

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17101

研究課題名（和文）左室拡張障害の病態におけるIL-22/IL-22BP系の役割の解明

研究課題名（英文）Role of IL-22/IL-22BP in the pathogenesis of left ventricular diastolic dysfunction

研究代表者

山本 真衣 (Yamamoto, Mai)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90830026

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではAngiotensinII (AngII)負荷による左室拡張障害モデルを使用して、左室拡張障害の病態におけるインターロイキン22 (IL-22) およびその内因性阻害物質であるIL-22結合タンパク (IL-22BP) の役割を調べた。WTマウスへのAngII負荷により血中IL-22濃度が増加し、心室のIL-22受容体発現が増加した。IL-22KOマウスではAngII負荷による心重量/体重比の増加および心室壁肥厚、左室拡張能低下が抑制されたことからIL-22が心肥大および左室拡張障害の増悪因子であると考えられる。一方でIL-22BP欠損はAngII負荷による左室拡張障害に影響を与えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会に突入した我が国では、高齢者心不全の爆発的な増加に直面している。中でも左室駆出率が保たれた心不全 (HFpEF; Heart failure with preserved ejection fraction) は高齢者に多く、その割合が急増しているが、HFpEFの予後改善につながる確固たる治療法は確立されていない。本研究により、IL-22が心室リモデリングやHFpEFの重要な病態である左室拡張障害を起こすことが示された。IL-22による左室拡張障害増悪メカニズムが解明されることで、HFpEFの予防や予後改善につながる新たな治療戦略発展に役立つと期待できる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to clarify the role of interleukin 22 (IL-22) and its potent endogenous inhibitor, IL-22 binding protein (IL-22BP), in the pathogenesis of left ventricular diastolic dysfunction. In WT mice, 2 weeks AngII infusion increased E/e', whereas no increase in E/e' was observed in IL-22KO mice. Furthermore, in IL-22KO mice, increased heart weight/body weight ratio, ventricular wall thickening, and left ventricular diastolic dysfunction induced by AngII were suppressed. Thus, IL-22 may be the factor for cardiac hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction. On the other hand, IL-22BP deletion did not affect Ang II-induced left ventricular diastolic dysfunction.

研究分野：心不全

キーワード：IL-22 左室拡張障害 心肥大 STAT3

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会に突入した我が国では、高齢者心不全の爆発的な増加に直面している。左室駆出率が保たれた心不全 (HFpEF; Heart failure with preserved ejection fraction) は高齢者に多く、その割合が急増している。しかし、HFpEFの予後改善につながる確固たる治療法は確立されておらず、その確立は超高齢社会を迎えた我が国にとって重要な課題である。HFpEFの重要な病態の一つに左室拡張障害が存在する。左室拡張障害に至るメカニズムとして、加齢や生活習慣病 (高血圧、糖尿病) などの慢性炎症状態による心筋肥大や線維化が存在し、心筋肥大、線維化を起こす様々な分子や神経体液性因が報告されている。しかし、左室拡張障害の進展メカニズムについては未だ不明な点が多い。

左室拡張障害の危険因子として指摘されている高血圧症例では血中インターロイキン-22 (IL-22) 濃度が上昇する。IL-22はIL-10ファミリーに属するサイトカインであり、ターゲット細胞に発現するIL-22受容体 (IL-22R1) へ結合し、STAT3活性化を介して、炎症や線維化に関与する。またIL-22の強力な内因性阻害物質であるIL-22結合タンパク (IL-22 binding protein: IL-22BP) は、IL-22のIL-22R1への結合を阻害することで、その作用を制御する。近年、IL-22が心筋肥大を起こすことが報告された。しかし、IL-22の左室拡張障害への影響は不明である。さらにIL-22BPの影響についてはIL-22以上に理解が進んでいない。

2. 研究の目的

本研究では高血圧など血中IL-22が持続的に増加する状況では、心室でのSTAT3活性化が持続し、心筋肥大や線維化などの左室リモデリングが起こり、左室拡張障害に至るといった病態仮説を立てた。さらにIL-22の阻害物質であるIL-22BPは心室での過剰なSTAT3活性化を抑制し、左室拡張障害を抑制する可能性がある。本研究の目的は上記の病態仮説を検証し、左室拡張障害の病態におけるIL-22/IL-22BP系の役割を明らかにすることである。

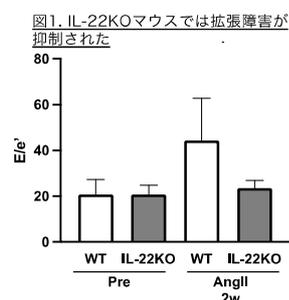
3. 研究の方法

雄性 WT マウス、IL-22KO マウスおよび IL-22BPKO マウスに浸透圧ポンプを用いて Angiotensin II (AngII) を持続投与し、左室拡張障害モデルを作製した。AngII 持続負荷は血中IL-22濃度を増加させる刺激でもある。AngII 負荷後のIL-22関連分子発現および心機能、心室リモデリングを評価・比較した。

4. 研究成果

(1) AngII 負荷による左室拡張障害における IL-22 および IL-22BP の影響

左室拡張障害におけるIL-22およびIL-22BPの影響を調べるために、WT マウス、IL-22KO マウスおよびIL-22BPKO マウスにAngIIの持続投与による拡張障害モデルを作製した。WT マウス、IL-22KO マウスおよびIL-22BPKO マウスのいずれの群でも、EFで示される収縮機能の低下は見られなかった。一方で拡張機能についてはWT マウスではE/e'が増加しており、拡張機能低下の進行が推測されたことに対して、IL-22KO マウスではE/e'の増加は見られなかった(図1)。



IL-22BPKO マウスではWT マウスと同等にE/e'の増加が見られた。これらの結果はIL-22が拡張

障害を起こす可能性を示す。

(2)AngII 負荷による IL-22 関連分子発現の影響

WT マウスおよび IL-22KO マウスに AngII の持続投与を行い、IL-22 関連分子発現動態を調べた。WT マウスにおいて、AngII 負荷 2 週間後では負荷前に比べ、血清 IL-22 レベルが有意に増加した(図 2)。さらに AngII 負荷は心室における IL-22 受容体 (IL-22R1 および IL-22BP) 発現を増加させた(図 3)。免疫染色により、心臓では線維芽細胞と平滑筋細胞で IL-22 受容体(IL-22R1) の発現が観察された。AngII 負荷により、WT マウスでは心室の STAT3 活性化が有意に増強したが、IL-22KO マウスでは STAT3 活性化の有意な増強は見られなかった(図 4)。これらの結果は、AngII 負荷が血清 IL-22 レベルを増加させ、心臓の IL-22 受容体発現を増強することを示している。また IL-22 が心臓に作用することで STAT3 活性化を増強する可能性を示す。

図2. AngII持続負荷はWTマウスの血中IL-22濃度を増加させた

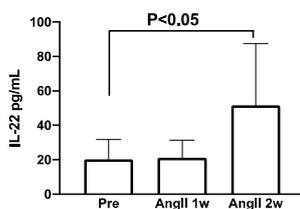


図3. AngII負荷は心室IL-22受容体発現を増加させた

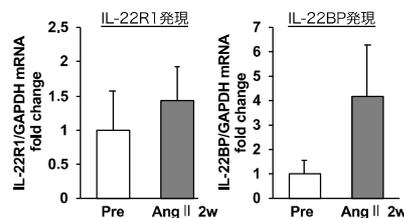
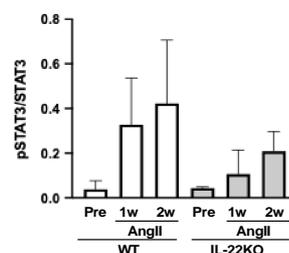


図4. IL-22欠損はAngII負荷によるSTAT3活性化を抑制した



(3)AngII 負荷による左室リモデリングにおける IL-22 の影響

次に IL-22 が左室リモデリングに与える影響を調べるために、WT マウスおよび IL-22KO マウスに AngII の持続投与による拡張障害モデルを作製し、心筋肥大および線維化を評価した。AngII 負 2 週間後、WT では心重量/体重比が増加し(図 5)、心室壁肥厚(図 6)が観察されたことに対して、IL-22KO マウスではそれらが抑制された。線維化については WT マウスと IL-22KO マウスで差は観察されなかった。

図5. IL-22欠損はAngII負荷による心肥大を抑制した

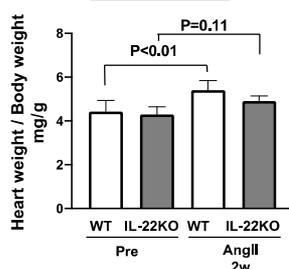
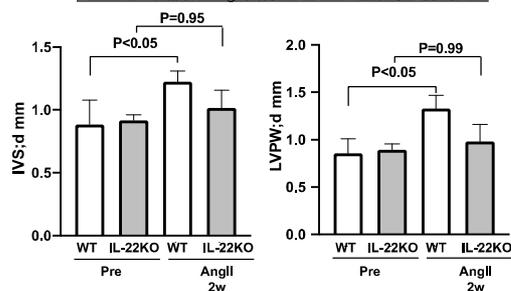


図6. IL-22欠損はAngII負荷による心室壁肥厚を抑制した



本研究を通して、AngII 負荷により血中 IL-22 濃度が増加し、心室の IL-22 受容体(IL-22R1 および IL-22BP)発現が増加することがわかった。また IL-22KO マウスでは AngII 負荷による心重量/体重比の増加および心室壁肥厚、左室拡張能低下が抑制されたことから、IL-22 が心肥大および左室拡張障害の増悪因子であると考えられる。一方で IL-22BP は AngII 負荷による左室拡張障害に影響を与えないと考えられる。以上の結果から、IL-22 は左室拡張障害を制御するための重要な分子であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Jinya, Yamamoto Mai, Yasukawa Hideo, Nohara Shoichiro, Nagata Takanobu, Shimozone Koutatsu, Yanai Toshiyuki, Sasaki Tomoko, Okabe Kota, Shibata Tatsuhiro, Mawatari Kazutoshi, Kakuma Tatsuyuki, Aoki Hiroki, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Interleukin 22 Directly Activates Myocardial STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) Signaling Pathway and Prevents Myocardial Ischemia Reperfusion Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e014814.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.014814	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mai Yamamoto, Hideo Yasukawa, Jinya Takahashi, Shoichiro Nohara, Tomoko Sasaki, Tatsuhiro Shibata, Toshiyuki Yanai, Kota Okabe, Daiki Akagaki, Yoshihiro Fukumoto.
2. 発表標題 Genetic deletion of interleukin-22 prevents angiotensin II-induced cardiac diastolic dysfunction in mouse.
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本真衣、安川秀雄、高橋基彌、野原正一郎、佐々木知子、岡部浩太、赤垣大樹、芝尾昂大、楊井俊之、柴田龍宏、福本義弘
2. 発表標題 心室リモデリングにおけるInterleukin-22の多面的作用
3. 学会等名 第133回日本循環器学会九州地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本真衣、安川秀雄、楊井俊之、岡部浩太、赤垣大樹、芝尾昂大、柴田龍宏、高橋基彌、野原正一郎、佐々木知子、福本義弘
2. 発表標題 AngII誘導性の心筋肥大および左室拡張機能低下におけるIL-22の影響
3. 学会等名 51回心脈管作動物質学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------