

## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 <b>2855</b> 号	氏名	永田 隆信
審査担当者	主査	足達 寿	(印)
	副主査	上野 高史	(印)
	副主査	鷹野 誠	(印)
主論文題目: Cardiac-Specific SOCS3 Deletion Prevents <i>In Vivo</i> Myocardial Ischemia Reperfusion Injury through Sustained Activation of Cardioprotective Signaling Molecules (心筋特異的 SOCS3 欠損は <i>in vivo</i> における心筋虚血再灌流障害を心筋保護分子の活性化を持続させる事で抑制する)			

### 審査結果の要旨 (意見)

緊急PCIによる再灌流療法の普及により、AMI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」による慢性期の心機能低下や虚血性心不全が課題とされてきた。虚血再灌流療法後の障害 (ZRZ) の予防は重要な課題である。

永田らは、非常に難易度の高いマウスZRZモデルを確立し、再灌流後急性期の心保護シグナルの活性化が抑制される時期に一致してSOCS3の心臓特異的遺伝子発現の発現が上昇する事を見出した。SOCS3は1997年の入道分子として発見された分子であり、SOCS3-CKOにZRZモデルを作成し、STAT3, AKT, ERK1/2の心保護シグナルの活性化が誘発し、心臓のアポトーシス、心筋傷害や左心機能低下が著しく抑制される事を見出した。

今回の知見は、心臓のSOCS3がZRZの増悪因子であり、SOCS3がZRZや虚血性心不全の新たな治療的ターゲットを示した。今後臨床応用を含め極めて意義深い展開が期待される研究である。その意味で今回の永田らの研究は学位論文にふさわしい論文である。

### 論文要旨

急性心筋梗塞において心筋虚血再灌流障害 (IRI) は梗塞領域の拡大を誘発し予後を悪化させる。IRIにおけるSTAT3の心筋保護効果は広く知られているが、STAT3活性の抑制機序は不明である。SOCS3はSTAT3の内因性制御因子である。今回、IRIにおける心筋SOCS3の役割について検討した。

マウスIRIモデルは冠動脈を1時間結紮後に再灌流して作成した。再灌流後、速やかに心筋保護シグナルであるSTAT3, AKT, ERK1/2の活性化を認めた。これらの活性は直ちに抑制され、同時期にSOCS3発現を認めた。そこで心筋特異的SOCS3欠損マウス (SOCS3-CKO) にIRIモデルを作成したところ、SOCS3-CKOではSTAT3, AKT, ERK1/2のリン酸化の増強と遷延を認め、心筋の梗塞範囲は減少しアポトーシスも抑制されていた。またSOCS3-CKOマウスでは抗アポトーシス分子であるMc1-1の発現が増加していた。さらに、SOCS3-CKOマウスにおいて抗酸化ストレス分子の発現が上昇し主要な炎症性サイトカインの発現が低下していた。

以上より、心筋SOCS3は心筋虚血再灌流障害の主要な増悪因子の可能性がある。