

審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	乙 第 3012 号	氏名	野原 正一郎
審 査 担 当 者	主 査	田 山 栄 基	(印)
	副主査	吉 田 典 子	(印)
	副主査	田 原 宣 弘	(印)
<p>主論文題目 : SOCS3 deficiency in cardiomyocytes elevates sensitivity of ischemic preconditioning that synergistically ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury</p> <p>(心筋 SOCS3 の欠失は虚血プレコンディショニングの感受性を高め、心筋虚血再灌流障害を相乗的に改善する)</p>			

審査結果の要旨 (意見)

心臓の虚血によるダメージ前に、先行する短時間の虚血により虚血耐性が得られる現象 (Ischemic Preconditioning : IPC) が知られている。この研究では、IPC 効果において、SOCS3 をブロックすることで虚血再灌流障害後に心筋障害予防効果が増強することを示した。さらにメカニズム解析にリアルタイム PCR アレイ解析を行い、数種類の抗アポトーシス遺伝子や SAFE 経路関連遺伝子の発現が有意に増加すること、STAT3 活性化サイトカインである EPO が腎臓で急速に誘導されること等も証明した。IPC メカニズムの解明は、今後虚血ダメージをコントロールするに有効な方法の開発につながるため、本研究の意義は極めて大きい。

論文要旨

虚血プレコンディショニング(IPC) は、先行する短時間の虚血と再灌流を繰り返すことによって、虚血再灌流障害後の心筋梗塞サイズが縮小する現象であり、最も強力な内因性の心筋保護作用である。しかし、IPC による心筋保護効果の抑制、または促進因子に関してはまだ解明されていない。Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) は、サイトカイン機能調節因子であり、STAT3 (signal transducer and activator of transcription-3) シグナル伝達経路の制御因子である。本研究の目的は心筋の SOCS3 欠損状態では、IPC による心保護効果が増強するかを明らかにすることである。

野生型 (WT) では虚血コンディショニング(IC) のみで心筋 STAT3 が一過性に活性化し、SOCS3 の発現が誘導された。心筋特異的 SOCS3 ノックアウト (SOCS3-CKO) マウスでは、WT と比較して、IC 後の STAT3 活性化が有意に増強し、持続した。SOCS3-CKO マウスに IPC を行った群では虚血再灌流後の心筋梗塞サイズが著明に縮小した。遺伝子解析の結果、心筋梗塞後の SOCS3-CKO マウスでは、抗アポトーシス遺伝子や SAFE 経路関連遺伝子の発現が有意に増加していた。心筋 SOCS3 は IPC の心筋保護作用な阻害因子であり、心筋 SOCS3 欠損状態では IPC による心保護効果が増強する。