

審査の結果の要旨

氏名 都島 健介

本研究は、心肥大促進作用を有するアンギオテンシンII (AngII) による催炎症作用の成因を明らかにしようと試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 免疫系に異常を有する種々の遺伝子改変動物を用いて、アンギオテンシンII 負荷モデルを作成したところ、自然免疫の分野で精力的に研究されている転写因子であるInterferon regulatory factor3 (IRF3) を欠失させたマウスにおいてアンギオテンシンIIによる心臓の線維化反応が著明に低下していることを見いだした。しかしながら、心臓の重量には有意差は認められず、IRF3は心肥大の中でも心臓の線維化にのみ関与していることが示された。

2. 血球系細胞の細胞表面マーカーである白血球共通抗原 (CD45) による免疫染色の結果から、心臓の線維化巣には骨髄由来細胞の浸潤が多数認められた。骨髄移植実験から、間葉系細胞におけるIRF3の働きが線維化形成に重要であることが示された。

3. アンギオテンシンII type I 受容体を発現している293T細胞にmurine IRF3を強制発現させ、アンギオテンシンII刺激によるIRF3の活性化をWestern blot法、レポーターアッセイで検討したところ、IRF3はアンギオテンシンII刺激によりリン酸化とリン酸化以外の未知の修飾を受け活性化し、転写活性化能を獲得することが示された。各種阻害剤 (ERK inhibitor, p38 inhibitor, PI3K inhibitor) を用いた実験から、IRF3はAngII-Ras-ERK経路により活性化していることが示された。

4. アンギオテンシンIIにより活性化を受けたIRF3の標的遺伝子を探索する目的でAngII負荷モデルマウスの心臓の遺伝子発現のGeneChipによる網羅的な解析が行われている。野生型マウスではAngII負荷後一日目からAcyl-CoA thioesterase1/2やAngiotensin like 4などの脂質代謝に関わる遺伝子の発現が誘導されていたにも関わらず、IRF3欠損マウスではその発現が抑制されていた。CXCL10やCCL12などの炎症に関わるケモカインやサイトカインの発現も4日目から発現が低下しており、アンギオテンシンIIによる遺伝子発現パターンが野生型とIRF3欠損マウスで異なることが示された。

以上、本論文は、ウイルス感染などの感染ストレス応答で必須の転写因子として知られていたIRF3が、心臓の線維化形成に重要な働きをしていることを明らかにした。この転写因子は心臓における炎症の誘導だけでなく脂質代謝でも重要な働きを有することを示唆するデータも示されており、心臓線維化進展の分子機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

