

論文内容要旨

論文題目

Cardiac nuclear High Mobility Group Box 1 prevents the development of cardiac hypertrophy and heart failure

(心臓における核内 High Mobility Group Box 1 は心肥大および心不全の進行を防ぐ)

責任講座： 内科学第一 講座

氏 名： 舟山 哲

【内容要旨】

【背景および目的】

近年の治療法の進歩にも関わらず、心不全は依然として重要な死亡原因である難治性の症候群である。心不全の進行メカニズムおよび治療法について、数多くの研究がなされているが未だ不明な部分が多い。

High Mobility Group Box-1 (HMGB1) は、細胞核内に局在するクロマチン結合性の非ヒストンタンパクとして同定され、クロマチン構造の維持機能や転写活性調節、DNA 修復等に対し重要な働きを持ち、心筋細胞を含む全身の臓器に発現している。HMGB1 欠損マウスはグルココルチコイド受容体機能不全などにより生後まもなく死亡するため、HMGB1 は、生命維持に必要な不可欠な役割を担っている。一方、HMGB1 は細胞外においても重要な機能を果たしていることが近年の研究で明らかになった。壊死細胞ならびに炎症細胞より、核内の HMGB1 がアセチル化などの修飾を受け、細胞外に分泌されてサイトカインとしての働きを示すことが判明している。

サイトカイン作用を持つ細胞外HMGB1の報告は、様々な病態において近年数多くなされているが、核内HMGB1と心不全進行との関連についての報告はない。本研究は心不全における核内HMGB1の役割につき検討を行った。

【方法と結果】

心筋生検で得られたヒト不全心筋において、核内HMGB1は、コントロールの心筋と比べ有意な減少を示した。培養心筋細胞において、心筋肥大刺激により、核内HMGB1の発現は低下し、細胞質では増加していた。更に、心肥大刺激により核内HMGB1がアセチル化修飾を受け、細胞質へ移動することが明らかとなった。核内HMGB1を過剰発現させた細胞では心筋肥大刺激において、心負荷を表す心筋胎児型遺伝子発現は減少し、逆に発現を低下させた細胞では、心筋胎児型遺伝子発現の亢進を認めた。

核内HMGB1の機能を更に検討するため、 α -MHCプロモーター下に心筋特異的にHMGB1を過剰発現させたトランスジェニックマウス (HMGB1 Tg) を作製し、大動脈弓部を部分的に結紮した圧負荷モデルでの検討を行った。HMGB1 Tg圧負荷マウスは野性型圧負荷マウスと比べ、収縮能の改善、心筋胎児型遺伝子発現の減少を認め、圧負荷における心肥大・心不全の進行を抑制することが示された。近年、心不全進行においてDNA傷害の関与が示唆されており、DNA傷害の指標である8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の発現を検討した。圧負荷HMGB1 Tgマウスにおいて8-OHdGが野性型と比べ有意に減少しており、心負荷におけるDNA傷害を核内HMGB1が抑制することが示された。




【結論】

本研究は心筋細胞での核内HMGB1の動態と心保護への関与を明らかにしたものであり、HMGB1を標的とした新たな心不全の病態解明・治療の可能性が示唆された。

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 舟山 哲

論文 題目： Cardiac nuclear High Mobility Group Box 1 prevents the development of cardiac hypertrophy and heart failure (心臓における核内 High Mobility Group Box 1 は心肥大および心不全の進行を防ぐ)

審査 委員： 主査 後藤 薫 
副査 川前 金幸 
副査 石井 邦明 

審査終了日：平成24年1月19日

論文審査結果要旨

心不全は重要な死亡原因である難治性の症候群であるが、その進行メカニズムおよび治療については未だ不明な部分が多い。High Mobility Group Box-1 (HMGB1) は、細胞核内に局在するクロマチン結合性の非ヒストンタンパクとして同定され、クロマチン構造の維持機能や転写活性調節、DNA 修復等に対し重要な働きを持っている。また、HMGB1 は炎症細胞や壊死細胞において、アセチル化などの修飾を受け細胞質に移行し、さらに細胞外に分泌されてサイトカイン様の作用を示すことが明らかにされているが、心不全における役割については未だ不明である。

本研究において舟山氏は、心不全における HMGB1 の役割について、細胞および動物レベルの心肥大モデルを用いて解析を行い、以下の結果を得た。

- 1) 心筋生検で得られたヒト不全心筋において、核内 HMGB1 は、コントロールの心筋と比べ有意な減少を示した。
- 2) 心肥大刺激により核内 HMGB1 がアセチル化修飾を受け、細胞質に移行した。
- 3) 核内 HMGB1 を過剰発現させた細胞では心筋肥大刺激において、心負荷を表す心筋胎児型遺伝子発現は減少した。一方、発現を低下させた細胞では、心筋胎児型遺伝子発現の亢進が認められた。
- 4) 心筋特異的な HMGB1 過剰発現トランスジェニックマウス (HMGB1 Tg) を作製し、大動脈弓部結紮による圧負荷モデルでの検討を行ったところ、HMGB1 Tg マウスでは野性型マウスと比較し、収縮能の改善、心筋胎児型遺伝子発現の減少を認め、HMGB1 が圧負荷における心肥大・心不全の進行を抑制することが示された。

本研究は、心筋細胞における核内 HMGB1 の動態と心保護作用を明らかにしたものであり、HMGB1 を標的とした新たな心不全の病態解明・治療の可能性を示唆するものである。よって学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の授与に値するものと判定した。