



Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac myocyte dysfunction

国立循環器病研究センター心臓生理機能部

金 慧玲



(第9回 入澤宏・彩記念 JPS 心臓・循環論文賞)

この度は入澤宏・彩記念 JPS 心臓・循環論文賞を賜り、大変光栄に存じます。本賞選考委員の方々に厚く御礼申し上げます。

私は中国延辺大学を卒業後、2011年に横浜市立大学大学院医学研究科・循環制御医学石川教授の研究室へ留学させていただき、循環器疾患に関する基礎研究を開始しました。多くの手法、考え方をご教示いただき、その上で取り組んだ課題が、今回賞をいただいた“IL-6による心筋細胞機能障害における Epac の役割”についての検討です。

敗血症に伴う心機能障害は最も頻度の高い合併症の1つであることが報告されています。しかしながらその発症メカニズムならびに有効な治療方法に関する研究は不十分です。敗血症時の心筋細胞では Janus kinase-signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) 系の活性化が誘導されること、活性化した JAK/STAT 系は、誘導型 nitric oxide synthase (iNOS) の発現を高め、NO の過剰産生を引き起こすことが報告されています [Yu X et al., 2003]。以上の事実は、心筋細胞における活性化した JAK/STAT 系を抑制することができれば、敗血症時の心機能障害を回避できる可能性を示唆しています。今回我々はその制御因子として、exchange proteins directly activated by cAMP (Epac) に注目しました。これまでに血管内皮細胞では Epac の活性化により JAK/STAT 系を抑制する suppressor of cytokine signaling3 (SOCS3) を誘導することが報告されています [Sands W A et al., 2006]。このことから我々は、「敗血症時に Epac を活性化させて

SOCS3 の産生を誘導することで、JAK/STAT 系の過剰な活性化を抑制できれば敗血症時の心筋障害を改善できる」という仮説をたてその仮説の検証を行いました。その結果、Epac の活性化は IL-6 による心筋細胞のカルシウム上昇反応の抑制や心筋細胞収縮能の抑制を有意に減弱させることが分かりました。さらにそのメカニズムとして Epac 活性化は PLC/PKC を介して SOCS3 の発現を誘導し、IL-6 による JAK/STAT 経路活性化や iNOS の発現誘導を抑制することに起因することを解明しました。以上の in vitro の実験結果を心臓特異的に Epac を過大発現させたマウスを用いて、in vivo の実験でも検証しました [Jin H et al., 2017]。

これらの実験事実は、Epac の活性化は敗血症時の心機能障害を抑制する可能性を示唆し、敗血症に合併する心不全に対する新たな治療・予防法の確立につながる可能性があると考えられました。

最後になりますが、これまで多くの先生方からのご指導ご支援を賜りました。石川義弘教授、奥村敏教授、藤田孝之講師を始め、お世話になった共同研究者の方々、研究室の方々に心より感謝申し上げます。

略歴

- 2013 年 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学修士課程修了
- 2017 年 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学博士後期課程修了
- 2017 年～現在 国立循環器病研究センター心臓生理機能部 流動研究員