

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2975 号	氏名	高橋 甚彌
審査担当者	主査	深水 圭	
	副主査	吉田 典子	
	副主査	足達 寿	
<p>主論文題目：Interleukin-22 Directly Activates Myocardial STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription-3) Signaling Pathway and Prevents Myocardial Ischemia Reperfusion Injury</p> <p>(インターロイキン22は心筋の STAT3 経路を直接活性化し、心筋虚血再灌流障害を抑制する)</p>			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は循環器の臨床現場において観察される冠動脈形成術後の虚血再灌流が心筋に与える影響を緩和するという、今後臨床応用が期待される画期的な基礎研究である。臓器保護サイトカインである IL-10 family の 1 つである IL-22 を外因的に冠動脈虚血再灌流モデルマウス投与すると、IL-22 受容体を介して心筋の虚血再灌流障害を軽減している。その詳細なメカニズムとして STAT3 の活性化-p53 系の関与を示している。興味深いことに、冠動脈の虚血再灌流により内因性 IL-22 の発現が白血球や胸腺、脾臓にて上昇していた。内因性 IL-22 の役割については未だ不明な点が多いものの、遠隔臓器連関という概念からすると、臓器保護メカニズムの一旦を垣間見ている可能性が示唆される。今後の展開として、STAT3 を負に調節する SOCS に対する IL-22 の影響を探索する研究は大変興味深く、SOCS を中心とした、さらなる詳細な IL-22 の心筋保護作用メカニズムの解明が期待されている。

論文要旨

緊急 PCI (経皮的冠動脈形成術) による再灌流療法の普及により、急性心筋梗塞患者の予後は著しく改善している。しかし、再灌流そのものによって心筋がダメージを受ける「虚血再灌流障害」が解決すべき問題となっている。

これまでに転写因子である STAT3 を活性化するサイトカインが、マウスにおける心筋虚血再灌流障害を抑制することを報告されている。しかし、臨床試験においての有効性は示されず、原因として、それらサイトカインによる免疫細胞や骨髄細胞への作用による炎症惹起や血栓傾向の問題が示唆されている。

Interleukin-22 (IL-22) は STAT3 を活性する IL-10 ファミリーサイトカインで、「免疫細胞に作用しない」という特徴を持つ唯一のサイトカインで、主に上皮系細胞に作用するとされている。本研究では、マウスの生体と培養心筋細胞を用いて、IL-22 が直接心筋細胞の STAT3 を活性化すること、IL-22 受容体が心筋細胞に存在すること、IL-22 は心筋虚血再灌流障害を抑制し、梗塞範囲を縮小させ、心収縮能を改善させること、IL-22 は虚血再灌流障害心筋の P-p53 を有意に抑制しアポトーシスを抑制することを明らかにした。