

# 26Y-am09S

心肥大時に生じる死細胞は MFG-E8 を介して貪食除去される

○松田 翔一<sup>1</sup>, 仲矢 道雄<sup>1</sup>, 小宮 詩織<sup>1</sup>, 長坂 明臣<sup>1</sup>, 黒瀬 等<sup>1</sup> (九大院薬)

心肥大とは高血圧などの負荷によって心筋が肥大する疾患であり、過度なストレスによって多くの死細胞が生じることが知られている。しかしながら、心肥大時に生じる死細胞がどのようなメカニズムで除去されるかについては、未だほとんど明らかではない。そこで本研究では、死細胞の貪食を促進する分泌タンパク質 Milk Fat Globule Epidermal Growth Factor 8 (MFG-E8) に着目し、心肥大時の死細胞除去メカニズムを明らかにすることを目的として実験を行った。

6~8週齢の雄性 C57BL/6J 野生型 (WT) マウスおよび MFG-E8 ノックアウト (KO) マウスに対して心臓の横行大動脈を狭窄する TAC (Transverse Aortic Constriction) 処置を行い、心肥大モデルマウスを作製した。まず、TAC 処置後の WT マウス心臓における MFG-E8 の発現を調べたところ、MFG-E8 の発現量は TAC 処置後 1 週目をピークに顕著に増加することを見出した。免疫組織染色により MFG-E8 の産生細胞を調べたところ、その細胞は、組織の線維化を実行することが知られている、筋線維芽細胞であった。そこで、この筋線維芽細胞が MFG-E8 を介して死細胞を貪食するかについて検討し、この筋線維芽細胞が貪食能を持つことを新たに見出した。実際、TAC 処置後の MFG-E8 KO マウスの心臓では WT マウスに比べ、死細胞が貪食されずに多く残存していた。その結果、MFG-E8 KO マウスでは WT マウスに比べて、TAC 処置後の心肥大関連因子や線維化・炎症関連因子の mRNA 量の発現量が有意に上昇し、TAC 処置後の心機能が顕著に低下していた。

以上の結果から、MFG-E8 は筋線維芽細胞による死細胞の貪食除去を介して、心肥大時に心保護的に働く因子であることが示唆された。