

Title	STAT3 mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury through metallothionein induction in the heart
Author(s)	大嶋, 有一
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46223
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	おおしま ゆういち 大 嶋 有 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 19751 号
学位授与年月日	平成 17 年 7 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	STAT3 mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury through metallothionein induction in the heart (STAT3 は心臓においてメタロチオネインの誘導を介して虚血再灌流傷害に対する心保護を成立させる)
論文審査委員	(主査) 教授 川瀬 一郎 (副査) 教授 森本 兼曩 教授 堀 正二

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) は cytokine signal に関与する転写因子として見出された。心筋細胞においてはカテコラミン刺激や機械的伸展刺激によって STAT 分子が活性化されることが示されてきた。活性化した STAT 分子は bcl-xL や VEGF の発現を誘導することが明らかになって心筋保護的に作用することが考えられてきた。また虚血プレコンディショニングにおいても STAT3 活性が関与することが示唆されてきた。本研究はトランスジェニックマウスを用いて in vivo における虚血再灌流傷害に対する STAT3 活性の心保護効果について検討することを目的とする。

〔方法ならびに成績〕

α MHC 遺伝子プロモーターを用いて心筋特異的に活性化型 STAT3 を発現するトランスジェニックマウス (TG) を作成した。左肋間開胸し左冠動脈を 60 分間結さつた後、結さつをほどいて再灌流とした。虚血再灌流後の心筋梗塞領域の評価には triphenyltetrazolium chloride 染色を用いた。その結果 TG 群ではノントランスジェニックの同胞 (NTG) に比し 60.3% の梗塞領域の縮小を認めた ($p < 0.005$)。Reactive oxygen species (ROS) により誘導される 8-isoprostane の心臓内濃度を enzyme immunoassay により定量したところ、NTG 群では再灌流後に約 3 倍に増加したが、TG 群ではその増加が抑制されていた ($p < 0.005$)。2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (H2DCFDA) は ROS により蛍光物質である dichlorodihydrofluorescein (DCF) に酸化されるが、H2DCFDA 前投与後のマウスで、再灌流後の DCF の蛍光強度を LAS3000 システムにて定量したところ、TG 群では NTG 群と比較して 84% の ROS 産生抑制効果を認めた ($p < 0.005$)。Northern blot analysis および Western blot analysis では TG においては ROS スカベンジャーである metallothionein (MT) の mRNA 発現および蛋白発現が上昇していた。次に TG を MT null マウス ($MT^{-/-}$) と交配し double mutant mouse ($TG-MT^{-/-}$) を作成した。TG- $MT^{-/+}$ では $MT^{-/+}$ と比較して虚血再灌流後の梗塞領域の縮小が認められたが、TG- $MT^{-/-}$ ではその効果が失われた。DCF で検討したところ TG- $MT^{-/-}$ では再灌流後の ROS 産生抑制効果が失われた。以上の結果から STAT3 活性化は心保護効果をもたらし、そのメカニズムとして MT 産生を介した酸化ストレス抑制によるものが考えられた。

〔総括〕

心筋細胞における STAT3 活性化は metallothionein の発現誘導を介して虚血再灌流傷害に対する心筋保護を成立させた。

論文審査の結果の要旨

本論文において申請者は転写因子である STAT3 活性を介した心臓保護効果について、そのメカニズムの解明のために遺伝子改変マウスを作成して検討した。心臓において STAT3 を活性化させた遺伝子改変マウスは虚血・再灌流に伴う心筋細胞傷害に耐性を示した。遺伝子発現の検討や活性酸素種の測定によって、STAT3 による心臓保護効果発現には、その標的蛋白であるメタロチオネインの発現誘導が必要であること、増加したメタロチオネインが活性酸素種を消去することで組織傷害が抑制されることが明らかになった。この知見は強力な心臓保護効果を有する虚血プレコンディショニング現象のメカニズムの一つを説明するものと考えられる。また臨床現場においても虚血プレコンディショニング現象は認知されており、この経路のメカニズム解明は新しい心臓保護法の開発にも期待できるため臨床的意義も評価できる。以上から本論文は学位の授与に値すると考えられる。