようなタンパク質を使って認識され、食べられているかについては、ほとんどわかっていませんでした。

九州大学大学院薬学研究院薬効安全性学分野の仲矢道雄准教授と黒瀬等教授を中心とする研究グループ（大阪大学 IReC の長田重一教授、東京医科大学の黒田雅彦主任教授、自治医科大学の田中亨教授、九州大学大学院薬学研究院の井上和秀理事・副学長、津田誠教授、福岡大学医学部の井上隆司教授ら）は、この心筋梗塞時の死細胞の貪食を MFG-E8（※2）というタンパク質が促進している事、そしてこの MFG-E8 を介した貪食が、梗塞部位に多く存在し、これまで貪食能を持つ事が知られていなかった筋線維芽細胞（※3）という細胞群によって担われていることを見出しました。さらに興味深いことに、心筋梗塞をおこした通常のマウスの心臓に MFG-E8 を投与すると、心筋梗塞後の病態が大きく改善されることを世界で初めて見出しました。本成果により、MFG-E8 の投与は心筋梗塞の新たな治療法の開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、平成 28 年 12 月 5 日（月）午後 4 時（東部標準時）に米国科学雑誌「The Journal of Clinical Investigation」オンライン版に掲載されました。

### 研究者からひとこと：

本研究は、開始から論文受理まで、約 6 年かかりました。その間、実に多くの先生方のサポートを頂きました。また、学生さん達は多くの追加実験に全力で取り組んでくれました。大変感謝しております。

死んだ細胞を素早く取り除き、心筋梗塞の病態の悪化を抑えるという新たな観点に基づく本研究が、新しい心筋梗塞治療法の創成に繋がることを期待しています。



黒瀬教授（左） 仲矢准教授（右）

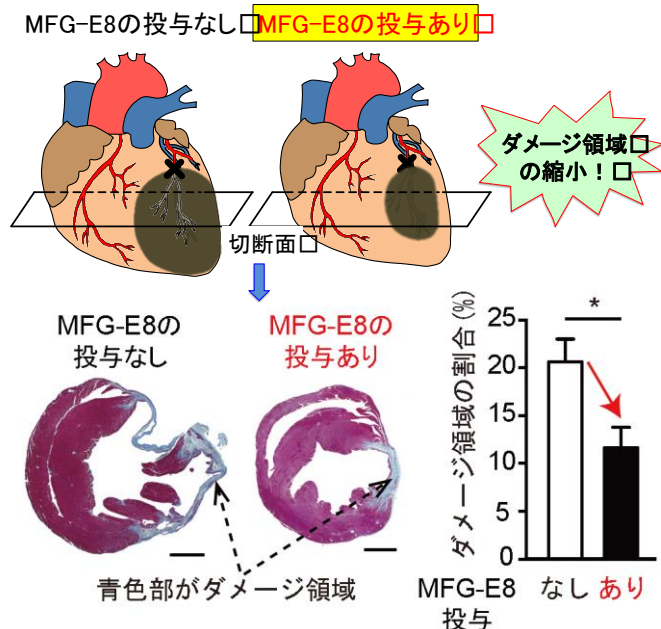


図 1：MFG-E8 の投与は、心筋梗塞時の死んだ細胞の心臓がダメージを受ける領域の減少へと導く

【お問い合わせ】 大学院薬学研究院 准教授 仲矢 道雄  
電話：092-642-6878 FAX:092-642-6878  
Mail: [nakaya@phar.kyushu-u.ac.jp](mailto:nakaya@phar.kyushu-u.ac.jp)

## ■背景

心筋梗塞を含む、虚血性心臓疾患は日本人の3大死因の1つです。従って、心筋梗塞に対する新たな治療法の確立が望まれています。

心臓の表面には、心臓の細胞に栄養や酸素を供給する冠動脈が流れています。この冠動脈が動脈硬化等により塞がり、血液が通じなくなった状態が心筋梗塞です。心筋梗塞がおこると、酸素や栄養が供給されなくなった心臓の細胞が死んでしまいます。死んだ細胞は、マクロファージなどの貪食細胞によって速やかに認識され、食べられてしまいます。しかしながら、心筋梗塞時には、急速に多くの細胞が死ぬため、貪食細胞による死細胞の認識と貪食の処理が追いつかない場合が多く、死細胞がそのまま残ってしまいます。放置された死細胞からは、その内容物が流出し、強い炎症が引き起こされます。その結果、さらに多くの細胞が死に、心筋梗塞後の病態は更に悪化します。従って、心筋梗塞時に生じる死んだ細胞の貪食細胞による取り込みを促進することができれば、心筋梗塞後の病態が改善される可能性が考えられました。しかしながら、これまで、心筋梗塞時にどのようなタンパク質を使って、貪食細胞が死んだ細胞を食べるかについては、わかっていませんでした。

## ■研究内容

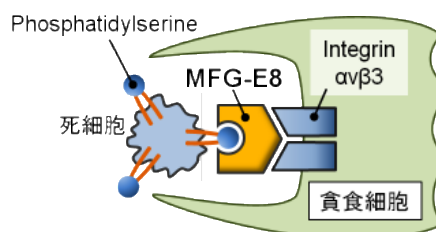
研究グループは、今回、心筋梗塞時において死んだ細胞の貪食細胞による取り込みに MFG-E8 が関与することを初めて突き止めました。MFG-E8 は、死んだ細胞と貪食細胞との橋渡しをして貪食を促進するタンパク質です（下図 2）。MFG-E8 は、正常な心臓においてはほとんど存在していませんが、心筋梗塞がおこると、心臓において発現量が増加します。

MFG-E8 を産生する細胞を調べた所、意外にもその産生細胞は、組織の線維化（※4）を担うことが知られている筋線維芽細胞という細胞群でした。これまで筋線維芽細胞は死んだ細胞を貪食することが知られていませんでした。しかしながら、研究グループは、この筋線維芽細胞が MFG-E8 を介して死んだ細胞を効率よく貪食することを初めて見出しました。MFG-E8 を発現する筋線維芽細胞は、マウスのみならず、ヒトの心筋梗塞患者の梗塞部位においても認められました。

MFG-E8 を欠損したマウスにおいては、通常のマウスに比べ、心筋梗塞後の心臓に死んだ細胞が食べられずに、多く残存していました。その結果、強い炎症が誘導され、心筋梗塞後の心臓の機能が悪化していました。

MFG-E8 は分泌タンパク質のため、心筋梗塞後の心臓への投与が可能です。そこで逆に、通常のマウスの心筋梗塞後の心臓に MFG-E8 を投与しました。その結果、心筋梗塞後の貪食細胞による死細胞の取り込みが促進されました。そして、心筋梗塞後の心臓における炎症の程度が減弱し、心筋梗塞後の心臓の機能の有意な改善が認められました。

図 2：MFG-E8 を介した死んだ細胞の貪食



## ■効果、今後の展開

これまで、心筋梗塞後の死んだ細胞の除去に着目した心筋梗塞の治療法はありません。また、MFG-E8 の主な機能は、貪食細胞による死んだ細胞の除去を促進であることから、その投与による生体への副作用は少ないと予想されます。従って、本研究は心筋梗塞に対する新たな治療法や治療薬の開発への応用が期待されます。

## 【用語解説】

- (※1) 貪食細胞：微生物や死んだ細胞等を食べて、破壊する細胞。
- (※2) MFG-E8 (Milk fat globule-EGF factor 8 protein)：細胞が死ぬと、その細胞膜表面上に露出する脂質である、phosphatidylserine と貪食細胞の膜表面上の貪食促進受容体である、インテグリンの両方に結合し、両者の橋渡しをして、貪食を促進する。
- (※3) 筋線維芽細胞：組織が損傷した際に、コラーゲン等の細胞外マトリックスタンパク質を産生して、線維化を実行する細胞群。組織が正常な際には存在せず、組織の損傷時に様々な細胞が分化する事により生じる。
- (※4) 線維化：コラーゲン等の細胞外マトリックスタンパク質が過剰に産生され、組織が固くなった状態。

## 【発表論文】

“Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial infarction” Nakaya M, Watari K, Tajima M, Nakaya T, Matsuda S, Ohara H, Nishihara H, Yamaguchi H, Hashimoto A, Nishida M, Nagasaka A, Horii Y, Ono H, Iribe G, Inoue R, Tsuda M, Inoue K, Tanaka A, Kuroda M, Nagata S, and Kurose H, *Journal of Clinical Investigation*