



Title	IL-11によるSTAT3シグナルを標的とした新規心不全治療確立のための研究
Author(s)	尾花, 理徳
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58569">https://hdl.handle.net/11094/58569</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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

## 【2】

氏名	尾花理徳
博士の専攻分野の名称	博士（臨床薬学）
学位記番号	第 24530 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	IL-11によるSTAT3シグナルを標的とした新規心不全治療確立のための研究
論文審査委員	(主査) 教授 藤尾 慈 (副査) 教授 八木 清仁 教授 堤 康央 教授 辻川 和丈

## 論文内容の要旨

日本をはじめとした先進諸国において、心血管病は主要な死因のひとつである。あらゆる心疾患の終末像である心不全は、極めて予後不良の病態である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、β アドレナリン受容体遮断薬などの既存の心不全治療薬には一定の効果が認められているものの、心不全発症後の 5 年生存率は 50%程度と十分な生命予後の改善には至っておらず、新規心不全治療戦略の開発が急務である。

近年、心筋組織内には内因性の保護機構が存在し、心筋組織の恒常性の維持に重要な働きを果たしていることが明らかになってきた。その中でも、interleukin (IL)-6 ファミリーサイトカインは、心筋細胞にお

いて signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) の活性化を介し、心筋保護や心筋組織内血管形成、オートクライン/パラクライン系を介した心筋組織の構築の制御などに関与することが報告されている。よって、内因性保護機構を基盤とした、STAT3 を強力に活性化する IL-6 ファミリーサイトカインを用いた新規治療法の開発が想起される。しかし、IL-6 ファミリーサイトカインの多くは炎症誘発作用を併せ持つため、臨床応用は困難であると考えられる。一方、IL-6 ファミリーサイトカインは、サイトカインごとに多彩な作用 (pleiotropy) を示すとともに、サイトカイン間で重複した作用 (redundancy) を示すことから、興味深いことに IL-6 ファミリーサイトカインの一つである IL-11 には抗炎症作用が認められている。また、その組み換え体 oprelvekin は、米国では癌化学療法後の血小板減少症に対する治療薬として既に承認されている (NEUMEGA®, Wyeth)。そこで、本研究では、サイトカインシグナルを標的とした治療戦略の臨床応用を目指し、IL-6 ファミリーサイトカインのうち、ヒトへの投与が可能である IL-11 に着目し、IL-11 の心疾患に対する臨床的有用性ならびに心筋細胞における IL-11/STAT3 シグナルの重要性について検討した。

はじめに、心筋組織内における IL-11 の存在とその意義を、心筋梗塞モデルマウスを用いて検討した。その結果、心筋梗塞時に心筋組織内において IL-11 の mRNA 発現が上昇することを見出した。また、IL-11 はマウスの心臓に作用し、心筋 STAT3 を活性化させることを明らかにした。このことは、IL-11 が心疾患病態時に STAT3 活性化を介し、内因性保護機構として働くことを示唆するものである。

次に、IL-11 の臨床的有用性を評価するため、マウス虚血再灌流モデルとマウス心筋梗塞モデルを用いて検討を行った。虚血再灌流モデルにおいては、虚血 30 分後の再灌流時に IL-11 を静脈内投与し、再灌流 24 時間後において、その効果を検討した。IL-11 の心筋傷害に対する効果を triphenyltetrazolium chloride 染色を用いて評価したところ、IL-11 (20 μg/kg, 50 μg/kg) は虚血再灌流後の心筋傷害を有意に抑制することが明らかとなった。また、dihydroethidium 染色を用いた検討より、IL-11 は虚血再灌流後の活性酸素種の発現上昇を抑制すること、また terminal deoxynucleotide transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 染色を用いた検討より、IL-11 は心筋アポトーシスを抑制することが明らかとなった。また、IL-11 の虚血再灌流傷害抑制作用メカニズムを明らかにするため、心筋特異的 STAT3 コンディショナルノックアウト (STAT3 CKO) マウスを用いて検討を行った。その結果、IL-11 の虚血再灌流傷害抑制作用は STAT3 CKO マウスでは消失した。よって、IL-11 が虚血再灌流傷害に対して心筋 STAT3 を介した post-conditioning 効果を有することが明らかとなった。

また、慢性心筋梗塞モデルにおいては、マウスの左冠動脈を結紮し、翌日より IL-11 を一日 1 回 5 日間、尾静脈より投与し、結紮 14 日後において、その効果を検討した。Masson's trichrome 染色により、梗塞後の心筋線維化を評価したところ、IL-11 は心筋梗塞後の心筋線維化を抑制することが明らかとなった。ま

た、Langendorff法を用い心機能を評価したところ、IL-11投与により梗塞後の心機能低下の抑制が認められた。また、TUNEL染色によりIL-11が心筋梗塞後の心筋アポトーシスを抑制すること、さらには抗CD31抗体を用いた免疫染色によりIL-11は毛細血管密度を上昇させることを見出した。さらに、STAT3CKOマウスにおいてはIL-11の心筋リモデリング抑制効果が認められないこと、および心筋特異的活性型STAT3トランスジェニックマウスは梗塞後の心筋リモデリングに対して抵抗性を示すことを明らかとした。以上より、心筋梗塞後の病的な心筋リモデリングを抑制するには心筋STAT3の活性化が必要かつ十分であり、IL-11はその作用機序に即した治療薬として有用であることが明らかとなった。

本研究の成果は、IL-11が心筋STAT3活性化を介し心不全発症を予防するという、既存の循環器病治療薬とは異なる機序による効果を有し、新規心不全発症予防療法となりうる可能性を示唆する。

今後、本研究で得られた知見を基に、ヒトを対象とした臨床試験においてIL-11の心血管病に対する有用性が示され、IL-11が日本発の新規心血管病治療戦略となることを期待する。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文では、心筋細胞における内因性保護機構に基づいた新規心不全治療戦略の確立を目指し、IL-11シグナルを介した心保護効果に関する検討がなされた。その結果、虚血再灌流モデルマウスを用いた検討より、IL-11は虚血再灌流傷害に対してpost-conditioning効果を有し、また、その作用は心筋STAT3を介して発揮されることを見出した。さらに、心筋梗塞モデルマウスを用いた検討より、IL-11は心筋梗塞後の病的な心筋リモデリングを抑制すること、また、病的な心筋リモデリング抑制においても、上記と同様に心筋STAT3活性化が必要かつ十分であることを明らかにした。

以上、本研究成果は、IL-11による心筋保護シグナルSTAT3を標的とした心不全発症予防法に繋がる重要な基礎的、前臨床的知見と評価できる。これまで、さまざまな心不全治療薬が開発されているが、その標的シグナルは極めて限られており、この10年間特記すべき進展はない。本研究は、新規心不全治療法を提案するものであり、多くの患者に福音をもたらしうるものと期待される。よって、博士の学位を授与するに相応しいと考える。