

心臓常在マクロファージの 加齢依存的なエピゲノム変化の探索

SATテクノロジー・ショーケース2026

■ はじめに

老化に伴う慢性的な炎症が様々な加齢関連疾患の発症や進展に影響を与えることが明らかになってきている。中でも心不全をはじめとする心疾患は我が国の死因第2位にあたり、その生命予後は非常に悪いことが知られている。心不全に対する臨床介入は対症療法が主であり、心不全の発症・慢性化・進展を根本的に防止する治療法は未だ確立されていない。高齢化の進展が著しい我が国において心不全患者数は増加の一途を辿っており、新たな介入戦略の確立は緊要の課題である。近年、心臓には白血球の一種であるマクロファージが常在しており、心臓環境の恒常性と心機能を維持する役割を担っていることが明らかとなってきている。マクロファージの機能変調が心不全の推進に寄与している可能性があり、その基盤としてエピゲノムの変化(遺伝子近傍のヒストン修飾の変化)といった内因性の機序が根底に存在していることが推測されるが、詳細な分子的機構は未だ不明である。本研究では老齢マウスと心不全マウスの心臓マクロファージの解析を行うことによって、老化による心臓炎症の誘導におけるマクロファージの遺伝子発現変化、およびそれを司るエピゲノム制御機構を解明することを目的とした。

■ 活動内容

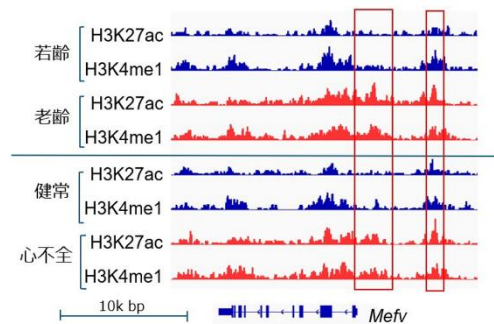
1. 老齢マウスの遺伝子発現変化の解析

老齢C57BL/6Jマウスの心臓からフローサイトメーターを用いて常在マクロファージ(CD45⁺, CD11b⁺, CD64⁺ / Ly6G⁻, NK1.1⁻, Ly6Clow) を分取し、bulk RNA-seqを実施した。カウントデータを元に、若齢マウスと比較して発現の違いが見られた遺伝子群を抽出してPathway解析を行った。その結果、老齢マウスでは酸化的リン酸化や上皮間葉転換、IFN- α シグナルなど、炎症・線維化に関連する遺伝子群の発現が高まった一方、細胞分裂・増殖の過程に関与する遺伝子群の発現が低下していることが見出された。

2. 遺伝子発現制御機構の探索

こうした遺伝子発現を調節するエピジェネティックな制御機構として、ヒストンの化学修飾の変化に着目した。CUT & RUN-seqにより、老齢マウスの心臓マクロファージにおいて、遺伝子転写の促進をもたらす活性型エンハンサーのマーカであるヒストンH3分子の第27リジン残基アセチル化(H3K27ac)や、第4リジン残基モノメチル化(H3K4me1)といった修飾変化を評価した。これにより、老齢マウスで発

現が変動していたpathwayに含まれる複数の遺伝子領域において、これらのヒストン修飾が変化していることを見出した(下図)。



3. 老齢・心不全マウスに共通するエピゲノム変化の探索

老齢マウスと同様のエピゲノム変化が心不全のマクロファージにおいても起きているのかを検証するため、健常なマウスに心不全の実験モデルである横行大動脈縮窄術(Transverse Aortic Constriction, TAC)を施行し、心肥大と心筋の線維化を誘発した。このマウスにおいてCUT & RUN-seqによりH3K27ac, H3K4me1のヒストン修飾を評価したところ、老齢マウスと共通する遺伝子座において類似した修飾変化が観察された(図)。さらに、これらのヒストン修飾が共に高く検出された活性化エンハンサー領域を抽出し、両群で共に修飾ピークが特徴的であった遺伝子領域に対してPathway解析を行ったところ、PI3K/Akt/mTOR経路やTNF α シグナルに関与するpathwayが増加していることが確認された。また、この領域に結合する特徴的な転写因子を同定した。

まとめ

本研究によって、老化に伴い心臓マクロファージにおいて遺伝子発現の変化が見られ、その制御機構の一端としてヒストン修飾の変化が関与している可能性が示唆された。さらに、同様の変化が心不全マウスにおいても見られた。我々は老齢マウスにおいて心機能が顕著に低下することを確認しており、この機序として心臓マクロファージのエピゲノム変化が関与している可能性が考えられる。

■ 関連情報等(特許関係、施設)

本研究は千葉大学 大学院医学研究院にて実施されたものである。

代表発表者 大野 元暉(おおの げんき)
所 属 千葉大学大学院 医学薬学部
先端医学薬学専攻 医学領域
問合せ先 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
千葉大学 大学院医学研究院
疾患システム医学
TEL: 043-226-2964
E-Mail: Ohno@chiba-u.jp

■キーワード: (1)循環器学
(2)分子生物学
(3)エピジェネティクス
■共同研究者: 眞鍋 一郎(千葉大・医)
中田 雄一郎(千葉大・医)