

NEWS RELEASE

心臓リンパ管の新生が心筋炎の炎症を抑える

～VEGF-C によるリンパ管新生促進が自己免疫性心筋炎の
新たな治療戦略となる可能性～

- 自己免疫性心筋炎マウスモデルにおいて、VEGF-C 投与によりリンパ管新生が促進され、心筋浮腫が軽減
- VEGF-C は炎症性マクロファージ(iNOS 陽性)を選択的に減少させる
- RNA シーケンス解析により、マクロファージ活性化に関連する炎症性遺伝子プログラムの抑制を確認
- 心臓リンパ管系を標的とした治療が、炎症性心疾患に対する新たな疾患修飾療法となる可能性を示唆

【概要】

三重大学の研究グループは、自己免疫性心筋炎^{*1}のマウスモデルを用いて、VEGF-C(血管内皮増殖因子 C)^{*2}によるリンパ管新生^{*3}の促進が、心臓の炎症を抑制し心機能を保護することを世界で初めて明らかにしました。

心筋炎は心筋に炎症が起きる免疫疾患で、心不全に至ることもあります。心臓のリンパ管は余分な水分の排出や免疫調節に重要な役割を果たしていますが、自己免疫性心筋炎におけるリンパ管の役割はほとんど解明されていませんでした。本研究では、VEGFR3 選択的アゴニストである VEGF-C C156S を免疫後 1 週間から投与したところ、リンパ管新生と機能が促進され、心筋の水分含量が減少し、免疫細胞の浸潤と間質線維化が軽減されました。特筆すべきことに、VEGF-C は iNOS 陽性の炎症性マクロファージ^{*4}を選択的に減少させる一方、T 細胞や修復性マクロファージサブセットには影響を与えませんでした。遺伝子発現解析でも、マクロファージ活性化に関連する炎症性遺伝子プログラムの方制御が確認されました。

本成果は、心臓リンパ管系が心筋炎における免疫調節の場として修飾可能であることを示し、VEGFR3 を介したリンパ管新生刺激が炎症性心筋症に対する有望な治療戦略となる可能性を示しています。

【背景】

心筋炎は、ウイルス感染や自己免疫反応によって心筋に炎症が生じる疾患です。急性期には心筋浮腫と免疫細胞の浸潤が起り、適切に炎症が収束しない場合は線維化が進行し、拡張型心筋症へと移行する危険性があります。現在、心筋炎に対する有効な疾患修飾療法は確立されておらず、新たな治療アプローチの開発が求められています。

リンパ管は組織液の排出と免疫細胞の輸送を担い、炎症の収束に重要な役割を果たします。近年、心臓には豊富なリンパ管ネットワークが存在し、心筋梗塞後の回復に関与することが報告されています。しかし、自己免疫性心筋炎における心臓リンパ管の役割は不明でした。

【研究内容】

本研究では、以下の 3 点について解析を行いました。

1. 【心臓リンパ管新生の促進】

心筋ミオシンペプチドで免疫した EAM(実験的自己免疫性心筋炎)マウスに VEGF-C C156S(VEGFR3 選択的アゴニスト)を投与したところ、心臓リンパ管の発芽

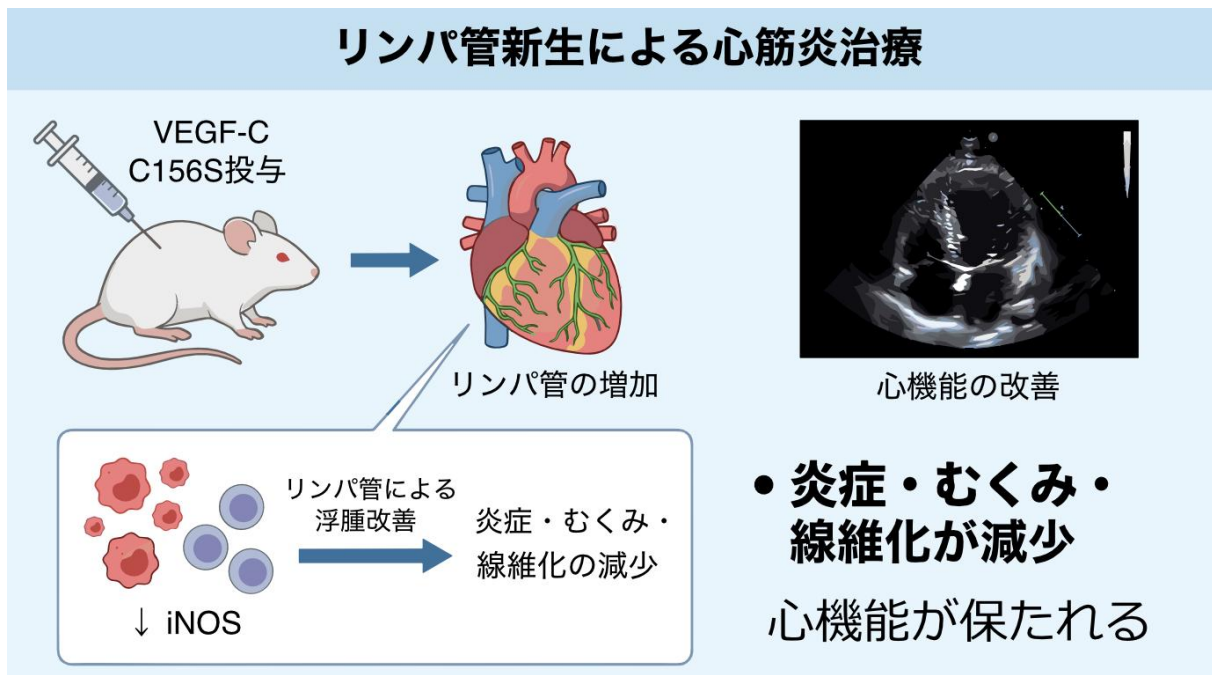
(sprouting)と密度が有意に増加しました。また、ヒト剖検心臓でも心筋炎に伴うリンパ管の拡張や増加が確認されました。

2. 【炎症性マクロファージの選択的抑制】

VEGF-C 投与により、iNOS 陽性の炎症性(M1 型)マクロファージの蓄積が選択的に抑制されました。一方、CD206 陽性の修復性(M2 型)マクロファージや T 細胞の割合は変化せず、広範な免疫抑制ではなく炎症収束の促進であることが示されました。

3. 【心機能の保護と線維化の軽減】

心エコー検査により、VEGF-C 投与群では心機能が有意に保持されていました。また、心筋水分含量の減少と間質線維化の軽減が確認されました。RNA シーケンス解析では、マクロファージ活性化に関連する炎症性遺伝子プログラムの方制御が認められました。



概念図: VEGF-C C156S 投与により心臓リンパ管新生が促進され、炎症性マクロファージの選択的減少と心筋浮腫・線維化の軽減をもたらす

【今後の展望】

本研究は、心臓リンパ管ネットワークが心筋炎における免疫調節可能な器官であることを明らかにしました。VEGF-C によるリンパ管新生促進は、単にリンパ排液を改善するだけでなく、炎症性マクロファージサブセットを選択的に調節し、心機能の改善につながります。現在、有効な疾患修飾療法が存在しない急性心筋炎に対して、VEGFR3 を介したリンパ管新生刺激は有望な治療戦略となる可能性があり、今後の臨床応用に向けた研究の進展が期待されます。

【用語解説】

※1 心筋炎: 心臓の筋肉(心筋細胞)に炎症が起きる病気で、ウイルス感染などを契機とした自己免疫反応が原因となります。重症化すると心不全や不整脈を引き起こすことがあります。

※2 VEGF-C(血管内皮増殖因子 C): リンパ管の成長と維持に重要なタンパク質です。VEGFR3(血管内皮増殖因子受容体 3)に結合してリンパ管内皮細胞の増殖・遊走を促進します。本研究では VEGFR3 選択的に作用する変異体 C156S を使用しました。

※3 リンパ管新生(lymphangiogenesis): 既存のリンパ管から新たなリンパ管が形成される過程です。リンパ管は組織液の排出と免疫細胞の輸送を担っており、炎症の収束に重要な役割を果たします。

※4 マクロファージ: 免疫を担う白血球の一種で、炎症性(M1 型、iNOS 陽性)と修復性(M2 型、CD206 陽性)のサブセットがあります。本研究では VEGF-C が M1 型を選択的に減少させることが示

されました。

【論文情報】

掲載誌:	Cardiovascular Research(Oxford University Press / European Society of Cardiology) インパクトファクター: 13.8
掲載日:	2026年3月17日(オンライン公開)
DOI:	10.1093/cvr/cvag057
論文タイトル:	VEGF-C-mediated cardiac lymphangiogenesis promotes inflammation resolution in autoimmune acute myocarditis in mice

著者:

Nanako Nakanishi(中西 名奈子、三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)
Shigeru Hara(原 繁、三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)
Keiki Nagaharu(永春 圭規、三重大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学)
Ryo Matsuyama(松山 稜、三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学)
Soyoka Fujita(藤田 奏花、三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学)
Shiro Nakamori(中森 史郎、三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学)
Ryuji Okamoto(岡本 隆二、三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学)
Kaoru Dohi(土肥 薫、三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学)
Michiaki Hiroe(廣江 道昭、国立国際医療研究センター)
Kyoko Imanaka-Yoshida(今中(吉田)恭子、三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)
Kazuaki Maruyama(丸山 和晃、三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)*責任著者

【謝辞】

本研究は、以下の各助成により実施いたしました。各機関からのご支援に深く感謝申し上げます。

- ・日本学術振興会 科学研究費助成事業(JP23K15949, JP25K12930)
- ・日本学術振興会 科学研究費助成事業(JP24K02250:今中恭子)
- ・日本応用酵素協会 Vascular Biology Innovation(VBIC)研究助成金
- ・公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成
- ・公益財団法人 金原一郎医学医療振興財団 研究助成
- ・公益財団法人 先進医薬研究振興財団(倉田奨励金)
- ・公益財団法人 日立財団 倉田奨励金
- ・三重大学 研究推進・大学院改革関連事業
- ・テルモ生命科学振興財団
- ・住友財団
- ・アステラス病態代謝研究会
- ・鈴木謙三記念医科学応用研究財団

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学 助教

丸山 和晃

TEL : 059-231-5009

E-mail : k.maruyama0608@gmail.com