

平成 22 年 4 月 25 日現在

研究種目：若手研究 スタートアップ
 研究期間：2008 ～ 2009
 課題番号：20890267
 研究課題名（和文）血小板減少症治療薬インターロイキン-11 を用いた心不全発症予防戦略の確立
 研究課題名（英文）The study for the effects of Interleukin-11 on cardiac remodeling following myocardial infarction.
 研究代表者
 前田 真貴子 (MAEDA MAKIKO)
 兵庫医療大学 薬学部・講師
 研究者番号：70461168

研究成果の概要（和文）：血小板減少症治療薬インターロイキン-11 (IL-11)の傷害心筋に対する保護効果についてヒト心筋培養細胞および心筋梗塞モデル動物を用いて検討した結果、IL-11はSTAT3を介し、心筋梗塞後の傷害心筋組織に対し保護効果を示した。このことは、IL-11の心筋保護・修復・再生促進作用を有する可能性を示唆し、本研究により、心不全発症予防薬としてのIL-11の臨床応用に向けた基盤的研究成果を提示することができた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effects of Interleukin-11 (IL-11) on preventing cardiac remodeling following myocardial infarction (MI). As results, IL-11 prevented cardiac remodeling through STAT3 pathway following MI. The results of this study will propose the possibility of IL-11 as a novel cytokine therapy to prevent heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：心筋細胞、サイトカイン、心筋梗塞、シグナル、虚血再灌流

1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化、社会の高齢化に伴い、虚血性心疾患の患者数が急増している。心筋梗塞の急性期死亡率は減少しているものの、慢性期心筋リモデリングにより心不全へと移行した患者の予後は不良である。つまり、心筋細胞は出生直後に分裂能が著しく低下することから、心筋組織の恒常性の維持は心筋保護機構と修復・再生機構に依存していると考えられる。一方、心筋細胞の保護、細胞構

築制御、修復・再生には様々なサイトカインが関わっているが、中でもIL-6関連サイトカインが、重要な役割を担っていることが明らかにされてきていることより、IL-6関連サイトカインを標的とした心筋疾患治療法の確立が期待される。しかしながら、IL-6関連サイトカインの多くは全身性に炎症反応を誘発することが知られており、臨床応用するには難しいとも考えられている。そのような中で、IL-6関連サイトカインのひとつであるIL-11

は、血小板増殖作用を有し、悪性腫瘍に対する化学療法後に起こる血小板低下時の治療薬として FDA で認可され、海外で臨床応用されている（商品名：Neumega®, Wyeth 社）。そこで、ヒトへの安全な投与が可能である IL-11 に注目し研究を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究では、IL-11 の心不全発症予防薬としての臨床応用の可能性を検討するため、

(1) ヒト心筋細胞に対する IL-11 の心筋保護作用に関する検討：

① IL-11 α 受容体の発現と IL-11 刺激による下流シグナルの確認

② 傷害心筋細胞に対する IL-11 の保護効果

(2) 虚血再灌流モデル動物に対する IL-11 の効果

臨床現場では、心筋梗塞が発症した場合（虚血時）、早期に再灌流治療がなされることより、虚血後に IL-11 を投与し、再灌流を行う際の IL-11 の心筋への効果を期待し、虚血再灌流モデルを用いた。

3. 研究の方法

(1) ヒト心筋細胞に対する IL-11 の心筋保護作用に関する検討では、ヒト心筋培養細胞 (SCIEN CELL 社、Human cardiac myocytes) を用い、下記①～④を実施した。

- ① IL-11 α 受容体発現の確認：RT-PCR、Western blotting
- ② 細胞内シグナル伝達分子 (STAT3, ERK, Akt) 活性化の確認：Western blotting、免疫組織染色
- ③ 細胞生存能への影響：MTS アッセイ
- ④ 細胞障害に対する影響：TUNEL 染色

(2) 虚血後再灌流傷害モデル動物（マウス；C57Bl/6）に対する IL-11 効果の検討では、臨床応用・実用化に向け、下記①～④の方法で研究を行った。投与量は、血小板減少症治療薬として臨床応用されている濃度より算出し、8 μ g/kg とした。

- ① 心機能評価：心拍数、心電図、左心室内圧、心筋重量測定
- ② 組織染色学的評価：心臓の梗塞領域の一部を染色後、顕微鏡下で観察
- ③ 分子生物学的評価：RT-PCR、Western blotting 法

4. 研究成果

(1) ヒト心筋培養細胞に、IL-11 受容体が発現していること、IL-11 がヒト心筋細胞に直接、細胞保護シグナル(STAT3)を活性化し

、STAT3 シグナルを伝達していることを確認した (Fig. 1)。

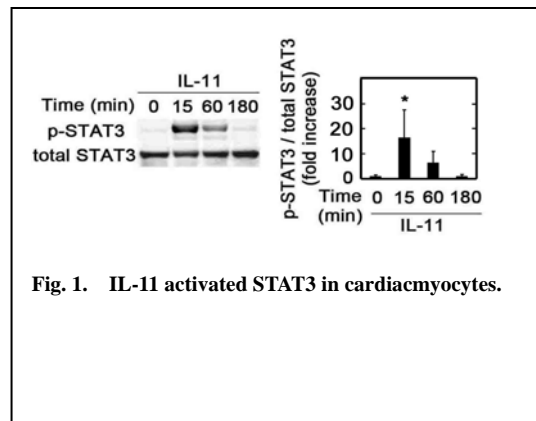


Fig. 1. IL-11 activated STAT3 in cardiomyocytes.

(2) 虚血再灌流傷害モデルマウスに IL-11 を尾静注したところ、細胞レベル同様、心筋において STAT3 が活性化された。心機能評価では、心筋梗塞後に起こる心機能の悪化が IL-11 投与により抑制され、組織染色により、IL-11 投与群では心筋細胞の線維化が無処置群に比べ抑制されていることを確認した

(Fig. 2)。更に、TUNEL 染色により、IL-11 投与群では無処置群に比し心筋細胞のアポトーシスを抑制しており (Fig. 3)、この時、IL-11 投与群の心筋では Bcl-2 (アポトーシス抑制蛋白) の発現が増加していることを確認した (Fig. 4)。

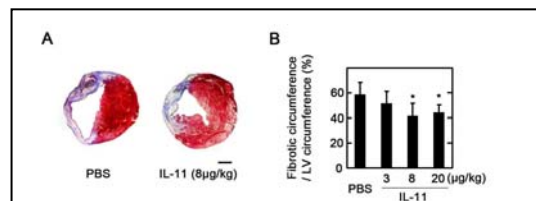


Fig. 2. IL-11 attenuated the cardiac fibrosis.

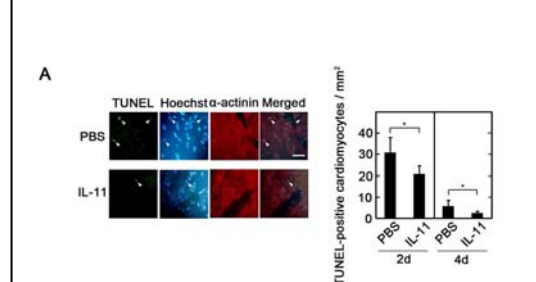


Fig. 3. IL-11 suppressed cardiomyocyte apoptosis

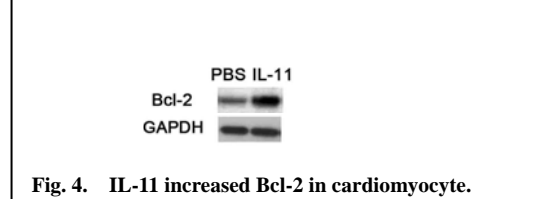


Fig. 4. IL-11 increased Bcl-2 in cardiomyocyte.

以上のことより、IL-11 が STAT3 を介して

心筋組織の保護・修復・再生促進作用を有する可能性を示唆し、本研究によって心不全発症予防薬としてのIL-11の臨床応用のための基盤的研究成果を提示することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計3件）

①尾花理徳、前田真貴子、藤尾 慈. IL-11の心血管系における作用. 循環器内科（科学評論社）. 67(2): 156-162. 2010

②Obana, M., Maeda, M., Takeda, K., Hayama, A., Mohri, T., Yamashita, T., Nakaoka, Y., Komuro, I., Takeda, K., Matsumiya, G., Azuma, J., Fujio, Y. Therapeutic activation of STAT3 by Interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Circulation*. (2010) 121(5):684-91.

③Mohri T, Fujio Y, Obana M, Iwakura T, Matsuda K, Maeda M, Azuma J. (2009) Signals through glycoprotein 130 regulate the endothelial differentiation of cardiac stem cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29 (5):754-60.

〔学会発表〕（計3件）

①第83回日本薬理学会年会，2010年3月16日～18日（大阪）. IL-11は心筋STAT3活性化を介して心筋梗塞後心筋リモデリングを抑制する. 尾花理徳、藤尾 慈、前田真貴子、東 純一

②第74回日本循環器学会総会・学術集会，2010年3月5日～7日（京都）. IL-11 Ameliorates Cardiac Remodeling after Myocardial infarction via STAT3 Pathway Activation in Cardiomyocytes. Masanori Obana, Makiko Maeda, Koji Takeda, Goro Matsumiya, Junichi Azuma, Yasushi Fujio.

③第82回日本薬理学会年会，2009年3月16日～18日（横浜）. 心筋梗塞後心筋における組織幹細胞由来血管内皮細胞の同定. 松田浩一、藤尾 慈、毛利友美、尾花理徳、岩倉智彦、山下朋美、端山明子、前田真貴子、東 純一

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 真貴子 (MAEDA MAKIKO)
兵庫医療大学・薬学部・講師
研究者番号：70461168