

Augmented sphingosine 1 phosphate receptor-1 signaling in cardiac fibroblasts induces cardiac hypertrophy and fibrosis through angiotensin II and interleukin-6

著者	大倉 誓一郎
著者別表示	Okura Seiichirou
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301乙第2090号
学位名	博士(医学)
学位授与年月日	2018-03-22
URL	http://hdl.handle.net/2297/00052065

doi: 10.1371/journal.pone.0182329



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 39 号 氏名 大倉誓一郎

論文審査担当者 主査 山岸 正和

副査 竹村 博文

山本 靖彦

学位請求論文

題 名

Augmented sphingosine 1 phosphate receptor-1 signaling in cardiac fibroblasts induces cardiac hypertrophy and fibrosis through angiotensin II and interleukin-6.

(心筋線維芽細胞のスフィンゴシン-1 リン酸受容体 1 シグナリングがアンジオテンシン II とインターロイキン-6 を介して心肥大と線維化を起こす)

掲載雑誌名 PLoS One. 第 12 巻 第 8 号 e0182329 平成 29 年 8 月掲載

心室リモデリング現象は心肥大やそれに続発する心不全の発症と密接な関連を有すると考えられる。この際、リゾリン脂質メディエーターである sphingosine-1-phosphate (S1P) 及びその受容体 S1PR1~S1PR3 が、G 蛋白質共役型受容体(S1PR1-S1PR5)を介して心室リモデリング現象の進展に重要な役割を果たすと推察される。近年、スフィンゴシンリン酸化酵素(SK)の過剰発現マウスの心臓に線維化が生じることが示され、また予備実験にてアンジオテンシン II の持続投与により誘発した肥大心において SK および S1PR1 の発現が亢進し、加えて α SMA の発現亢進が認められた。

そこで、 α SMA プロモーターの制御下に S1PR1 を過剰発現させたマウスを作成し、線維芽細胞上の S1PR1 の心筋肥大、線維化進展における役割を検討した。S1PR1 過剰発現マウスの心臓において線維芽細胞は過形成であり、筋線維芽細胞への分化も促進していた。過剰発現マウスは血行力学的ストレスを伴わない両心室肥大を起こし、線維化と心機能障害を伴った。興味あることにアンジオテンシン変換酵素およびインターロイキン-6 (IL-6) の mRNA 発現が亢進した。単離培養線維芽細胞においてもアンジオテンシン変換酵素と IL-6 の mRNA の発現は亢進がみられた。過剰発現マウスにアンジオテンシン II 受容体阻害剤 (カンデサルタン) を投与すると心肥大は抑制され、培養線維芽細胞の IL-6 分泌も抑制された。過剰発現マウスに IL-6 特異的中和抗体を投与すると心肥大は抑制されたことから、過剰発現マウスの心肥大にはアンジオテンシン II と IL-6 が関与している事が明らかとなった。これらの結果により心臓線維芽細胞上の S1PR1 シグナリングが心臓リモデリングを起こし、そこにはアンジオテンシン II-AT1 受容体および IL-6 が関与することが示された。

本研究は心肥大、線維化の仕組みを新たな視点から探る上で重要な研究であり、学位に値すると考えられる。