

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

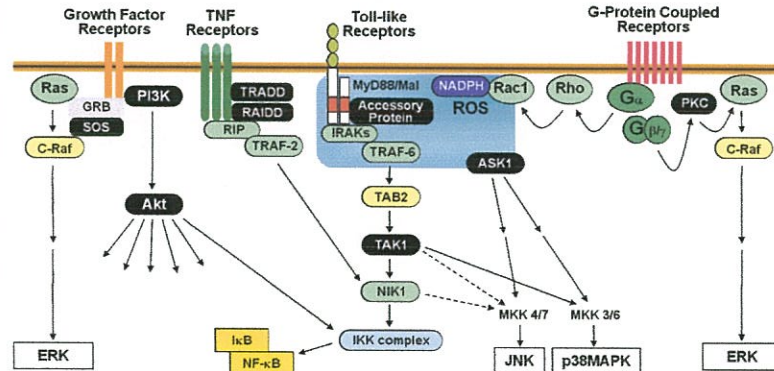
施設・所属: 大阪大学 保健センター / 循環器内科 氏名 真田 昌爾

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

【背景と目的】 心筋ストレス刺激に呼応し誘導される物質の網羅的な解析を通じ、我々が初めて発見した内因性免疫抑制性サイトカインシステム ST2/IL-33 は、大規模臨床試験のサンプル解析を経てその血中濃度と心筋梗塞後及び慢性心不全症例の生命予後との高い相関を示し、また最新知見からは alarmin 分子としてストレス警告シグナルを作動させ、広範囲のストレス応答性生命現象を制御する可能性も示唆されている。よってその刺激伝達システムを検討し、機能を解析して更に ST2 や IL-33 の投与が細胞死の進行を阻止、心筋収縮特性や代謝を改善し、不全心の機能・生命予後を改善できるか解明し、新しい臨床心不全治療への道を開くことを本研究の目的とした。

【研究方法と結果】 In vitro のラット新生仔心筋細胞を用いた検討では、興味ある事に IL-33 自身では ERK 以外の MAPK・Akt を活性化する能力は微弱であり、IL-33 を前投与すると、AT-II (Angiotensin-II) による活性化が一般的に細胞障害性シグナルの p38・JNK のみで抑制され、細胞保護性シグナル ERK・Akt の活性化には影響がなかった。同様に細胞内 ROS 産生は、IL-33 前投与では AT-II による活性化が IL-33 単独と同レベルまで抑制され、IL-33 は内因性の心筋障害ストレス応答性抑制因子と示唆された。次に IL-33 は NRCM にて PDGF-BB、TNF-α 由来の NF-κB 活性化を抑制せず、GPCR 由来ストレスシグナルによる NF-κB 活性化のみを抑制した。

一方、In vivo TAC 圧負荷モデルで IL-33-KO は WT に比べ心筋リモデリングが増悪し、我々が既に観察した知見と一致した。更に WKY ラット心筋梗塞モデルで 2 週間 IL-33 を連続投与すると有意に心機能の改善と左室拡大の抑制が見られ、虚血性心筋障害モデルでも同様に IL-33 の心臓リモデリング抑制作用が示された。



更に WKY ラット心筋梗塞モデルで 2 週間 IL-33 を連続投与すると有意に心機能の改善と左室拡大の抑制が見られ、虚血性心筋障害モデルでも同様に IL-33 の心臓リモデリング抑制作用が示された。

【本研究の成果】 本研究の結果から、IL-33/ST2 シグナルが心臓にてストレス応答性に機能する内因性抑制性サイトカインシステムと強固に提示されたといえる。加えて本研究では内因性物質 mature-rIL-33 の全身投与を行っている為、本研究の成果は安全性が高い

IL-33/ST2、他のシグナル(PDGF、TNF)と NF-κB 活性化の関係。GPCRシグナルは図のようにROSを介し受容体複合体に近いレベルでIL-33/ST2と共役して活性化を制御している事が予測された。

い臨床治療への Feasibility が極めて高いと言える。一方、線維芽細胞由来の IL-33 と心筋由来の ST2 の連関、また心筋障害性の GPCR シグナルと抑制性の TLR システム IL-33/ST2 の心筋細胞上でのクロストークを考える上で、今回我々が IL-33 による p38・JNK の特異的な抑制を発見した事から GPCR シグナルと TLR シグナルの共役には ROS が直接関与している事が示唆され、更に GPCR 刺激にて増加した ROS を IL-33 が有意に抑制した事、心筋細胞で PDGF・TNF-α 由来の NF-κB 活性化を IL-33 が抑制しなかった事からも、ST2 に係る細胞内シグナル経路の上位での GPCR 由来刺激の制御が裏付けられ、最終的に心臓における NF-κB の制御及び GPCR と TLR のクロストークは上記(図)の如くであると初めて予測され得た。

我々は既に ST2KO マウス TAC 圧負荷モデルにて IL-33 投与が心臓リモデリングを著明に抑制し、生命予後を改善する事実を突き止めている為、今後更に IL-33KO マウスのデータを引続き集積し、ST2 受容体複合体形成因子の特異的 KD、KO 等を用いた Gain/Loss of function 実験を加えて、引き続き上記の知見及び IL-33/ST2 シグナルの全容予測の裏付けを進める。

