

学位論文抄録

小胞体ストレス誘導性 CHOP 経路の心臓虚血再灌流傷害形成における役割
(The role of ER stress-induced CHOP-mediated pathway in
development of myocardial ischemia/reperfusion injury)

宮崎 勇次

指導教員

小川 久雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器病態学

尾池 雄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子遺伝学

学位論文抄録

【背景】急性冠症候群に対する早期再灌流療法が一般的となった現在、心臓虚血再灌流傷害への対応が更なる心筋保護の対象として注目されているが、再灌流傷害のメカニズムと考えられている活性酸素種の産生、細胞内カルシウム濃度の恒常性破綻、炎症は、いずれも細胞における小胞体ストレスの誘因と成り得るため、過剰な小胞体ストレスの結果誘導されるアポトーシスが、病態形成に重要な役割を果たしている可能性が推察される。

【目的】本研究では、小胞体ストレス誘導性アポトーシスに中心的な役割を担っている転写因子 CHOP のノックアウトマウスを用い、心筋虚血再灌流傷害における新たなメカニズムの解明と、再灌流傷害に対する新たな薬剤選択・創薬等を含めた治療戦略に繋がる可能性について検討する。

【方法・結果】野生型、並びに CHOP ノックアウトマウスの心臓を、腹腔麻酔・人工呼吸器管理下に左開胸にて剖出し、心筋虚血を左冠動脈結紮にて 50 分加えた後、再灌流を結紮解除にて行った。野生型の再灌流心筋では、CHOP mRNA の発現が早期に有意に増加していたが、これは XBP1 mRNA のスプライシングや eIF2 α のリン酸化で代表される小胞体ストレスの誘導を伴っていた。組織学的な心筋傷害サイズは、CHOP ノックアウトマウスにおいて著明に抑制され、これは TUNEL 陽性を示す心筋細胞数の減少を伴っていた。興味深いことに、CHOP ノックアウトマウスの再灌流心筋では、炎症性サイトカイン・ケモカインの mRNA レベルや、再灌流領域への炎症細胞浸潤数で評価した組織炎症も抑制されていた。これに関しては、培養心筋細胞を用いた実験系でも確認した所、LPS 刺激に対する IL-6 mRNA 誘導は、小胞体ストレスの強力な誘導物質である thapsigargin との同時刺激で更に増加したが、これは野生型でのみ認められ、CHOP ノックアウトでは認められなかった。最後に、我々は、野生型の再灌流心筋においてスーパーオキシドが産生される事、並びに、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンを再灌流直前に静脈内投与することで、有意にこのスーパーオキシドの過剰産生、その後の XBP-1 mRNA のスプライシングや CHOP mRNA の発現が抑制され、更には、組織学的な心筋傷害サイズが抑制される事を示した。

【考察】心臓虚血再灌流において、小胞体ストレス誘導性 CHOP 経路は、一部、過剰産生された活性酸素種によって活性化され、心筋細胞のアポトーシスと組織炎症を誘導する事により、心臓虚血再灌流傷害の病態形成に大きな役割を果たしている可能性が示唆された。また、CHOP 経路は、特定の環境—炎症病態下—においては、特定の炎症性サイトカインの転写調節を介し、炎症増強作用を示す可能性がある。

【結論】小胞体ストレス誘導性 CHOP 経路は心臓虚血再灌流傷害に対する更なる心筋保護戦略の標的となり得ると期待される。