

奨励金No.1597

リンパ管を標的とした革新的心筋炎治療法の開発

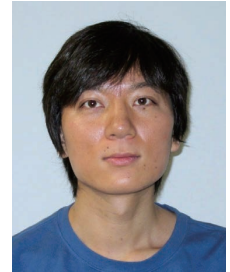
丸山 和晃

三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学 学内講師

Development of an Innovative Treatment for Myocarditis Focusing on Lymphatic Vessels

Kazuaki Maruyama

Department of Pathology and Matrix Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Lecturer



本研究は、急性心筋炎の病態においてリンパ管の役割を明らかにし、VEGF-Cを用いたリンパ管新生促進が炎症の解消と心機能の保護に寄与することを明らかにした。リンパ管の選択的活性化がiNOS⁺マクロファージを抑制すること、かつ修復の免疫細胞を温存することにより、心筋炎治療における新たな治療標的となる可能性を示した。

This study demonstrated that VEGF-C-induced lymphangiogenesis promotes resolution of inflammation and preserves cardiac function in autoimmune myocarditis. Selective suppression of iNOS⁺ inflammatory macrophages without affecting reparative subsets suggests that targeting cardiac lymphatics could be a promising strategy for treating inflammatory heart disease.

1. 研究内容

心筋炎は、ウイルス感染や自己免疫反応などを契機として心筋に炎症を惹起し、急性心不全や拡張型心筋症に進展する可能性のある重要な心疾患である。近年では、COVID-19やmRNAワクチン接種後に発症する症例も報告され、若年者を中心とした突然死の一因としても注目されている。しかし、心筋炎の診断は難しく、かつ有効な治療法も限られており、現行の治療は対症的な支持療法にとどまっているのが現状である。特に、リンパ球主体の心筋炎に対してはステロイドなどの免疫抑制療法の効果も限定的であり、新たな病態修飾的治療法の開発が強く望まれている。

これまで心筋炎の研究においては、T細胞やマクロファージなどの免疫細胞の関与が注目されてきた一方で、心筋に存在するリンパ管の役割についてはほとんど検討されてこなかった。リンパ管

は、組織間質に生じた水分や老廃物を除去する排水路としての機能に加えて、炎症環境においてはサイトカインや免疫細胞の局所制御にも関与することが知られている。そこで本研究では、心臓リンパ管の構造的・機能的な変化に着目し、VEGF-Cによるリンパ管新生の誘導が自己免疫性心筋炎において治療効果をもたらすかどうかを検討した。

マウスを用いた実験では、BALB/cマウスにα-ミオシン重鎖ペプチドを完全フロイントアジュバントとともに皮下投与することで、自己免疫性心筋炎（experimental autoimmune myocarditis: EAM）を誘導した。このモデルはヒトのリンパ球性心筋炎と類似した病理像を呈し、心筋にマクロファージやT細胞の浸潤が生じ、2～3週で炎症がピークに達する。VEGF-Cの投与は発症初期（免疫後7日目）より開始し、数日間にわたり腹腔内に投与した。心機能評価には超音波心エコー法を

用い、炎症や線維化の程度はHE染色、Elastica-Picrosirius Red染色、および免疫染色によって評価した。また、リンパ管の密度や径はVEGFR3染色により定量し、マクロファージサブセットに対してはiNOS、Arg1、MRC1、Galectin-3などの免疫染色を行った。

その結果、VEGF-C投与群では心筋内リンパ管のsproutingおよび拡張が顕著に認められ、心筋の水分含量は有意に低下した。また、エコーにより得られた心機能指標（EFやFS）は非投与群に比して有意に良好に保たれていた。病理組織学的には、炎症細胞浸潤および間質の線維化が抑制されており、特に心筋傷害に関与するiNOS陽性マクロファージの浸潤が選択的に減少していた。一方で、T細胞全体の数やMRC1陽性の修復型マクロファージには有意な変化は見られず、VEGF-Cが炎症性マクロファージに対して選択的に抑制的に作用することが示唆された。さらに、全心臓から抽出したRNAを用いたRNA-seq解析により、炎症関連経路やマクロファージ活性化に関わる複数の遺伝子群（Il6、Tnf、Csf2raなど）がVEGF-C群で有意にダウンレギュレーションされていることが明らかとなった。

本研究は、心筋炎の炎症制御においてリンパ管が重要な役割を果たすこと、そしてそのリンパ管の機能をVEGF-Cにより人為的に活性化することで、心筋炎の病態を緩和し得ることを世界に先駆けて明らかにしたものである。VEGF-Cによる治療は、従来の免疫抑制療法と異なり、特定の病原性細胞群（iNOS⁺マクロファージ）に選択的に作用するため、副作用が少なく、病態修飾的治療として非常に有望であると考えられる。

今後は、ヒト心筋炎におけるリンパ管構築やVEGFR3シグナルの活性状態を明らかにすることで、前臨床研究から臨床応用への橋渡しを目指す。また、VEGF-C以外のリンパ管活性化因子の探索や、局所投与法、再発予防効果の検証など、臨床導入に向けた研究開発をさらに発展させていく

い。最終的には、心筋炎のみならず、心筋梗塞や心不全など炎症を伴う他の心疾患への応用を視野に、リンパ管を標的とした新たな心臓免疫治療の概念確立を目指す。

2. 発表（研究成果の発表）

1. Nanako Nakanishi, Shigeru Hara, Keiki Nagaharu, Ryo Matsuyama, Soyoka Fujita, Shiro Nakamori, Ryuji Okamoto, Kaoru Dohi, Michiaki Hiroe, Kyoko Imanaka-Yoshida, Kazuaki Maruyama
VEGF-C-mediated Cardiac Lymphangiogenesis Promotes Inflammation Resolution in Autoimmune Acute Myocarditis in Mice.
bioRxiv, 2025年5月28日
2. 丸山和晃、中西名奈子、今中-吉田恭子
リンパ管新生による心筋炎治療
日本血管生物医学会特別集会、2025年2月23日
3. 丸山和晃、鳥居壮多、今中-吉田恭子
リンパ管新生による心筋炎治療
第46回心筋生検研究会、2024年12月6日
4. 同上
第29回日本血管病理研究会、2024年11月23日