Press Release

2026 年 8 月 26 日

東京科学大学、千葉大学、東京大学、科学技術振興機構（JST）

心不全を悪化させる骨髄の異変を発見

－免疫を制御する“守り手”細胞の喪失が炎症を引き起こし、心不全を進行させる仕組みを解明－

【ポイント】

○ 骨髄の中に、心臓を傷つける炎症性免疫細胞の過剰な産生を防ぐ“守り手”細胞（HBEGF 産生 MSC）が存在することを発見しました。

○ 心不全では“守り手”細胞が脂肪細胞へと変化して減少し、炎症性免疫細胞が増えることで心機能が悪化する仕組みを明らかにしました。ヒトの心不全患者では骨髄脂肪が健常者の約 10 倍に増加していました。

○ 骨髄を標的とした新たな心不全治療・診断法の可能性を示しました。特に、“守り手”細胞の脂肪化を防ぐノッチシグナルが有望な治療標的として期待されます。

【概要】

心不全は心臓の機能が低下する病気ですが、その悪化を左右する要因として、血液をつくる「骨髄」の脂肪化が関わることが明らかになりました。

東京科学大学（Science Tokyo）総合研究院 難治疾患研究所 統合生理学分野の藤生克仁教授は、千葉大学 大学院医学研究院 疾患システム医学の眞鍋一郎教授、東京大学 医学部附属病院 循環器内科の後藤耕策特任臨床医（研究当時）、東京都医学総合研究所 臨床医科学研究分野の中山幸輝プロジェクトリーダー、大阪大学、国際医療福祉大学との共同研究により、骨髄内に存在する一部の**間葉系ストローマ細胞**（**MSC**、用語 1）が、血液のもととなる**造血幹細胞**（用語 2）から「心臓を傷つける炎症性免疫細胞」が過剰に産生されるのを抑える“守り手”として働くことを発見しました。この“守り手”細胞は、細胞増殖因子である **HBEGF**（**ヘパリン結合性 EGF 様増殖因子**、用語 3）を産生する MSC の一群です。

さらに、心不全ではこの“守り手”細胞が脂肪細胞へと変化して減少し、その結果、造血幹細胞が炎症性**マクロファージ**（用語 4）を産生しやすくなる仕組みを明らかにしました。

研究グループはこれまでに、心臓マクロファージが心臓を保護すること［参考文献 1］や、心不全によるストレスが、心臓マクロファージの起源である骨髄の造血幹細胞に“記憶”として刻まれ、心不全の再発や多臓器障害（多病）を引き起こすこと［参考文献 2］を報告してきました。本研究は、その“記憶”の形成を防ぐ細胞と、その細胞が失われる仕組みを初めて明らかにしたものです。

また、この“記憶”の痕跡をヒトでは CT 検査によって評価できることを示し、年齢・性別を一致させた比較において、心不全患者の骨髄脂肪量が健常者の約 10 倍に増加していることを明らかにしました。

本研究成果は、8 月 26 日付（現地時間）の国際学術誌「*Nature Communications*」に掲載されました。

●背景

心不全は高齢化に伴って世界的に増加しており、有効な予防法・治療法の開発が急務となっています。近年、骨髄で血液をつくるもとの細胞である造血幹細胞に炎症の“記憶”（**中枢性免疫記憶**、用語 5）が刻まれ、それが心臓をはじめとする全身の炎症や臓器障害に関与することが明らかになってきました。

研究グループは 2024 年に、心不全によるストレスがこの“記憶”を骨髄に残し、心不全の再発しやすさや多病（multimorbidity）の原因となることを報告しました。しかし、この記憶がどのような仕組みで形成されるのか、また通常は何がその形成を防いでいるのかは分かっていませんでした。

造血幹細胞は骨髄ニッチ細胞を構成する細胞と密接に相互作用しています。なかでも間葉系ストローマ細胞（MSC）は造血幹細胞との関わりが特に強いことから、研究グループは MSC に着目して研究を進めました。

●研究成果

心不全モデルマウスを用いた解析により、骨髄の間葉系ストローマ細胞（MSC）の中に、造血幹細胞が炎症性免疫細胞へ偏るのを抑える特定の“守り手”細胞（HBEGF を産生する MSC の一群）が存在することを見いだしました（図 1）。さらに、心不全では、この“守り手”細胞そのものが脂肪細胞へと変化して減少することを発見しました。

そこで、心不全マウス由来の“守り手”細胞と、健康なマウス由来の造血幹細胞を別の健康なマウスへ移植する実験を行いました。その結果、心不全を経験した“守り手”細胞は、健康な造血幹細胞に中枢性免疫記憶を書き込み、その造血幹細胞から生じて心臓へ移動したマクロファージは炎症性の性質を示しました。これにより、心臓機能の低下が認められました。

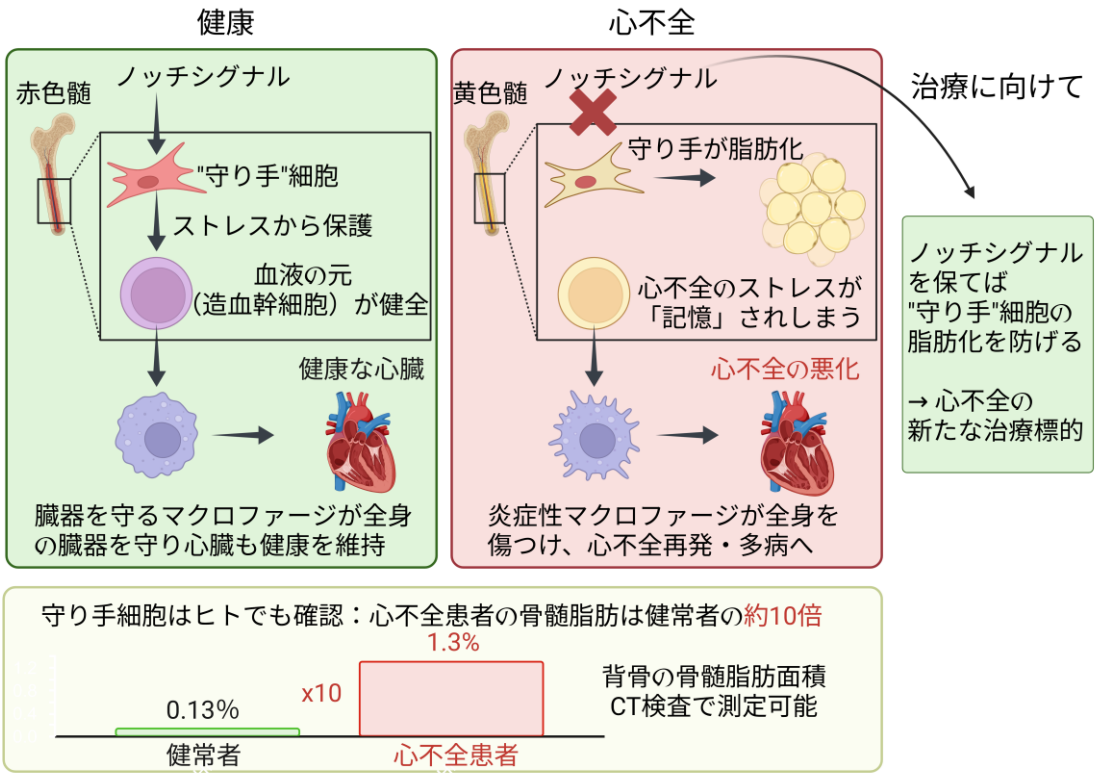

図１　心不全で骨髄の“守り手”細胞が脂肪細胞へと変化する仕組みと新たな治療標的（模式図）。上段：健康な骨髄（左）では、**ノッチシグナル**（用語 6）が働く“守り手”細胞（HBEGF を産生する間葉系ストローマ細胞）が、血液のもととなる造血幹細胞をストレスから保護しています。その結果、全身に供給されるマクロファージの恒常性が維持され、心臓を含む全身の健康が保たれています。一方、心不全になると（右）、ノッチシグナルが低下し、“守り手”細胞が脂肪細胞へと変化します。これにより骨髄は脂肪が蓄積した「黄色髄」となり、造血幹細胞に心不全のストレスが“記憶”（中枢性免疫記憶）として刻まれます。その結果、心臓を傷つける炎症性マクロファージが増加し、心機能の低下や心不全の再発、多病の進行につながります。下段：心不全患者では、背骨（椎体）の骨髄脂肪量が健常者と比べて約 10 倍に増加していました（CT で測定。年齢・性別を一致させた比較、心不全 15 例、対照 30 例。平均 1.3%対 0.13%、P=0.005）。これらの結果から、ノッチシグナルを維持して、“守り手”細胞の脂肪化を防ぐことが、心不全に対する新たな治療戦略となる可能性が示されました。

さらに、MSC において HBEGF の働きを抑制すると、心不全モデルマウスの心機能低下がより顕著になることが分かりました。また、一細胞レベルの遺伝子発現解析により、心不全では“守り手”細胞から造血幹細胞へ伝達される EGF シグナル（細胞の成長を促すシグナル）が低下することが示されました（図 2）。

加えて、“守り手”細胞が脂肪細胞へと変化して減少する原因が、細胞同士の接触を介して細胞運命を制御するノッチシグナルの低下にあることを明らかにしました。

さらに、ヒトの骨髄にも同様の“守り手”細胞（HBEGF 産生 MSC）が存在することを確認しました。CT 画像を用いた解析では、心不全患者の背骨（椎体）の骨髄脂肪量が、健常者と比べて約 10 倍に増加していることが明らかになりました（年齢・性別を一致させた比較。骨髄脂肪面積：平均 1.3% vs 0.13%、P=0.005）。

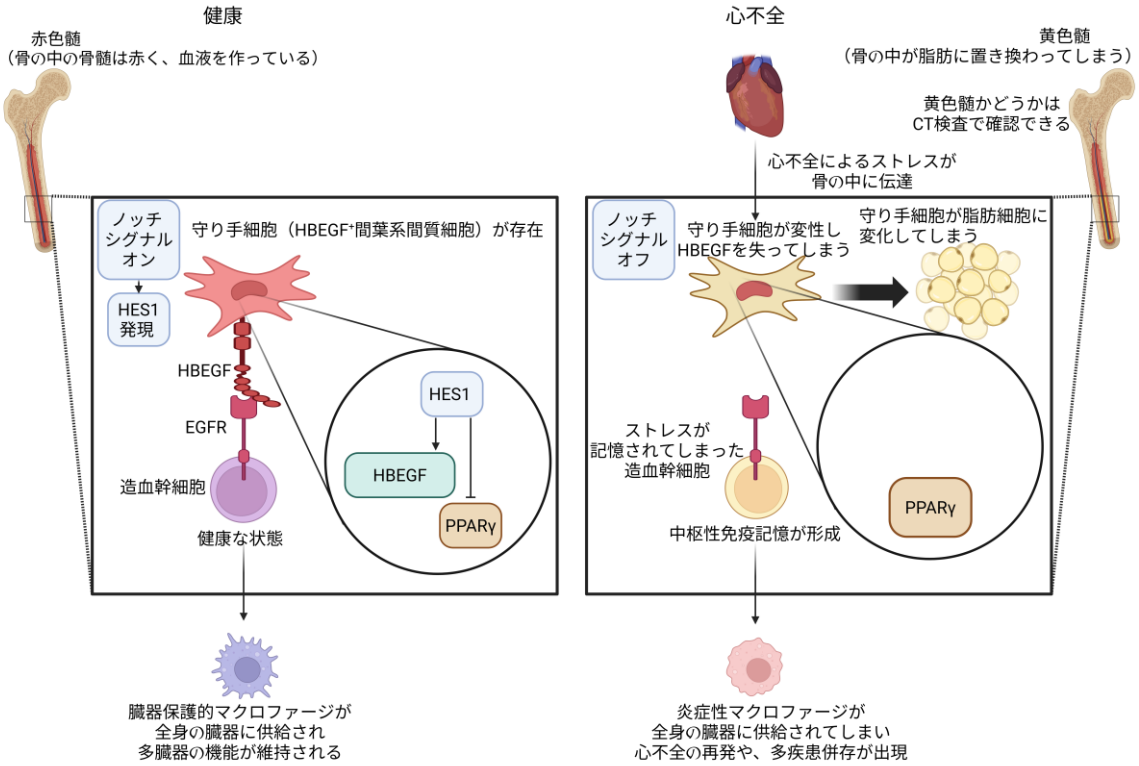

図 2　“守り手”細胞による造血幹細胞の制御機構と、心不全によるその破綻。
健康な状態（左）では、“守り手”細胞においてノッチシグナルが活性化され、転写因子 HES1 が発現しています。HES1 は脂肪細胞への分化を促進する PPARγ を抑制するとともに、HBEGF の産生を維持します。HBEGF は EGFR（EGF 受容体）を介して造血幹細胞に作用し、その機能を健全な状態に保つことで、臓器保護的なマクロファージが全身へ供給され、多臓器の恒常性が維持されます。一方、心不全になると（右）、心臓からのストレスが骨髄に伝わり、ノッチシグナルが低下します。その結果、HES1 の発現が減少し、PPARγ が活性化されることで、“守り手”細胞は脂肪細胞へと変化し、HBEGF の産生を失います。これにより骨髄は脂肪化した「黄色髄」となり、CT 検査で確認できるようになります。同時に HBEGF による EGF シグナルが低下した造血幹細胞には、中枢性免疫記憶が形成されます。その結果、炎症性マクロファージが全身へ供給され、心不全の再発や多病（multimorbidity）を促進します。本研究は、ノッチシグナルを維持して HBEGF 陽性の“守り手”細胞の脂肪化を防ぐことが、この悪循環を断つ治療戦略となる可能性を示しました。

●社会的インパクト

本研究は、これまで主に「心臓の病気」として捉えられてきた心不全が、血液をつくる骨髄の環境にまで影響を及ぼし、その変化が再び心臓の病態を悪化させることを明らかにした点に新規性があります。

また、“守り手”細胞の脂肪化を防いで HBEGF の働きを維持することは、心臓そのものではなく骨髄を標的とする、これまでにない新しい心不全治療法につながる可能性があります。さらに、骨髄脂肪は CT 画像で評価できることから、心不全の重症度や再発リスクを反映する新たな指標（バイオマーカー）として活用できる可能性があります。加えて、本研究成果は、“守り手”細胞の減少や骨髄脂肪の増加といった骨髄の変化を手がかりとして、心不全や関連疾患を発症前の超早期段階で予測・予防する技術の開発につながる可能性があります。これは、JST ムーンショット型研究開発事業（目標 2）が掲げる「2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」に貢献することが期待されます。

●今後の展開

本研究により、“守り手”細胞が脂肪細胞へと変化して減少する原因として、「ノッチシグナル」の低下が関与することが明らかになりました。ノッチシグナルの低下を防ぐことで、“守り手”細胞の喪失を抑え、心不全に対する新たな治療法の開発につながる可能性があります。

今後は、ノッチシグナルや HBEGF の働きを維持・補完する方法の探索を進めるとともに、骨髄ニッチを標的とした心不全の診断法や治療法の開発を目指します。

●付記

本研究は、JST ムーンショット型研究開発事業（目標 2「2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」、グラント番号 JPMJMS2023）、AMED ステップタイプ（FORCE）「自然免疫記憶による心不全発症メカニズムの解明と治療標的の探索」、文部科学省 科学研究費助成事業 基盤研究（A）「心臓内免疫細胞の機能異常と老化による心不全発症機序の解明」の支援を受けて行われました。

ムーンショット型研究開発事業　片桐秀樹プロジェクトマネージャーからのコメント

本プロジェクトでは、糖尿病の併発症である心不全を早期に見いだしその予防・治療につなげることを 1 つの大きな柱としている。本成果は、心不全が起こったことは骨髄細胞に記憶されその再発や多病に関わる、という同グループによる独自の発見を発展させ、その分子機序や関わる細胞種などメカニズムの解明を進めたものである。標的細胞や標的分子の解明により、心不全や関連する多病の予防・治療に向けての戦略の基盤となると考えられ、画期的であり、本プロジェクトにおいても非常に意義のある成果と考える。

【参考文献】

[1] Fujiu K, et al. A heart–brain–kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. Nature Medicine 23, 611–622 (2017).

[2] Nakayama Y, Fujiu K, et al. Heart failure promotes multimorbidity through innate immune memory. Science Immunology 9, eade3814 (2024).

【用語説明】

（1） **間葉系ストローマ細胞（MSC）**：骨髄内で造血幹細胞を支える細胞。本研究で見いだした“守り手”細胞は、この MSC のうち HBEGF を産生する一群である。

（2） **造血幹細胞**：骨髄に存在し、赤血球、白血球、血小板など、あらゆる血液細胞のもとになる細胞。

（3） **HBEGF（ヘパリン結合性 EGF 様増殖因子）**：細胞の成長や分化を促すタンパク質（成長因子）の一種。本研究では、“守り手”細胞が産生し、造血幹細胞の機能維持に重要な役割を果たす。

（4） **マクロファージ**：体内に侵入した病原体や不要な細胞を取り除く免疫細胞の一種。心臓を保護する働きを持つ一方、炎症性の性質が強まると、組織の線維化や機能低下を引き起こす。

（5） **中枢性免疫記憶**：造血幹細胞などの免疫細胞のもととなる細胞が過去に受けた刺激を“記憶”し、その後の免疫応答の強さや性質が変化する現象。

（6） **ノッチシグナル**：細胞同士が直接接触することで情報を伝達し、細胞の運命や機能を調節する仕組み。

【論文情報】

掲載誌：*Nature Communications*

論文タイトル：Altered Bone Marrow Niche Forms Central Innate Immune Memory Driving Cardiac Dysfunction in Heart Failure

著者：Kohsaku Goto, Yukiteru Nakayama, ほか, Ichiro Manabe*, Katsuhito Fujiu*（*責任著者）

DOI：10.1038/s41467-026-76178-z

【研究者プロフィール】

藤生 克仁（フジウ カツヒト） Katsuhito Fujiu

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 統合生理学分野 教授

研究分野：循環器病学、統合生理学

眞鍋 一郎（マナベ イチロウ） Ichiro Manabe
千葉大学 大学院医学研究院 システム医学　教授
研究分野：システム医学

【お問い合わせ先】

（報道取材申し込み先）
東京科学大学 総務企画部 広報課
取材申し込みページ：https://www.isct.ac.jp/ja/001/media
Email：media@adm.isct.ac.jp
TEL：03-5734-2975　FAX：03-5734-3661

千葉大学 広報室
Email：koho-press@chiba-u.jp
TEL：043-290-2018

東京大学 医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
Email：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
TEL：03-5800-9188

科学技術振興機構 広報課
Email：jstkoho@jst.go.jp
TEL：03-5214-8404　FAX：03-5214-8432

（JST 事業に関すること）
科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業部
松尾 浩司
Email：moonshot-info@jst.go.jp
TEL：03-5214-8419　FAX：03-5214-8427