2025年度（第50回）学術研究振興資金　学術研究報告

学　校　名	**自　治　医　科　大　学**	研究所名等	
研 究 課 題	骨髄と心血管の老化連関の解明	研 究 分 野	医　　学
キーワード	① 骨髄老化 ② 心血管老化 ③ 臓器連関		

〇研究代表者

氏　　名	所　　属	職　　名	役　割　分　担
松　村　　貴　由	自　治　医　科　大　学 分子病態治療研究センター 心 血 管・遺 伝 学 研 究 部	教　　授	研究の総括 特に骨髄の解析とバイオインフォマティクスを担当

〇研究分担者

氏　　名	所　　属	職　　名	役　割　分　担
岩　　田　　洋	順天堂大学 循環器内科	准　教　授	実験・論文作成 特にヒトサンプルの解析を担当
澤　城　大　悟	自　治　医　科　大　学 臨　床　薬　理　部　門	准　教　授	実験・論文作成 特に心臓の解析を担当
東　邦　康　智	自　治　医　科　大　学 分子病態治療研究センター 心 血 管・遺 伝 学 研 究 部	講　　師	実験・論文作成 特に心臓の解析を担当

骨髄と心血管の老化連関の解明

1. 研究の目的

65歳以上の“健常な”高齢者の10%に、悪性腫瘍関連の遺伝子異常をもつ細胞が選択的に増殖する、クローン性造血(CHIP)という現象が報告され、CHIPは30-40%死亡率を増加させるが、その原因は白血病よりもむしろ心血管疾患であることが示された。したがって、骨髄の老化が心血管疾患の増悪に寄与することは明らかである。しかし、マウスの寿命は約２年と短いため、通常飼育のマウスにCHIPはおきない。適切な動物モデルがないなどの理由で、骨髄の老化やCHIPがどのように心血管不全を引き起こすかについてはいまだ不明な点が多く残されている。

一方、心不全はあらゆる心疾患に伴う心臓の構造的機能的変化(心リモデリング)の終末像であり、血液を送り出すポンプ機能が低下した状態である。心不全も加齢関連疾患の一つであり、認知機能や活動度を低下させるのみならず、心不全や心筋梗塞が骨髄造血幹細胞の機能を低下させるというヒト及びマウスの観察研究は散見されるものの、その分子生物学的機序について詳細にはわかっていない。

研究代表者らは、骨髄と心血管の機能は老化とともに低下し、骨髄の老化と心血管の老化は互いに悪影響を与えながら相互の老化を進行させ、悪循環のサイクルを形成していると考えている。しかし、骨髄と心血管の老化連関を包括的にとらえた研究はこれまで多くはない。

これらのことを踏まえ、本研究では、これまで個々の研究者が個別に行ってきた老化骨髄の研究と老化心血管の研究を統合し、骨髄と心血管の老化連関の本質を明らかにすることを目的としている。

2. 研究の計画

短期的にはまず、骨髄の老化、心血管の老化のより包括的な理解のため、造血幹細胞の外的因子制御による骨髄老化モデルマウスの確立、および心血管老化モデルマウスの作成を計画している。さらに、骨髄老化が動脈硬化や心不全を促進させる機序を特にインフラマソームに着目して解明すること、心血管の老化が慢性炎症や交感神経活動を介して骨髄不全を起こす機序を解明すること、より長期的には、それまでに得られた知見をヒト検体、特にヒト心臓病理検体を用いて評価し、バイオマーカーや創薬シードとしての有用性を探索することを計画している。

3. 研究の成果

造血幹細胞の老化がどのように心血管疾患の発症・増悪に関与するのかを明らかにするために解析を進めた。研究代表者らは以前より老化造血幹細胞の不均一性に対応すべく、若年および老化造血幹細胞のシングルセル解析を行っていた。老化造血幹細胞集団の中でも、ミトコンドリア量の多い造血幹細胞の方が高い自己複製能を保持し、ATP産生能が高い一方でミトコンドリア膜電位は低く維持されており、活性酸素種の過度な蓄積も認められなかった(Nature Aging 2025)。このような造血幹細胞の不均一性をきたす原因の探索を進め、ミトコンドリア量の多い老化造血幹細胞に特徴的な表面マーカーを複数同定した。その一部は、循環器疾患との関連がすでに報告されているため、骨髄老化と循環器疾患の関連を示す鍵因子として注目している。

また、本研究では骨髄老化研究を効率よく進めるため、骨髄老化促進モデルを作成することも目的の一つとして掲げていた。喫煙者にCHIPが多いことに着想をえ、加熱式タバコ煙をマウスに8週間吸引させ、骨髄に炎症を惹起させるモデルを構築した。好中球系細胞の有意な増加とB細胞系列の分化抑制を認めた他、タバコ煙負荷後の造血幹細胞の網羅的遺伝子解析により、タバコ煙による各種の遺伝子変化が明らかになった。骨髄造血幹細胞培養へのタバ

コ抽出液負荷でも同様の所見が得られており、骨髄老化促進モデルとして有望なものになると考えている。

また、本研究では、ヒト検体を用いた解析も目的の一つとして掲げていた。変性トランスサイレチンが老化に伴い蓄積するATTRwt心アミロイドーシスは心臓老化の最終像とも考えられている。ヒト心筋生検サンプルの空間トランスクリプトーム解析にて、心不全関連遺伝子のみならず、他臓器のアミロイドーシスで関連が報告されている遺伝子の発現亢進なども確認した。さらに、3次元電子顕微鏡により、心アミロイドーシスにおける細胞の構造変化のみならず、おそらくミトコンドリア代謝異常を反映するミトコンドリア構造の微小変化を検出することに成功した。これらの変化の一部は骨髄由来マクロファージの老化による機能低下によるものと考えられるため、ヒト生検サンプル側からも骨髄老化がいかに心血管疾患の増悪につながるかについての解析を進めている。

4. 研究の反省・考察

本研究は、骨髄と心血管の老化連関というこれまであまり注目をされていなかった病態の解明を目指したものである。本研究に対する助成は1年間であったため、老化マウスを用いた実験よりも、ヒトサンプルを用いて老化に伴う心臓の変化を骨髄細胞の観点から捉える研究の方が進展著しかった。特にヒト検体を用いた解析については、初年度の成果としては当初の予想を超える成果が得られ、今後の研究方向性の基礎となる重要なデータが得られたと考えている。

ヒト心筋サンプルを用いた研究は国内でも比較的珍しく、現在の方向性の研究を継続しつつ、今後はこれまで得られたデータをもとに、さらに、心臓老化が骨髄老化に与える影響も踏まえながら、二つの臓器の間の老化連関の研究を進めていきたいと考えている。

5. 研究発表

(1)学会誌等

なし

(2)口頭発表

① Saito S, Sawaki D, Matsumura T, Kamioka M, Komori T, Harada K, Imai Y, Ohno N, Kario K. Diverse anatomical and metabolic effects of amyloid deposits in transthyretin cardiac amyloidosis revealed by 3D reconstruction of serial block face-scanning electron microscopy images. European Society of Cardiology Congress 2026. Munich, Germany. 2026/8/28-31 (演題採択済).

② Sawaki D, Matsumura T, Aoyama Y, Saito S, Kamioka M, Komori T, Harada K, Imai Y, Kario K. Spatial transcriptomics of human cardiac biopsy samples reveals gene expression signature of cardiac amyloidosis. European Society of Cardiology Congress 2025. Madrid, Spain. 2025/8/29-9/1

(3)出版物

① 戸谷治仁, 松村貴由, 須田年生. 老化骨髄におけるGPR183高発現・ミトコンドリア多量型造血幹細胞の自己複製能と生存優位性. 実験医学 2025年8月号.