

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790788

研究課題名(和文) 心筋梗塞後の心筋リモデリングにおける炎症性サイトカイン IL17 の役割

研究課題名(英文) Prevention of Left Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction in Interleukin-17 Deficient Mice

研究代表者

南 知子(MINAMI, TOMOKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：30597430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000 円、(間接経費) 960,000 円

研究成果の概要(和文)：心筋梗塞後の生存率は、野生型マウスに比べインターロイキン17欠損(IL17-KO)マウスで優位に高かった。梗塞後慢性期の心筋リモデリングについて評価したところ、野生型マウスに比べIL17-KOマウスでは、左室収縮能が保持され、左室重量/体重比は優位に低く、梗塞後の線維化も抑制されていた。マイクロアレイ解析で網羅的に遺伝子発現を調べたところ、細胞外マトリックスの合成や分解に関わる多くの遺伝子の発現がIL17-KOマウスで抑制されていた。本研究によって、梗塞後心筋リモデリングの細胞外マトリックス障害の病態において、IL-17が重要な役割を持つことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Post-infarct mortality was prevented in interleukin-17 knockout mice (IL17-KO) compared with wild-type mice. Left ventricular dysfunction, increase in LV weight to body weight ratio, and myocardial fibrosis 28 days after myocardial infarction were significantly attenuated in IL17-KO mice compared with wild-type mice. To investigate the mechanism for left ventricular remodeling inhibition in IL17-KO mice, we conducted microarray analysis. Microarray analysis revealed that the expressions of extracellular matrix related genes were lower in IL17-KO mice than those in wild-type mice. These results suggest that IL17 may play a pathogenic role in the development of left ventricular remodeling after myocardial infarction, possibly through the regulation of extracellular matrix genes expression.

研究分野：医師薬学

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：生体分子 シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

梗塞後心筋リモデリングは心不全の要因であり、急性心筋梗塞の予後の増悪因子となる。梗塞心筋にはT細胞主体の炎症細胞浸潤を認め、梗塞後心筋リモデリングの病態に炎症が増悪因子として深く関与することが示されている。正の免疫応答を起こすエフェクターT細胞として、T helper 1細胞(Th1細胞)とTh2細胞が古くから知られていたが、近年、新たなエフェクターT細胞サブセットとしてTh17細胞が発見された。炎症性サイトカインであるIL17を産生する能力を有しているためTh17細胞と呼ばれ、炎症性疾患におけるその役割が大変注目されている。

IL17はIL6やTNFなどの炎症性サイトカインやケモカイン、炎症性物質の発現を誘導し、強力に炎症を惹起する。また、IL17はMMPなどの細胞外マトリックス分解酵素の発現を促進することも知られている。最近、IL17-KOでは脳梗塞が抑制され、脳梗塞の病態にIL-17が深く関わることを報告されている(Nat Med 2009 ;15:946)。また、IL17-KOでは、自己免疫性心筋炎の程度は野生型マウスと同等であるが、心筋炎後の心不全の発症が抑制されることが示され、心筋リモデリングにIL-17が関与することが明らかにされた(Circ Res 2010 ;106:1646)。しかしながら、梗塞後心筋リモデリングにおけるIL-17の役割は不明である。

そこで本研究では IL17の発現を阻害することで心筋梗塞後の炎症が軽減され、その結果、梗塞後心筋リモデリングが抑制されるのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、梗塞後心筋リモデリングにおけるIL-17の役割を検討することである。もしも、IL17-KOにおいて、梗塞後心筋リモデリングが抑制されるのであれば、その機序についても検討を加える。

3. 研究の方法

C57BL6バックグラウンドの野生型マウス(WT)とIL17-KOマウスを使用する。心筋梗塞は左前下行枝近位部を恒久的に結紮し作成する。モデル作成後、以下の項目を評価する。

- ・ IL17-KOマウスを用いた梗塞後心筋リモデリングの表現型の解析：心エコー、左室重量/体重比、梗塞エリア計測
- ・ IL17-KOマウスにおける梗塞後心筋リモデリングが軽減の機序の解析

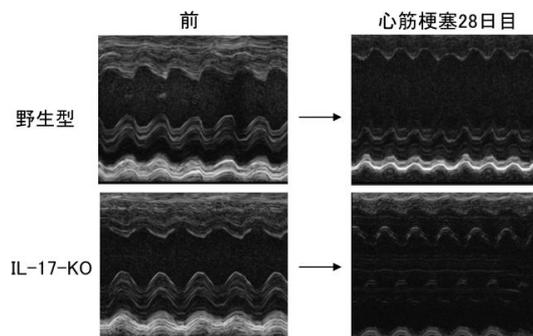
4. 研究成果

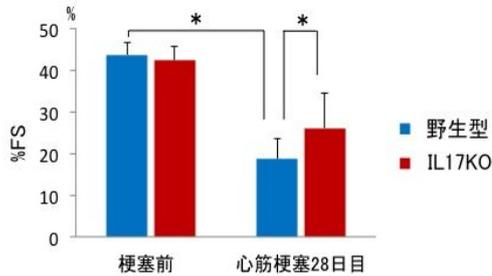
心筋梗塞後心筋リモデリングの表現型の解析

【心エコー】

梗塞前と梗塞4週間に心エコーを行い、LVDd(左室拡張末期径)、LVDs(左室収縮末期径)、%FS(左室内径短縮率)を測定し、野生型マウスとIL17KOマウスを比較評価する。IL17-KOマウスはWTマウスに比べ、左室収縮能低下が有意に抑制されていた。(図1)

図1. 野生型マウスとIL17KOマウスの梗塞前と梗塞4週間後の心エコー図、%FSグラフを示す。



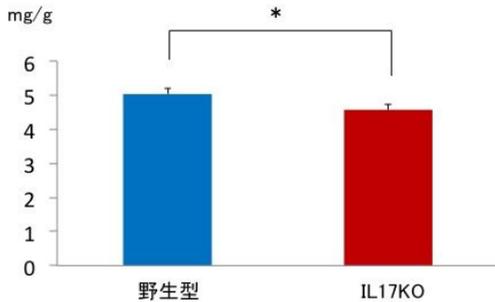


%FS：左室内径短縮率

【左室重量/体重比】

梗塞後の左室重量 (mg) / 体重 (g) を計測し評価する。左室重量/体重は野生型マウスに比べ IL17KO マウスにおいて低値であった。(図 2)

図2. 野生型マウスと IL17KO マウスにおける心筋梗塞後の左室重量/体重比を示す。



【梗塞エリア】

梗塞後の線維化を Azan 染色で評価した。野生型マウスに比べ IL17KO マウスでは梗塞後の線維化縮小を認めた(図 3、4)。

図3. 野生型マウスと IL17KO マウスにおける心筋梗塞後の線維化を示す。

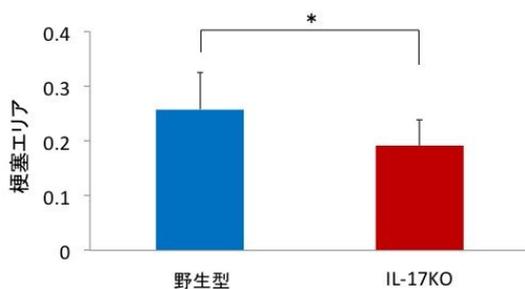
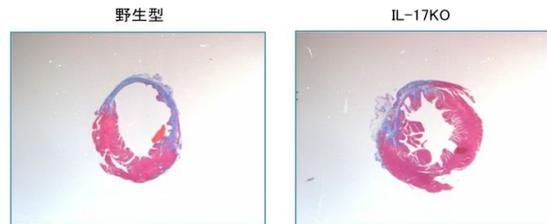


図 4. Azan 染色



まとめ

IL17KO マウスは野生型マウスと比較し

- ・ 心筋梗塞後の心機能低下を抑制していた。
- ・ 心筋梗塞後の左室重量/体重比が低値であった。
- ・ 心筋梗塞後の線維化を抑制していた。

これまでの報告では、炎症は梗塞後心筋リモデリングを促進し、炎症抑制は心筋リモデリングを改善すると報告されている。したがって、強力な炎症性サイトカインである IL17 ノックアウトマウスでは心筋リモデリングが軽減すると予想される。実際に本研究では野生型マウスと比較し IL17KO マウスでは梗塞後の心機能低下や左室重量/体重比、線維化が抑制されていた。

IL-17 を阻害することで、好中球の機能抑制、ケモカイン・炎症性サイトカインの発現抑制、MMP の発現抑制など、梗塞後心筋リモデリングに関わる複数の因子を抑制できるため、効率よく梗塞後心筋リモデリングを抑制できると考えられ、IL17 を梗塞後心筋リモデリングや心不全の新たな治療標的として確立することができる可能性がある。また、梗塞後心筋リモデリングの病態を理解するうえでも意義ある研究になると期待される。今後更に心筋梗塞後の病態に IL17 がどの様に関わっているか研究を継続していく。

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3件)

(1)

Mawatari K, Yasukawa H, Oba T, Nagata T, Togawa T, Tsukimura T, Kyogoku S, Ohshima H, Minami T, Sakubaba H, Imaizumi T: Screening for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. Int J Cardiol.2013 Aug 10;167(3):1059-61.
査読有

(2)

Ohmura H, Yasukawa H, Minami T, Sugi Y, Oba T, Nagata T, Kyogoku S, Ohshima H, Aoki H, Imaizumi T: Cardiomyocyte-specific transgenic expression of lysyl oxidase-like protein-1 induces cardiac hypertrophy in mice. Hypertens Res 35(11): 1063-1068, 2012.11
査読有

(3)

Oba T, Yasukawa H, Hoshijima M, Sasaki K, Futamata N, Fukui D, Mawatari K, Nagata T, Kyogoku S, Ohshima H, Minami T, Nakamura K, Kang D, Yajima T, Knowlton KU, Imaizumi T: Cardiac-specific deletion of SOCS-3 prevents development of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 59(9): 838-852, 2012.2
査読有

6 . 研究組織

(1)研究代表者

南 知子 (MINAMI TOMOKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：30597430