主論文の要旨

Adipolin/C1q/Tnf-related protein 12 prevents adverse cardiac remodeling after myocardial infarction

（Adipolin/C1q/Tnf-related Protein (CTRP) 12 による
心筋梗塞後の心筋リモデリング防御機構の解明）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
病態内科学講座　循環器内科学分野
（指導：室原 豊明　教授）
滝川 智信

【緒言】

心筋梗塞(MI)は現在でも世界的に主要な死因の一つである。MI 後の病的心筋リモデリングは、心筋細胞の炎症やアポトーシスにより引き起こされ、MI 後の心不全を促進し、その予後を悪化させる。C1q/Tnf-related protein (CTRP) 12 (アディポリン)は、肥満で低下する新規の抗炎症性アディポカインであり、耐糖能異常や血管障害に対する防御的作用が報告されている。しかしアディポリンの MI 後の心筋リモデリングに対する作用は未だ明らかにされておらず、本研究では、MI 後の心筋リモデリングに対するアディポリンの作用についてマウス MI モデルを用いて検証し、その詳細な機序についての解析を行った。

【方法・結果】

アディポリン欠損(APL-KO)及び野生型(WT)マウスに対し、左前下行枝を恒久的に結紮する MI モデルを作製した。MI 術後 4 週間後の心エコー検査では、APL-KO マウスは WT マウスと比較し、左心室拡張期径(LVDd)の拡大と、短縮率(FS)の低下を認めた (Figure 1A)。また、APL-KO マウスでは WT マウスと比較し、MI 部位の面積率の増加を認めたが、全体の左室周囲長に対する MI 周囲長で評価した MI 範囲は両群において差を認めなかった (Figure 1B)。

MI 後の遠位部心筋組織において、APL-KO マウスは WT マウスと比較して、炎症性メディエーター(TNFα、IL6)の発現増加を認めた (Figure 2A)。また APL-KO マウスは WT マウスと比較し、遠位部心筋組織において、TUNEL 陽性のアポトーシス心筋細胞が有意に増加していた (Figure 2B)。

次に、アディポリンの心筋細胞に対する作用を、ラット新生児仔心筋細胞(NRVM)を用いて検討した。アディポリン蛋白の前処理は、lipopolysaccharide (LPS)によって誘導される TNFα と IL6 の発現増加を有意に抑制した (Figure 3A)。また、NRVM を低酸素に曝露すると、正常酸素群と比較して TUNEL 陽性のアポトーシス細胞が増加するが、アディポリン蛋白の前処理することにより有意に抑制された (Figure 3B)。

Akt シグナルは心筋細胞の炎症やアポトーシスを抑制することが報告されており、アディポリンの心筋保護作用における Akt の関与を検討した。APL-KO マウスは WT マウスと比較し、MI 術後 1 週目の心筋組織において Akt のリン酸化の減弱を認めた (Figure 4A)。NRVM においても、アディポリン蛋白の添加は Akt のリン酸化を 15 分をピークに上昇させた (Figure 4B)。さらにアディポリンの抗炎症作用・抗アポトーシス作用に対する Akt の関与を検証した。NRVM に対し、PI3 キナーゼ/Akt シグナルの阻害剤である LY294002 を前処理することにより、アディポリン添加による LPS 存在下での TNFα あるいは IL6 の発現抑制作用は有意に解除された (Figure 4C)。また、低酸素誘導性の心筋細胞アポトーシスのアディポリン添加による抑制作用も、LY294002 の前処理により解除された (Figure 4D)。これらの結果より、アディポリンは Akt シグナルを介して心筋細胞での炎症反応とアポトーシスを抑制していると考えられた。

最後に、アディポリン補充による MI 後の心筋リモデリング改善作用を、アディポ

リンを発現するアデノウイルスベクターを用いて検討した WT マウスに対し、MI 術後 1 週間後にアディポリン発現アデノウイルス(Ad-APL)を経内頚静脈的に投与した。対照群には β ガラクトシダーゼ発現アデノウイルス(Ad-βgal)を投与した。MI 作製 4 週間後において、Ad-APL 投与群で対照群と比較し、心重量/体重比、肺重量/体重比の有意な減少を認めた（Figure 5A)。また、心エコー検査にて心機能の評価を行ったところ、Ad-APL 投与群で対照群と比較し、LVDd の有意な減少と、FS の有意な増加を認めた（Figure 5B)。これらの結果より、アディポリンの全身投与は、MI 後の心不全を改善する可能性が示唆された。MI 術後 4 週間後の遠位部心筋組織において、Ad-APL 投与群では対照群と比較して、炎症性メディエーター(TNFα、IL6)の発現の有意な減少を認めた （Figure 5C)。また、Ad-APL 投与群では対照群と比較し、MI 遠位部における心筋細胞のアポトーシスの有意な減少を認めた （Figure 5D)。以上の結果より、アディポリンは心筋細胞の炎症とアポトーシスを抑制することにより、MI 後の心筋リモデリングを抑制することが示唆された。

【考察】

本研究における主要な知見は以下である。

(1) アディポリンの欠損は、MI 後の心機能を増悪させた。

(2) アディポリンの欠損は、MI 後の心臓において、炎症性メディエーターの発現と心筋細胞のアポトーシスを増加させた。

(3) MI 後のアディポリンの全身投与は、MI 後の心機能障害、炎症反応及びアポトーシスを抑制した。

(4) アディポリンは、Akt シグナルを介して、LPS 誘導性の炎症性メディエーターの発現増加と、低酸素誘導性心筋細胞のアポトーシスを抑制した。

以上よりアディポリンは、Akt シグナルを介して心筋細胞の炎症性応答とアポトーシスを抑制することにより、MI 後の病的心筋リモデリングを抑制することが示唆された。

【結論】

アディポリンは、Akt シグナルを介した心筋細胞に対する抗炎症性作用、抗アポトーシス作用により、MI 後の病的心筋リモデリングを改善することが示唆された。アディポリンは、心血管病に対する治療において、今後有効な標的分子になりうることが期待される。