

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	勝 木 俊 臣
主 論 文 題 名				
Inhibition of Scarb1 on Endothelial Cells Attenuates Pressure Overload-Induced Heart Failure Progression (内皮細胞のScarb1阻害は圧負荷性心不全の進行を減弱させる)				
(内 容 の 要 旨)				
国際的に重要かつ増加傾向にある死因の一つとして、心不全が存在している。心不全の進展に内皮細胞 (endothelial cell; EC) を含む不適切な細胞間相互作用が関与することが既存の研究にて示唆されているが、その詳細な病態解明は十分ではない。近年Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) という、組織内の一細胞ごとの転写状態を包括的に解析する技術が普及してきている。この技術は病態進行における特定の細胞集団の転写状態変化を解析するのみならず、細胞集団間の相互作用の解析を可能としている。そこで本研究では心不全の各進行段階に対してscRNA-seqを適応し、ECを介した細胞間相互作用に着目することで心不全の病態解明と、新規治療法を開発することを目的とした。 横行大動脈縮窄術 (transverse aortic constriction; TAC) によるマウス圧負荷性心不全モデルを作成し、健常、代償性肥大相、拡張相 (進行期心不全) の各時期について、非心筋細胞を対象にscRNA-seq解析を行った。既存の報告で見られる異常な線維芽細胞 (fibroblast; FB) の存在が心不全の進行に伴って確認され、内皮細胞の詳細な亜集団も確認された。心不全進展過程でECは炎症性・線維化関連遺伝子発現プロファイルを示した。さらに細胞間相互作用解析を行うと、心不全の進行に伴ってFB-EC間相互作用が増大しており、特にScavenger Receptor Class B Member 1 (Scarb1) を含む遺伝子スーパーファミリーが関与する相互作用が重要であることが判明した。EC特異的Scarb1ノックアウトマウスはTACモデルで心機能および線維化の改善を示した。さらに全身投与によるSCARB1阻害剤も同様のモデルにおいて心不全進展を抑制した。RNA-seq解析を含むEC, FBの共培養実験ではEC, FBの空間的近接がECの病的遺伝子発現変化にとって重要であり、SCARB1阻害剤投与によりFBが誘導するECの病的遺伝子発現を抑制することが示された。さらに空間オミクス解析では、EC-心筋細胞およびEC-FB間の密接な相互作用が心不全病態形成に寄与することが示唆され、病的細胞達の特異的空間的分布も示された。 これらの結果より、FB由来リガンドによるEC内SCARB1活性化が炎症性・線維化遺伝子発現を亢進させ、SCARB1を介したFB-EC相互作用が心不全進展に重要な役割を果たすことが示唆された。SCARB1受容体およびその阻害薬は心不全に対するEC標的型新規治療の有望な候補と考えられた。				