

令和 5 年 6 月 21 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：20K17913

研究課題名(和文) 心筋梗塞後突然死の病態解明 非心筋細胞のJAK/STAT3/SOCS3経路の探求

研究課題名(英文) Pathophysiology of sudden death after myocardial infarction Exploring the JAK/STAT3/SOCS3 pathway in noncardiac myocytes

研究代表者

岡部 浩太 (Okabe, Kouta)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：70840023

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)：平滑筋細胞特異的なSOCS3欠損マウスを用いて、急性心筋虚血の際に生じる組織学的、分子学的評価を行なった。結果、死亡率の有意差はないものの、心破裂以外の死亡はKOがWTと比較し多かった。原因としては致死性不整脈が確認されているが、有意差は認めない。心臓超音波検査ではKOがWTと比較し左室径の拡大の抑制を得られているが統計学的有意差は得られていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性心筋梗塞による致死性不整脈の発症は、死亡につながるだけでなく、救命後も社会復帰が困難になるなどの重症な後遺障害を生じる可能性が高い。今回、心筋以外の心臓に存在する細胞による致死性不整脈の出現の関与やメカニズムを調査することで、現在までの治療に加えた新たな治療法の開発につながることを期待された。今回の研究で致死性不整脈の出現は確認できたが、有意差は見出せなかった。しかしながら、心筋細胞以外が致死性不整脈の出現に関与している可能性を示せたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Smooth muscle cell-specific SOCS3-deficient mice were used for histological and molecular evaluation during acute myocardial ischemia. The results showed that although there was no significant difference in mortality at 2 weeks after myocardial infarction (MI), there were more deaths other than cardiac rupture in KOs compared to WT. Fatal arrhythmias were identified as a cause, but no significant difference was found. Echocardiography showed a reduction in left ventricular diameter enlargement in KO compared to WT at 2 weeks post-MI, but this difference was not statistically significant.

研究分野：心不全、心筋症

キーワード：虚血性心筋症 急性心筋梗塞 致死性不整脈 突然死

1. 研究開始当初の背景

本邦では年間 7 万人以上が心原性心肺停止にて救急搬送されている。救急医療体制の整備や自動体外式除細動器の普及に伴いその死亡率は低下しつつあるが、救命率が高いとされる目撃のある心肺停止においても 1 ヶ月死亡率は 87%と依然として高いままである。心原性心肺停止の原因としては急性冠症候群発症後の致死性不整脈が主たる原因と推定されている。特に急性冠症候群時の心室細動・心室頻拍や Electrical storm 発症は院内～90 日死亡の不良因子であり、致死性不整脈の発症予防・抑制が必要である (Jensen GV, Eur Heart J, 1997, Mehta RH, JAMA 2009.)。急性冠症候群後の致死性不整脈については、電解質異常やギャップ結合、Toll-Like receptor2 や connexin43 などの分子の関与 (J Mersmann, Crit Care Med 2010, Raimann FJ, J Cardiovasc Transl Res. 2019、心筋リモデリングによる左室線維化がその原因であることが現在までに示唆されている。いずれもその主体は心筋細胞であり、近年、心臓における非心筋細胞において様々な分子が虚血性心筋障害の病態に深く関与することが相次いで報告されている (Bageghni SA, JCI insight 2019, Naftali-Shani, Circulation 2017, Khalil H, J Clin Invest 2017, Nagpal V, Circulation 2016) が、非心筋細胞の関与や機序は未だ解明の途上にある。Signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) は活性化することで組織保護に作用する分子であり Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) によりその作用は抑制される。JAK/STAT3/SOCS3 経路は、様々な心筋障害時の心筋細胞の生存や心臓線維化等の重要経路であることが報告されている (Fujio, J Pharmacol Sci 2011, Oba T, J Am Coll Cardiol 2012; Nagata T, PLOS ONE 2015)。心筋細胞の虚血性心筋障害や心筋リモデリングにおいては STAT3/SOCS3 経路の役割が明らかになりつつあるが、線維芽細胞や平滑筋細胞などの非心筋細胞における虚血性心筋障害時の STAT3/SOCS3 経路の役割については理解が進んでいない。

2. 研究の目的

本研究では、平滑筋細胞特異的な SOCS3 のノックアウトマウス (smSOCS3-KO) に、恒久的心筋梗塞モデルを作成し、虚血性心筋傷害の病態における JAK/STAT3/SOCS3 経路の役割を明らかにし、虚血性心筋傷害と心臓突然死の病態の解明と新たな治療法開発の基盤となる知見を見出すことを研究目的とする。

3. 研究の方法

1) 使用マウス、恒久的心筋梗塞モデル作成

雄性の smSOCS3-KO マウスならびに野生型マウスを用いた。イソフルレンの吸入麻酔を行い、人工呼吸器管理下で左開胸を行い、左冠動脈前下降枝を結紮した。心電図で ST 上昇を確認後に閉胸した。評価は術後 14 日モデルで行なった。

2) 致死的不整脈に対する解析

心筋梗塞作成を行う 1 週間前に背側の皮下に体内埋め込み型テレメトリー式心電計を留置した。創部の治癒、心電図の送信が問題ない個体を心筋梗塞作成モデルに使用した。

3) 組織検体採取、マウス心臓超音波検査

心筋梗塞作成 2 週間後にイソフルレン吸入麻酔下で解剖し臓器を回収した。摘出した臓器は重量計測を行い、4%パラホルムアルデヒドで固定を行い、パラフィン固定を行なった。また、手術後 2 週間で心臓超音波検査 (Visual Sonic 社 Vevo® 3100 を使用) を行なった。

4. 研究成果

1) 恒久的心筋梗塞モデルにおいて、KO 群と WT 群での生存率の差は認めなかった。また、死亡原因は KO 群は WT 群と比較し心破裂による死亡が少なく、非心破裂による死亡が多い傾向であった。

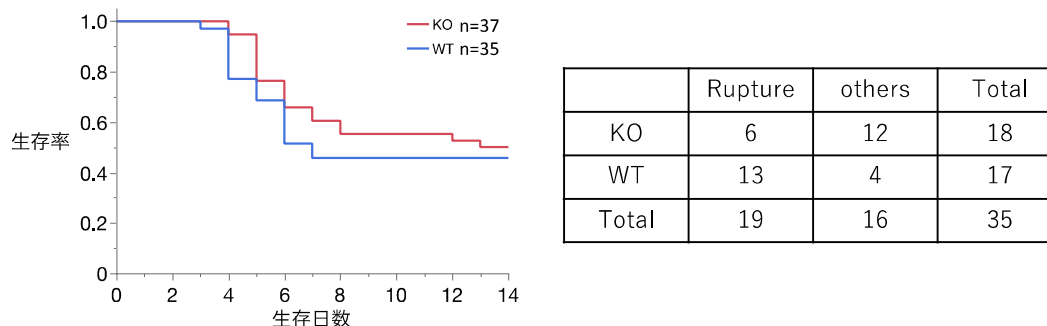


図 1. smSOCS3-ko マウスならびに WT マウスの MI2 週間モデルでの生存曲線並びに死亡原因

2)致死性不整脈については、再現性は低いが、WT 群では認めず(0/7 匹)、KO 群で確認できた(3/8 匹)。

3)心筋梗塞後の組織重量については術前ならびに術後のマウス体重や術後 2 週間の心臓、脾臓、腎臓において有意差はなかった。心臓超音波検査では KO 群が WT 群と比較して、左室拡張末期径は小さくや左室収縮能は上昇している傾向であったが、いずれも統計学的な有意差を得られていない。組織学的には KO 群では WT 群と比較し、pSR 染色で線維化の亢進傾向があるが再現性が不十分であった。

まとめ

本研究では平滑筋特異的 SOCS3 欠損が心筋虚血に与える影響を検討したが、死亡率や組織学的、生理学的な有意差を十分には示し得なかった。一方で、再現性は十分ではなかったものの、致死的不整脈は KO 群のみで発生しており、平滑筋が心筋虚血時に致死的不整脈への何らかの関与を行っている可能性は示唆された。必要サンプル数の確保ができなかったことで十分な統計学的有意差を示せなかったため、引き続き心筋虚血時における平滑筋 SOCS3 の関与について検証を続けていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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 |
|---------|---------|
|---------|---------|