

坂田 泰史（大阪大学大学院医学系研究科 情報伝達医学病態情報内科学）

【留学先】ベイラー医科大学

【テーマ】遺伝子改変動物を用いた心エコー心機能指標に影響する因子の検討

【経過報告書】

私は 2002 年7月より、米国テキサス州ヒューストン市にあるベイラー医科大学循環器内科学に留学し、Douglas Mann 教授のご指導のもと、「サイトカインによる心不全発症メカニズムの解明と、新しい治療戦略の確立」をメインテーマに、研究に従事しております。その中でも私は、サイトカインに関係した様々なタイプの遺伝子改変動物に対し心エコー法を中心とした心機能の詳細な測定を行い、その差異・メカニズムを解明するという in vivo 研究に携わっております。遺伝子改変動物は非常に興味深い phenotype を呈しており、苦労もありますが楽しく研究を行っております。また、ベイラー医科大学は心エコー・心不全の分野においても世界的に著明な先生が多くおられ、そのような先生方の lecture が非常にラフな雰囲気の中毎週聞くことができ、それも楽しみの一つになっております。貴学会からの助成をうけまして、このような環境で研究に従事できることを心から感謝し、この場を借りて厚く御礼を申し上げます。（平成 14 年 10 月記）

【帰国報告書】

1.はじめに

ヒューストン近郊都市を含めた人口は約 300 万人で、New York, Los Angeles, Chicago に次ぐ全米第4の大都市である。ただし、他の大都市と異なり、高層ビルはダウタウンの一角に限られ、どこに行っても豊かな緑と広いスペースがあり、アメリカの大都市特有の狭苦しい感じは全くなかった。これは、広大なテキサスの一角にあることも影響しているのかもしれない。ただ、市内の移動は、路線バス・路面電車以外には公共交通機関はなく、広いヒューストンを移動するにはまず車は必需品であった。もちろん、駐車スペースには事欠かない。冬は、大変あたたかくコートを着ることは一年に 1.2 度だったが、その分夏は非常に暑く、7 月 8 月は毎日 40 度近くまで上昇した。また、メキシコ湾が近くにあるため湿度も高く、エアコン無しではとても生きていけなかった。

2、研究テーマと結果

私は、Douglas L Mann 教授のもとで、サイトカインと心不全を主テーマとして2つの研究を進めた。

・TNF α 誘導性心拡張機能障害に対する TGF β の関与 --- TGF β 受容体遮断薬の効果

心エコー法による心機能指標が何を示しているかについて、従来の臨床研究や、

大動物を用いた実験では心力学理論、実際の生体内での測定値、心機能に影響する因子の macro level での検討にとどまっております、micro level の変化をどう反映しているかが検討されていなかった。本研究は、遺伝子改変動物を用いることにより、micro level の異常を従来の方法より容易にコントロールでき、詳細な変化を捉えることができるのではないかと考えた。

サイトカイン特に TNF α はその生活習慣病による心不全発症に関与していることが明らかとなっており、TNF α 発症メカニズムとその治療法を確立することは重要である。我々の研究室では以前より TNF α を心筋特異的に発現したマウス心不全モデル (MHCsTNF) を確立しており、心肥大・心筋線維化を伴い、心拡大・心機能低下をきたす。また、病態の進行とともに TGF β mRNA レベルが上昇することが確認されている (Circulation, 2001; 104: 826 - 831)。今回我々は、経口投与可能な TGF β 受容体遮断薬 (NPC40208, 100mg/kg/day) を MHCsTNF、その littermate (WT) に対し 4 週齢より 8 週間 (12 週齢まで) 投与し、同マウスモデルの心機能、心筋組織変化に与える効果を検討した。12 週齢において、ランゲンドルフ心臓灌流法を用いた心機能評価では、収縮機能、弛緩能に差を認めなかったが、拡張機能を構成する左室スティフネス定数が、WT に比し MHCsTNF で上昇しており TNF α により心室のスティフネスが高まったと考えられたが、TGF β 受容体遮断薬の投与により軽減された (前頁図)。よって、心筋組織になんらかの変化をきたしたと考えられたため、心肥大・心筋線維化を評価するため、心重量と %area of fibrosis (sirius red 染色による) を検討したところ、ともに MHCsTNF にて増加していた心重量、%area of fibrosis は、TGF β 受容体遮断薬にて減少していた。特に %area of fibrosis は有意に減少していたこと (上図) より、TGF β 受容体遮断薬の左室拡張機能改善効果は主に心筋線維化減少によりもたらされたと考えられた。以上より、TNF α は TGF β を介し心筋線維化をもたらす、左室拡張機能障害をきたしている可能性が示唆された (AHA Scientific Sessions 2004 にて発表)。これらのマウスは、心筋線維化により心室のスティフネス上昇のみを呈するモデルであり、心エコー法にてスティフネスを測定するには最適のモデルと考えられた。しかし、左室駆出率などの心収縮機能、左室拡張末期径などの心形態の指標はいずれも差を認めなかった。また、E/A、DT などのドプラ所見も差を認めずこれらの方法ではやはり心室スティフネスの上昇を直接的・間接的に検出することはできないものと考えられた。今後は、左室心筋組織性状などの心筋性状の直接評価、ストレイン法などを用いた微細な心筋動態の評価が必要と考えられた。

3、最後に

2 年間のヒューストン生活でしたが、公私共に得るものは大きく、私の人生にとってきわめて重要な 2 年間となりました。また、家族も含めさまざまな経験を蓄積することができ、本当に幸せな 2 年間でした。これを糧にいつそう臨床・研究に精進し、社会へ還元

していきたいと思っております。本当にありがとうございました。今後ともご指導、ご鞭撻のほど、よろしくお願いいたします。

4、研究成果

Sakata Y, Huang CH, Akira S, Vallejo J, Mann DL. Toll-like Receptor 2 Mediates Ischemic/Reperfusion-Induced Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2003. 108, IV-188 (abst)

Knuefermann P, Sakata Y(co-first author), Baker JS, Huang CH, Sekiguchi K, Hardarson H, Takeuchi O, Akira S, Vallejo JG. Toll-like Receptor 2 Mediates Staphylococcus aureus-Induced Myocardial Dysfunction and Cytokine Production in the Heart. *Circulation*, 2004, 110: 3693 - 3698

Sakata Y, Sivasubramanian N, Schreiner G, Mann DL. A Novel Orally Available Transforming Growth Factor- β Inhibitor Prevents Myocardial Fibrosis and LV Diastolic Stiffness in a Transgenic Mouse Model of Tumor Necrosis factor Overexpression C