The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Interleukin-16 Promotes Cardiac Fibrosis and Myocardial Stiffening in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
Author(s)	Tamaki, Shunsuke
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26289
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

〔論文題名：Thesis Title〕

Interleukin-16 Promotes Cardiac Fibrosis and Myocardial Stiffening in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

（インターロイキン16は拡張不全において心筋線維化を促進し心筋スティフネスを上昇させる）

専攻名 Division ：内科系臨床医学専攻　　学位申請者 Name ：玉置　俊介

〔目　的(Purpose)〕

慢性心不全患者の約半数は、左室駆出率が保たれた拡張不全であり、左室駆出率低下を伴う収縮不全と同様に予後不良である。治療法の進歩により収縮不全の予後は以前に比し改善したものの、拡張不全の治療法は未だ確立されていない。

慢性炎症反応は臓器線維化に関わっている事が報告されている。また一方で心筋線維化は拡張不全発症に関わる重要な因子である。しかし、拡張不全発症における炎症反応の関与については十分解明されていない。そこで本研究では、拡張不全発症に関与する炎症メディエーターを明らかにし、拡張不全の新たな治療ターゲットを検索する事を目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

マルチプレックスアッセイによる血清中サイトカイン・ケモカインの網羅的スクリーニングの結果、拡張不全患者の血清インターロイキン16（IL-16）濃度が健常人・収縮不全患者に比し有意に高値であることが明らかとなった。検体数を増やし、より定量性の高いELISA法にて健常人と拡張不全患者の血清IL-16濃度を比較したが、やはり拡張不全群の血清IL-16濃度は健常人に比し高値であった。さらに血清IL-16濃度は心臓超音波検査による左室拡張能指標と相関し、血清IL-16濃度が高いほど左室拡張能指標は不良であった。

血清IL-16濃度はダールラット拡張不全モデルでも高値であり、左室拡張末期圧・肺重量と正の相関を示し、さらに心筋スティフネス定数とも相関した。拡張不全モデル左室心筋のIL-16遺伝子発現が亢進していた事から、心臓IL-16発現の亢進が拡張不全発症の原因の一つである可能性が示唆された。

そこで、α-MHCプロモーターによる心筋特異的IL-16トランスジェニック（TG）マウスを作成した。TGマウスの心筋線維化は亢進し、心筋スティフネスも上昇していた。またTGマウス左室心筋でのCollagen I・TGF-β1・CTGFの遺伝子発現およびタンパク発現は、Non-TGマウスに比べ有意に亢進していた。IL-16が単球に対し遊走活性を持つという報告、および心筋線維化発生に心臓マクロファージが関与するという報告に基づき、IL-16 TGマウスの心筋内マクロファージ数を評価したところ、Non-TGマウスに比し有意にマクロファージ数が増加していた。マウス腹腔マクロファージにIL-16を作用させたところ、IL-16用量依存性に培地中TGF-β1濃度の上昇を認め、またTGマウス心筋ではNon-TGマウスに比しTGF-β1陽性マクロファージが増加していた。これらの事から、IL-16は心臓へのマクロファージ浸潤を促し、さらにマクロファージからのTGF-β1産生を促進することで、心筋線維化と心筋スティフネスの亢進をもたらしている事が示唆された。

最後に、心筋線維化の病態解析によく用いられるアンジオテンシンⅡ（AngⅡ）持続投与マウスにて、IL-16中和抗体投与によるIL-16阻害の効果を評価した。AngⅡ投与により、心臓IL-16発現はコントロール群に比べ有意に亢進していた。IL-16中和抗体投与によって、AngⅡ投与により生じた心筋線維化は有意に抑制された。

〔総　括(Conclusion)〕

IL-16は心筋線維化を亢進し心筋スティフネスを上昇させることで拡張不全発症に関与している事が示唆された。IL-16の阻害は拡張不全の新たな治療ターゲットになり得ると考えられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　玉置　俊介

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	金倉　譲
	副　査	大阪大学教授	桑木　寛之
	副　査	大阪大学教授	藤尾　慶

論文審査の結果の要旨

心不全患者の約半数は、左室収縮能が保たれた拡張不全である。本研究は、拡張不全発症に関与する炎症メディエーターの検索を目的とした。

血清中サイトカイン・ケモカインの網羅的測定の結果、拡張不全患者の血清インターロイキン16（IL-16）濃度は高値を示し、左室拡張能指標と相関した。血清IL-16濃度はラット拡張不全モデルでも高値であり、心臓の受動的な硬さである心筋スティフネスと相関し、心筋IL-16発現は亢進していた。心筋特異的にIL-16を過剰発現させたマウスの心筋線維化は亢進し、心筋スティフネスも上昇していた。一方で、アンジオテンシンⅡ持続投与マウスの心筋線維化は、IL-16中和抗体投与により抑制された。

よって、IL-16は心筋線維化を亢進し心筋スティフネスを上昇させることで拡張不全発症に関与し、IL-16作用の阻害により拡張不全発症を防ぎ得ることが示唆された。本研究は、拡張不全の新たな治療ターゲットを示した点で画期的であり、学位の授与に値すると考えられる。