

Title	Identification of cardiac myocytes as the target of interleukin 11, a cardioprotective cytokine
Author(s)	木村, 竜介
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54136
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【159】

氏 名	木 村 竜 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 0 7 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 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	Identification of cardiac myocytes as the target of interleukin 11, a cardioprotective cytokine (インターロイキン11の心筋細胞に対する作用とその心保護効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 川 瀬 一 郎 (副査) 教 授 瀧 原 圭 子 教 授 楽 木 宏 実

論文内容の要旨

【目的】

虚血性心疾患、心筋症、心不全の病態には、多彩なサイトカイン、神経体液性因子が関与している。中でも、インターロイキン 6 (IL-6) ファミリーサイトカインは、さまざまな心疾患において発現増強することが知られている。IL-6 ファミリーサイトカインは、各サイトカイン特異的受容体および共通の受容体 glycoprotein130 (gp130) と複合体を形成して、signal transducer and activator of transcription (STAT) および extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 を活性化し、細胞内に情報を伝達する。これまで、gp130 を介する情報伝達系は心筋保護に関する多彩な分子の発現を誘導し、細胞生存性促進作用、組織内血管新生作用を示すことが明らかになっている。事実、心筋特異的に gp130 を欠損させたマウスでは急性圧負荷により左室内腔の拡大と心不全を来すことが報告されており、gp130 を介した情報伝達系が心筋保護に重要な役割を果たしていることが示唆される。

インターロイキン 11 (IL-11) は、IL-6 ファミリーに属するサイトカインであり、血球増殖作用および免疫調節作用があり、抗がん剤治療における血小板減少症に対し既に臨床的に使用されている。IL-11 は培養心筋細胞で発現することが知られていたがその機能は不明であった。本研究では、IL-11 の標的細胞を同定すること、IL-11/gp130/STAT3 系を介したシグナル伝達系の生物学的意義を明らかにすることを目的とした。

【方法ならびに成績】

C57Bl6 マウス心筋虚血再灌流障害モデルを用い、虚血前に IL-11 を静注した群とコントロール群で心筋梗塞領域のサイズを比較した。IL-11 静注群では虚血再灌流によって引き起こされた心筋梗塞領域がコントロール群と比して 63%減少した。

RT-PCR 法により、IL-11 受容体がラット新生仔培養心筋細胞および線維芽細胞で発現していることを確認した。抗 IL-11 抗体を用いた免疫蛍光染色法により、IL-11 受容体が心筋細胞に存在することを確認した。ラット新生仔培養心筋細胞を IL-11 を用いて刺激し、STAT3 および ERK1/2 のリン酸化がおこることを、抗リン酸化 STAT3 抗体および抗リン酸化 ERK1/2 抗体を用いた免疫プロット法により確認した。STAT3 と ERK1/2 のリン酸化は IL-11 による刺激 5 分後より認められ、60 分後に刺激前のレベルに復した。マウス抗 gp130 抗体を用いて、マウス心筋細胞における IL-11 による STAT3 と ERK1/2 の活性化が抑制されることを確認した。以上により、IL-11 は、心筋細胞において gp130 を介してシグナルを伝達することが示唆された。

次に、IL-11 刺激により、リン酸化 STAT3 が培養心筋細胞内、特に核内で増加することを免疫蛍光染色法により確認した。また、IL-11 刺激により培養心筋細胞の細胞核の分画において STAT3 が増加することを免疫プロット法により確認した。以上により、心筋細胞において IL-11 の刺激によりリン酸化された STAT3 が核内へ移行することが示唆された。

leukemia inhibitory factor や cardiotrophin-1 など他の gp130 を介するシグナルは、培養心筋細胞に肥

大を惹起することが知られている。そこで、IL-11 刺激による培養心筋細胞の形態的変化を蛍光免疫組織学的手法により検討した。その結果、IL-11 刺激により、細胞サイズの拡大、特に長軸方向への延長が認められた。この変化は、他の gp130 を介するシグナルによる心筋細胞肥大と同様の表現型であり、IL-11 がこれまで報告されてきた gp130 シグナルと重複性を有することが示された。

H₂O₂ による細胞死に対する IL-11 の効果を解析するため、培養心筋細胞を 3 時間 IL-11 で処理した後、H₂O₂ に 24 時間曝露して annexin V 染色を行った。H₂O₂ に対する曝露は、annexin V 染色陽性細胞を増加させるが、IL-11 処置は、H₂O₂ による annexin-V 陽性細胞の増加を著明に抑制した。すなわち、IL-11 は H₂O₂ による細胞死を抑制する効果があることが示唆された。また、dominant negative STAT3 を遺伝子導入すると、IL-11 による細胞死抑制効果が消失することから、IL-11 の細胞死抑制効果は STAT3 を介していることが示唆された。

【総括】

本研究は、IL-11 が新たな cardiac cytokine であり、心筋細胞に対し細胞保護作用を示すことを確認した初めての報告である。また、本研究で IL-11 が gp130/STAT3 を介して心筋細胞保護作用を示すことが明らかになった。IL-6 ファミリーサイトカインの gp130 を介する心筋保護効果はこれまでに確認されているが、IL-6 ファミリーサイトカインの多くは、強力に炎症を惹起するため臨床応用は困難と考えられてきた。IL-11 は既に臨床使用されていることからヒトにおける安全性が確認されており、心疾患に対する臨床応用の可能性が期待される。

論文審査の結果の要旨

インターロイキン 6 (IL-6) ファミリーサイトカインは glycoprotein130 (gp130) を介して signal transducer and activator of transcription (STAT)3 および extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 を活性化し、心筋保護効果を示すことが報告されている。インターロイキン 11 (IL-11) はこの IL-6 ファミリーに属するサイトカインであり、血球増殖作用、免疫調節作用を示すことが知られている。

本研究は、IL-11 が gp130/STAT3 を介する情報伝達系により心筋細胞保護作用を示すことを in vivo 及び in vitro の系で確認した初めての報告である。IL-11 は抗がん剤治療における血小板減少症に対し既に臨床的に使用され、ヒトにおける安全性が確認されていることから、本研究の成果は、IL-11 の心疾患に対する臨床応用を提案するものであり、内科学の進歩に多大な貢献をなすことが期待される。

以上により本研究は博士 (医学) の学位授与に値するものと認める。