

氏 名	たに もと けい じ 谷 本 圭 司
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3035 号
学位授与の日付	平 成 19 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	SOCS1/JAB likely mediates the protective effect of cardiotrophin-1 against lipopolysaccharide-induced left ventricular dysfunction in vivo (SOCS1/JAB は生体においてリポ多糖類誘導性左心室機能不全に対するカルディオトロフィン-1の保護効果をおそらく仲介する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 淀 井 淳 司 教 授 米 田 正 始 教 授 野 間 昭 典

論 文 内 容 の 要 旨

敗血症性ショック時には心筋収縮力が著明に抑制される。敗血症性ショックではグラム陰性桿菌細胞壁成分であるリポポリサッカライド (LPS) あるいは腫瘍壊死因子 (TNF) - α やインターフェロン (IFN) - γ などの炎症性サイトカインが、心筋細胞内 nuclear factor (NF)- κ B を活性化し、誘導型一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (iNOS) 合成を亢進させ、NO 産生を著増させる。強力な陰性変力作用がある NO の著増のため心機能が低下すると考えられている。

Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 1 は、サイトカインの細胞内シグナル伝達を Janus kinase (JAK)-signal transducers and activators of transcription (STAT) 経路を介してフィードバック抑制する細胞内蛋白である。LPS あるいは炎症性サイトカインにより活性化された JAK は STAT1 および STAT3 をリン酸化し SOCS1 を誘導するが、誘導された SOCS1 (あるいは JAK binding protein (JAB)) は JAK に結合しそのキナーゼ活性を抑制する。SOCS1/JAB はまた JAK-STAT 経路以外のサイトカイン細胞内シグナル伝達も抑制することが報告されている。カルディオトロフィン (CT)-1 は、インターロイキン-6・ファミリーに属するサイトカインであるが、STAT3 をリン酸化し SOCS1/JAB を誘導する。従って、CT-1 は SOCS1/JAB を介してサイトカインの細胞内シグナル伝達を抑制し、敗血症性ショック時の心機能低下を抑制する可能性がある。

本研究では、CT-1 および SOCS1/JAB の敗血症性ショック時の心機能低下における意義について、ラット敗血症ショックモデルおよび SOCS1 を強制発現させた培養ラット心筋細胞を用いて検討した。

ラットに LPS を腹腔内投与し敗血症性ショックモデルを作成した。LPS 投与により左心室内腔の拡大を伴う収縮機能の著明な低下がみられた。この LPS 投与による心収縮能低下は CT-1 投与により消失した。LPS 投与は心臓組織において STAT1 および STAT3 のリン酸化、NF- κ B の活性化、iNOS mRNA 発現の亢進をひきおこしたが、CT-1 (20 μ g/kg) の静脈内投与によりこれらは全て抑制された。次に、アデノウイルスを用いて SOCS1 を強制発現させた培養ラット心筋細胞を用いて検討を行ったところ、SOCS1 強制発現心筋細胞においては、対照細胞にくらべ、LPS, TNF- α および IFN- γ による iNOS mRNA の発現亢進が抑制された。

以上の結果より、敗血症性ショック時の心機能低下を CT-1 が抑制する可能性、その機序は心臓における SOCS1/JAB 誘導によるサイトカインシグナルの活性化の抑制である可能性が示され、敗血症性ショック治療における CT-1 および SOCS1/JAB の臨床的意義が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

敗血症では、LPS やサイトカインによる iNOS 誘導により陰性変力作用を有する NO が著増して心筋収縮力低下をきたす。一方、サイトカインにより誘導される SOCS1 は JAK 活性を抑制し、サイトカインにより活性化される JAK-STAT 経路を介する情報伝達を抑制する。さらに、IL-6 ファミリーに属するカルディオトロフィン (CT)-1 は SOCS1 を誘導し

てサイトカインシグナルを抑制し、敗血症における心機能低下を軽減する可能性がある。

本研究では、敗血症時の心機能低下における CT-1 と SOCS1 の意義を検討した。ラットにおいて LPS 投与で生じる心収縮能低下は CT-1 により抑制された。LPS 投与は心臓において STAT1 と STAT3 のリン酸化、NF- κ B の活性化、iNOS mRNA の発現亢進を惹起するが、CT-1 はこれらの反応をすべて抑制した。一方、培養ラット心筋細胞では、SOCS1 を強制発現することにより LPS、TNF- α 、IFN- γ による iNOS mRNA の発現亢進が抑制された。

以上の結果は、CT-1 は SOCS1 誘導を介するサイトカインシグナル活性化の抑制により敗血症における心機能低下を抑制することを示唆している。

以上の研究は敗血症におけるサイトカインシグナル抑制の臨床的意義の解明に貢献し、敗血症における心機能抑制の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成17年12月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。