



Title	In vitro polarized macrophages ameliorate adverse cardiac remodeling in a mouse model of transverse aortic constriction
Author(s)	Yakhshimurodov, Ulugbek Rustamovich
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105715
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	Yakhshimurodov Ulugbek Rustamovich
論文題名 Title	<i>In vitro</i> polarized macrophages ameliorate adverse cardiac remodeling in a mouse model of transverse aortic constriction (<i>In vitro</i> で分極させたマクロファージは、大動脈弓縮窄マウスモデルにおいて有害な心臓リモデリングを改善する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 Heart failure (HF) caused by pressure overload remains as one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, which can manifest itself in a wide range of clinical scenarios. Current therapeutic strategies are limited to lifestyle changes, pharmacological measures, and devices aimed at supporting heart function. This poses a challenge in the search for new strategies for disease management. Macrophages, constituting nearly 10% of non-myocyte cells in a healthy heart are considered a means to fill this gap due to their pleiotropic phenotype, which extends beyond the well-known functions of phagocytosis and antigen presentation. In this study, we evaluated the efficacy of bone marrow mononuclear cell (BMNC)-derived macrophages (BMNC-Mφ) in treating a mouse model of transverse aortic constriction (TAC).	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 In <i>in vitro</i> experiments, BMNC were polarized into BMNC-Mφ using a previously established protocol. We then performed transcriptomic analysis to confirm BMNC-Mφ marker genes compared to BMNC. BMNC-Mφ phenotypes were further validated by flow cytometry and RT-qPCR. In <i>in vivo</i> experiments, all mice underwent TAC surgery (day 0). On days 7 and 14 post-TAC, mice in the experimental and control groups received intravenous injections of approximately 3×10 ⁶ BMNC-Mφ or PBS, respectively. Heart function was assessed weekly by transthoracic echocardiography at baseline and 7, 14, 21, and 28 days post-TAC. Additionally, we monitored <i>in vivo</i> transcriptome dynamics over time using time-resolved deep RNA sequencing profiles of heart tissues from healthy, 1 day post-TAC, 8 days post-TAC, and 16 days post-TAC mice. Time-course transcriptomic profiling was followed by histological analysis of excised hearts on day 28. BMNC-Mφ showed phenotype similar to that of resident cardiac macrophages, with increased expression of key anti-inflammatory macrophage markers, including <i>Igf1</i> , <i>Arg1</i> , <i>Retnla</i> , <i>Ang2</i> , <i>Anxa2</i> , and others. <i>In vivo</i> application of BMNC-Mφ further confirmed their potential to mitigate adverse cardiac remodeling in TAC model. Mice receiving BMNC-Mφ better tolerated mechanical stress, as reflected in preserved LV function (LVEF [52.3% vs. 45.6%, p = 0.0152], LVFS [22.6% vs. 19.2%, p = 0.0208], and LVIDs [2.65 mm vs. 3.2 mm, p = 0.0261]), as well as structure (fibrosis area [5.6% vs. 10.67%, p < 0.01]). In addition, BMNC-Mφ promoted angiogenesis (2120.4 ± 25.5 per mm ² vs. 1512.4 ± 34 per mm ² , p < 0.05) and controlled cardiomyocyte growth, which was seen in the smaller short-axis diameter of cardiomyocytes in BMNC-Mφ-treated group (17.2 ± 0.18 μm vs. 19.45 ± 0.46 μm, p < 0.05).	
〔総 括(Conclusion)〕 The main conclusion drawn from our results is that BMNC-Mφ improved or at least preserved LV function and architecture through metabolic recovery, immunosuppression, organized cell cycle/proliferation, and fibrosis modulation.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)			
Yakhshimurodov Ulugbek Rustamovich			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	宮川 繁 署名
	副 査	大阪大学教授	島津 研三 署名
	副 査	大阪大学教授	新谷 康 署名
論文審査の結果の要旨			
圧負荷による左室肥大およびそれに続く心不全は、世界的にみて大きな経済的・社会的負担となっている。大動脈弁狭窄症に対する外科的治療介入など、確立された治療方法を行なった後の治療選択肢は薬物療法に限られており、新規治療戦略が求められている。圧負荷による病的心臓リモデリングには、炎症による繊維化が関与するとされ、生体内では極性化したマクロファージがその制御を行っている。本研究では、in vitro で骨髄細胞から分化、極性化させたマクロファージを、大動脈弓縮窄マウスモデルに対して投与することにより、病的心臓リモデリングを抑制することが示された。治療メカニズムについては、免疫抑制、血管新生の促進、代謝状態の回復、細胞周期および細胞増殖の制御、細胞外マトリックスの制御の可能性が示された。本研究は圧負荷による心不全の新規治療戦略を提示するものであり、将来的な臨床応用への発展につながる可能性を有しており、医学博士号授与に値するものであると考えられる。			