

宮崎 勇次 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

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。虚血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示唆されている。申請者は、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、心臓虚血再灌流傷害における CHOP の役割について検討した。

野生型マウス、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、心臓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おこなった。野生型マウスの再灌流心筋では、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。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やケモカインの 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。また、培養心筋細胞を用いた実験系において、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 との同時刺激でさらに増強したが、これは野生型マウスの心臓細胞でのみ認められ、CHOP ノックアウトでは認められなかった。さらに、野生型マウスの再灌流心筋では、スーパーオキシドの産生が著明に増加したが、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラポンを再灌流直前に静脈内投与することで、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 の発現が有意に抑制された。さらに、組織学的な心筋傷害サイズが有意に抑制された。以上から、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、少なくとも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重要な役割を果たしていることが示唆された。また、CHOP 経路は、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。

審査の過程で、アポトーシスの検出法と炎症細胞のアポトーシスの可能性、心臓虚血再灌流障害の長期的変化、心臓間質のリモデリングの役割、非梗塞部の炎症反応の意義、スーパーオキシドの測定法、心臓虚血再灌流後の活性酸素発生の機序、使用した動物モデルの妥当性、虚血時間の違いと心筋障害との関係、エダラポンの薬理作用、プレコンディショニングによる虚血再灌流障害の減弱と CHOP の関係、CHOP を介さない酸化ストレスの機序と意義、IL-6 の発現調節機序等について質問がなされ、申請者からほぼ適切な回答がなされた。本研究は、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心筋保護戦略の標的となり得ることを示唆した点で、学位に値する研究と評価した。

審査委員長 生体機能薬理学 担当教授

光山 勝慶

審査結果

学位申請者名：宮崎 勇次

分野名またはコース名：循環器病態学

学位論文題名：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)

指 導： 小川 久雄 教授 尾池 雄一 教授

判 定 結 果：

可

不可

不 可 の 場 合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 6月 3日

審査委員長 生体機能薬理学 担当教授

光山勝慶

審査委員 微生物学 担当教授

赤池孝章

審査委員 心臓血管外科学 担当教授

川筋道雄

審査委員 代謝内科学 担当教授

荒木栄一