

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590873

研究課題名(和文)

心不全の新しい発症機構に関する研究:シグナル制御因子 SOCS3 の役割

研究課題名(英文)

The role of signal repressor SOCS3 in development of heart failure

研究代表者

安川 秀雄(YASUKAWA HIDEO)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：60289361

研究成果の概要(和文)：

心筋特異的 SOCS3 ノックアウトマウス (SOCS3-CKO) を作成し、このマウスが生後 7 ヶ月までに心不全を発症し死亡することを見いだした。SOCS3-CKO の心臓は拡大し収縮能の低下が顕著であったが、線維化、肥大や炎症細胞浸潤は認められなかった。心不全に陥った SOCS3-CKO の心筋では、Ca²⁺ transients の上昇が認められ、心室性不整脈が優位に誘発されることも見いだした。心筋特異的 gp130/SOCS3 欠損マウスを作成したところ、心筋特異的に gp130 を欠損させることによって、SOCS3-CKO の心不全はレスキューされた。老化に伴う心不全の発症において、サイトカインの機能を調節する SOCS3 が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、次に、SOCS3-CKO において急性心筋梗塞後の心不全発症が予防されるメカニズムについて検証した。SOCS3-CKO において、STAT3 リン酸化の遷延にともない、心筋アポトーシスの抑制、血管新生の亢進。ミトコンドリア機能が維持されていることを見いだした。心筋の SOCS3 が急性心筋梗塞後の心不全予防の治療標的となることを明らかにできた。

研究成果の概要(英文)：

We generated cardiac-specific SOCS3 knockout (SOCS3-CKO) mice. These mice showed increased activation of gp130 downstream signaling from 15 weeks of age and developed heart failure from around 25 weeks of age. Ca²⁺ transients were significantly increased in SOCS3-CKO failing hearts. We also found various ventricular arrhythmias in SOCS3-CKO non-failing hearts. To determine whether the cardiac phenotype is mediated through gp130 signaling, we generated cardiac-specific gp130 and SOCS3 double knockout mice. Double KO mice lived significantly longer and showed completely different histological abnormalities compared to SOCS3-CKO mice. These results demonstrate the critical role of SOCS3 regulation on cardiac gp130 signaling in the pathogenesis of contractile dysfunction and ventricular arrhythmias.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心不全、サイトカイン、JAK/STAT、SOCS、心筋梗塞

1. 研究開始当初の背景

申請者のグループは、Suppressor Of Cytokine Signaling-3 (SOCS3)をクローニングし、その分子作用機序、生理機能や病態との関連（炎症、肥満、心筋肥大、ウイルス性心筋炎）について報告してきた。さらに、心筋細胞におけるSOCS3の機能を明らかにするために、心筋特異的SOCS3ノックアウトマウスを作成した。その結果、このマウスが生後7ヶ月までに心不全を発症し死亡することを見いだした。心筋特異的SOCS3ノックアウトマウスの心臓は拡大し収縮能の低下が顕著であったが、線維化、肥大や炎症細胞浸潤は認められず、通常的心不全とは異なる病態が推測された。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「心筋細胞においてSOCS3がコントロールしている経路を探索し、心筋細胞のSOCS3が欠損することで、どのように心不全が発症するのかを明らかにすること」である。

3. 研究の方法

心筋特異的SOCS3ノックアウトマウスの心不全発症のメカニズムを明らかにするための実験計画は以下の通りである。

(1)平成20年度

- ①心筋特異的SOCS3ノックアウトマウスの心臓を用いたジーンチップ解析
- ②心筋特異的SOCS3ノックアウトマウスの単離心筋細胞の遺伝子プロファイルの作成
- ③心筋特異的SOCS3とgp130のダブルノックアウトマウスの作成

(2)平成21年度以降

- ①心筋特異的SOCS3とgp130のダブルノックアウトマウスの解析
- ②心筋細胞でSOCS3がコントロールしている経路をSOCS3がどのように制御しているかを明らかにする。
- ③SOCS3がコントロールしている経路を抑制することによって、心筋特異的SOCS3ノックアウトマウスの心不全発症がレスキューできるか否かについて検証する。

4. 研究成果

心筋特異的SOCS3ノックアウトマウス(SOCS3-CK0)を作成し、このマウスが生後7ヶ月までに心不全を発症し死亡することを見いだした。SOCS3-CK0の心臓は拡大し収縮能の低下が顕著であったが、線維化、肥大や炎症細胞浸潤は認められず、通常的心不全とは異なる病態が推測された。SOCS3-CK0のシグナルの活性化をウエスタンブロットで行った。また、ジーンチップ解析を行い遺伝子プロファイルの作成を行った。その結果、SOCS3-CK0ではgp130の下流シグナルであるSTAT3、ERK1/2やAKTが活性化されていた。

また、ジーンチップ解析では、gp130の標的遺伝子と心不全マーカーの発現の亢進を認めた。これらの結果より、SOCS3-CK0の心筋では、老化に伴いgp130シグナルの持続的な活性化が起こり、これによって心筋の機能不全に陥り、心不全が誘発されていると推測された。特に、心不全に陥ったSOCS3-CK0の心筋では、Ca²⁺ transientsの上昇が認められ、心室性不整脈が優位に誘発されることも見いだした。SOCS3-CK0の心不全発症において、gp130経路がその原因となっているか否かを調べるために心筋特異的gp130/SOCS3欠損マウスを作成した。その結果、心筋特異的にgp130を欠損させることによって、SOCS3-CK0の心不全はレスキューされた。この実験によって、gp130単独の心筋特異的欠損マウスも生後8-10ヶ月で、SOCS3-CK0とは異なるタイプの心不全で死亡することが明らかとなった。老化に伴う心不全の発症において、サイトカインの機能を調節するSOCS3が重要な役割を果たしていることが明らかとなりその機序についても明らかにすることができた(論文投稿中)。

次に、SOCS3-CK0において急性心筋梗塞後の心不全発症が予防されるメカニズムについて検証した。SOCS3-CK0において、STAT3リン酸化の遷延にともない、心筋アポトーシスの抑制、血管新生の亢進が確認できた。また、電顕での観察、チトクロームCやTFAMのウエスタンブロットの結果、SOCS3-CK0においてミトコンド

リア機能が維持されていることが明らかになった。また、このモデルにおいて心筋障害を抑制している複数のサイトカインを同定した。心筋のSOCS3が急性心筋梗塞後の心不全予防の治療標的となることを明らかにできた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Metlakunta AS, Sahu M, Yasukawa H, Dhillon SS, Belsham DD, Yoshimura A, Sahu A. Neuronal suppressor of cytokine signaling-3 (Socs3) deficiency enhances hypothalamic leptin-dependent phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* in press 査読有
2. Sugi Y, Yasukawa H, Kai H, Fukui D, Futamata N, Mawatari K, Oba T, Nagata N, Kyougoku S, Koga M, Imaizumi T. Reduction and activation of circulating dendritic cells in patients with decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* ;147:258-64, 2011 査読有
3. 安川秀雄、南 知子、今泉 勉：II. 疾患の病因と病態 7. たこつぼ心筋症の病因をめぐって. *Annual Review循環器2011* : 100-104, 2011. 1 査読無
4. 安川秀雄、今泉 勉：サイトカインネットワークと動脈硬化の病態. *医学のあゆみ* Vol. 234 No. 5 「サイトカインと疾患」 : 527-531, 2010 査読無
5. 安川秀雄、Ziad Mallat、大場豊治、今泉 勉：動脈硬化の病態におけるサイトカインとT細胞の役割. *実験医学<増刊:サイトカインによる免疫制御と疾患>* Vol. 28 No. 12 : 184(1992)-188(1996), 2010. 8 査読無
6. 安川秀雄、今泉 勉：最新・心不全 Update - 研究と臨床の最前線、虚血性心不全 - 梗塞後心筋リモデリングの分子機序. *医学のあゆみ* 232: 316-321, 2009 査読無
7. 安川秀雄、大島英樹、今泉 勉：大動脈瘤の分子生物学、炎症シグナルと組織障害. *血管医学* 10: 43-48, 2009 査読無
8. Taleb S, Romain M, Ramkhelawon B, Uyttenhove C, Pasterkamp G, Herbin O, Esposito B, Perez N, Yasukawa H, Van Snick J, Yoshimura A, Tedgui A, Mallat Z: Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med* 206:2067-2077, 2009 査読有
9. Taniguchi K, Sasaki K, Watari K, Yasukawa H, Imaizumi T, Ayada T, Okamoto F, Ishizaki T, Kato R, Kohno R, Kimura H, Sato Y, Ono M, Yonemitsu Y, Yoshimura A: Suppression of Sproutys has a therapeutic effect for a mouse model of ischemia by enhancing angiogenesis. *PLoS One* 4:e5467, 2009 査読有
10. 安川秀雄、永田隆信、京極幸子、今泉 勉：心筋症の最前線 循環器専門医のための診る・識る・治す 心筋症診断update 臨床症状、身体所見. *Heart View* 8-12, 2008 査読無
11. 安川秀雄、大場豊治、馬渡一寿、今泉 勉：新しい診断と治療のABC 心筋症 肥大型心筋症の予後. *最新医学別冊* 89-99, 2008 査読無
12. 二又誠儀、安川秀雄、今泉 勉：うっ血性心不全 テーラーメード治療を目指した治療薬の選択と使用法ガイドラインUpdate. *Medical Practice* 25: 1551-1560, 2008 査読無
13. 安川秀雄、大場豊治、馬渡一寿、今泉 勉：心不全研究の最前線 “細胞内シグナリングと治療標的分子”、心不全の病態におけるJAKシグナル制御の役割、-Negative Regulation of JAK Signaling and Cardiac Injury-. *心臓* 40: 176-180, 2008 査読無
14. Tanaka K, Ichiyama K, Hashimoto M, Yoshida H, Takimoto T, Takaesu G, Torisu

T, Hanada T, Yasukawa H, Fukuyama S, Inoue H, Nakanishi Y, Kobayashi T, Yoshimura A. Loss of suppressor of cytokine signaling 1 in helper T cells leads to defective Th17 differentiation by enhancing antagonistic effects of IFN-gamma on STAT3 and Smads. *J Immunol* 180:3746-56, 2008 査読有

15. Torisu T, Nakaya M, Watanabe S, Hashimoto M, Yoshida H, Chinen T, Yoshida R, Okamoto F, Hanada T, Torisu K, Takaesu G, Kobayashi T, Yasukawa H, Yoshimura A. Suppressor of cytokine signaling 1 protects mice against concanavalin A-induced hepatitis by inhibiting apoptosis. *Hepatology* 47:1644-54, 2008 査読有

[学会発表] (計 21 件)

1. Mizoguchi M, Tahara N, Nitta Y, Kodama N, Oba T, Mawatari K, Yasukawa H, Ishibashi M, Imaizumi T: Pioglitazone attenuates atherosclerotic plaque inflammation in impaired glucose tolerance-Evaluation by serial ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography - The American Heart Association, The 83th Scientific Sessions, Chicago, USA, November14-16, 2010
2. Oba T, Yasukawa H, Futamata N, Mawatari K, Nagata T, Kyougoku S, Oshima H, Imaizumi T: Activation of protective intracellular signaling pathways in the heart by skeletal muscle-derived cytokines during remote ischemic preconditioning. The American Heart Association, The 83th Scientific Sessions, Chicago, USA, November14-16, 2010
3. Nagata T, Yasukawa H, Oba T, Mawatari K, Kyougoku S, Ohshima H, Yajima T, Knowlton K, Imaizumi T: Reduction of

myocardial ischemia-reperfusion injury in cardiac-specific SOCS3 deficient mice by activating cardioprotective signaling pathways. The American Heart Association, The 83th Scientific Sessions, Chicago, USA, November14-16, 2010

4. Yasukawa H, Sugi Y, Ohshima H, Imaizumi T: The role of dendritic cells in the pathogenesis of heart failure. (The XX World Congress of the ISHR (International Society for Heart Research), Symposium: The Molecular mechanism of myocarditis and heart failure Kyoto, May 13-16, 2010)
5. Futamata N, Yasukawa H, Oba T, Mawatari K, Nagata T, Kyogoku S, Ohshima H, Yajima T, Hoshijima M, Knowlton KU, Imaizumi T: Cardiac-specific deletion of suppressor of cytokine signaling - 3 prevents LPS-Induced cardiac dysfunction via mitochondrial stabilization. 第74回日本循環器学会学術集会
6. Oba T, Yasukawa H, Sasaki K, Futamata N, Mawatari K, Nagata T, Kyogoku S, Ohshima H, Fukui D, Sugi Y, Imaizumi T: Cardiac-specific deletion of SOCS3 prevented myocardial apoptosis after acute myocardial infarction via inhibiting mitochondrial damage. 第74回日本循環器学会学術集会
7. Kyogoku S, Yasukawa H, Oba T, Futamata N, Mawatari K, Nagata T, Ohshima H, Imaizumi T: Inhibition of doxorubicin induced cardiomyopathy in cardiac-specific SOCS3 deficient mice. 第74回日本循環器学会学術集会
8. Futamata N, Yasukawa H, Oba T, Mawatari K, Nagata T, Kyogoku S, Hoshijima M, Knowlton KU, Imaizumi T : Cardiac - specific deletion of SOCS3 improved lipopolysaccharide - induced cardiac dysfunction via mitochondria

- stabilization. The American Heart Association, The 82th Scientific Sessions, Orlando, USA, November14-18, 2009
9. Oba T, Yasukawa H, Sasaki K, Futamata N, Mawatari K, Fukui D, Yajima T, Hoshijima M, Knowlton KU, Imaizumi T: Cardiac-specific deletion of SOCS3 prevented myocardial apoptosis after acute myocardial infarction through inhibiting mitochondrial damage. The American Heart Association, The 82th Scientific Sessions, Orlando, USA, November14-18, 2009
 10. Kyougoku S, Yasukawa H, Oba T, Futamata N, Mawatari K, Nagata T, Imaizumi T: Prevention of Doxorubicin Induced Left Ventricular Dysfunction in Cardiac-Specific SOCS3 Deficient Mice. (第13回日本心不全学会学術集会、2009年10月30-11月1日;福岡)
 11. Mawatari K, Yasukawa H, Oba T, Futamata N, Nagata T, Sachiko K, Sasaki K, Yoshimura A, Imaizumi T: Suppressor of ERK1/2 Signaling Sprouty4 Does Not Play a Role in the Development of Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction. (第13回日本心不全学会学術集会、2009年10月30-11月1日;福岡)
 12. Oba T, Yasukawa H, Sasaki K, Futamata N, Mawatari K, Fukui D, Yajima T, Hoshijima M, Knowlton KU, Imaizumi T: Cardiac-Specific Deletion of SOCS3 prevented Myocardial Apoptosis After Myocardial Infarction through inhibiting Mitochondrial damage. (第13回日本心不全学会学術集会、2009年10月30-11月1日;福岡)
 13. Yasukawa H, Imaizumi T: Negative regulation of cytokine signaling and endotoxemia-induced myocardial dysfunction. (第13回日本心不全学会学術集会、2009年10月30-11月1日;福岡)
 14. Yasukawa H: Negative regulation of cytokine signaling and endotoxemia-induced myocardial dysfunction. The 13th Japanese Heart Failure Society Meeting, Fukuoka October 30-November 1, 2009
 15. Futamata N, Yasukawa H, Oba T, Mawatari K, Kirk U Knowlton, Imaizumi T: The Role of Suppressor of Cytokine Signaling-3 in LPS - induced Left Ventricular Dysfunction in Mice. (第73回日本循環器学会学術集会、2009年3月20-22日;大阪)
 16. Oba T, Yasukawa H, Sasaki K, Futamata N, Mawatari K, Fukui D, Nagata T, Kyougoku S, Imaizumi T: Lacking SOCS3 in Cardiomyocyte Improved Left Ventricular Remodeling and Survival After Acute Myocardial Infarction. (第73回日本循環器学会学術集会、2009年3月20-22日;大阪)
 17. Futamata N, Yasukawa H, Oba T, Mawatari K, Nagata T, Fukui D, Hoshijima M, Imaizumi T: Cardiac-specific SOCS3 deficient mice shows resistance to lipopolysaccharide-induced left ventricular dysfunction. The American Heart Association, The 81th Scientific Sessions, New Orleans, USA, November 8-12, 2008
 18. Mizoguchi M, Tahara N, Yasukawa H, Yamagishi S, Ishibashi M, Imaizumi T: Factors for inflammation of carotid plaque may be different from those for carotid plaque formation. The American Heart Association, The 81th Scientific Sessions, New Orleans, USA, November 8-12, 2008
 19. Oba T, Yasukawa H, Sasaki K, Futamata N, Mawatari K, Fukui D, Sugi Y, Hoshijima M, Yajima T, Knowlton KU, Imaizumi T: Cardiac-specific deletion of SOCS3 improved cardiac function and survival

after acute myocardial infarction in mice. The American Heart Association, The 81th Scientific Sessions, New Orleans, USA, November 8-12, 2008

20. Yasukawa H, Imaizumi T: Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) and cardiac injury during ischemia. 2008 La Jolla-Rome-Yamaguchi-Seoul Conference on Cardiovascular Research -Frontiers in Cardiovascular Cellular and Molecular Therapeutics-, Seoul, Korea, October 24-26, 2008
21. Yasukawa H, Imaizumi T: Negative regulation of JAK signaling and heart failure. (第11日本心不全学会学術集会、2008年10月16-18日：東京)

[図書] (計3件)

1. 二又誠儀、安川秀雄、大内田昌直、今泉勉：I. 循環器疾患 7. うっ血性心不全。テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン 実地医家に必須の56疾患 (Medical Practice vol.27 臨時増刊号)、和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義編、文光堂、東京：44-53, 2010
2. 大場豊治、安川秀雄、今泉 勉：第1部 心機能評価を知るための基礎医学 §1 分子から細胞まで 6. 筋原線維の構造と収縮弛緩特性。診療に活かす心機能評価-症例で身につける評価法のポイント、北風政史編、羊土社、東京：40-42, 2010
3. 安川秀雄、今泉 勉：虚血性不全心の病態に迫る 心筋障害に迫る 左室リモデリングと心不全. 新・診療プラクティス12 冠動脈疾患の病態に迫る、吉川純一、伊藤浩編、文光堂、東京、：240-245, 2008

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: SOCS3 遺伝子がコードする SOCS3 タンパク質の発現を抑制し得る RNA 干渉分子、

及びその利用

発明者：安川秀雄、大場豊治、今泉勉

権利者：久留米大学

種類：

番号：特願平 2009-278563

出願年月日：2009年1月

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

www.kurume-shinzo.com

www.med.kurume-u.ac.jp/med/kucric/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安川 秀雄 (YASUKAWA HIDEO)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：60289361

(2) 研究分担者

二又 誠儀 (FUTAMATA NOBUYOSHI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：70412509

(3) 連携研究者

なし()

研究者番号：