研究テーマ

心筋障害を抑制する細胞情報伝達系の解析とその臨床応用

研究者、講座:　三浦哲嗣・三木隆幸・矢野俊之・島本和明、内科学第二講座

研究内容の要約（200字程度）

現在、循環器疾患による死亡の最も重要な原因は虚血性心疾患と心不全である。これらに対する新たな治療法の開発を目指して、心筋細胞における障害性ならびに保護的に作動する細胞シグナル伝達系の解析、心筋保護シグナルを修飾する病態の解析、心不全における微小循環障害・虚血の解析を進めている。これまでにGq/i蛋白連関受容体ならびエリスロポエチン受容体の活性化によって虚血耐性が成立する分子機序、心筋梗塞後の心不全により心筋保護シグナルが障害される機序を明らかにした。

心筋虚血・再灌流

↓

急性細胞障害・壊死

↓

壊死心筋領域修復

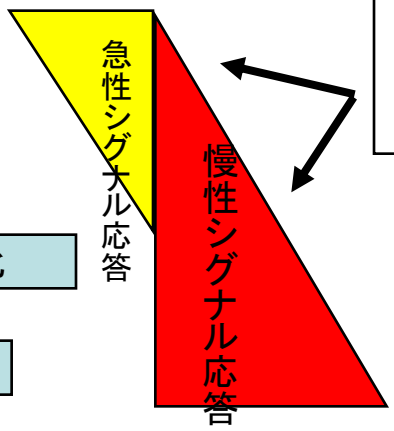
↓

非壊死心筋肥大・間質線維化

↓

慢性細胞障害・心室拡大

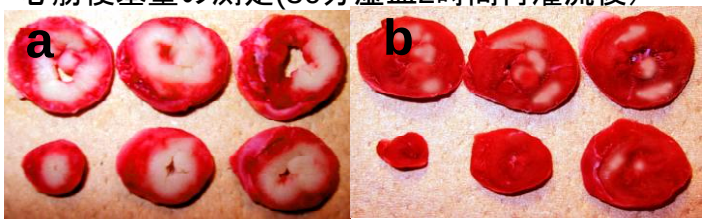
心不全の進行



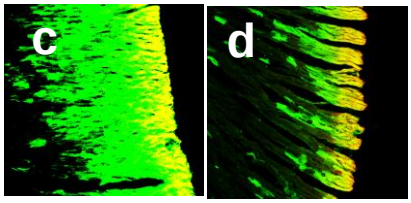
心保護を目的とした細胞障害性シグナルの抑制と細胞保護シグナルの活性化

例として以下に虚血前のδ-opioid受容体刺激、心筋梗塞発症後のM-CSF投与についての知見の一部を示す

心筋梗塞量の測定(30分虚血2時間再灌流後)

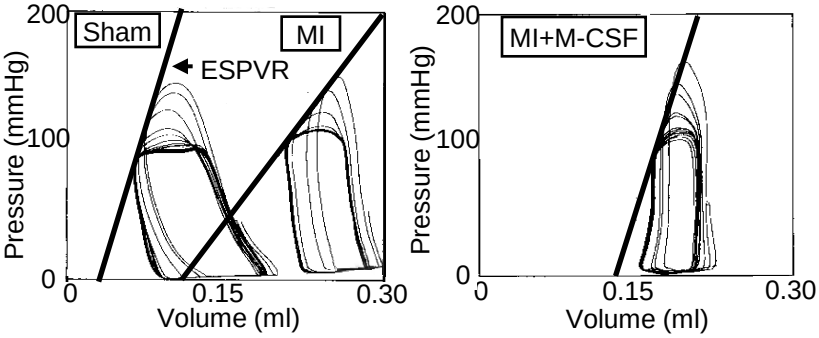


ギャップ結合機能の評価

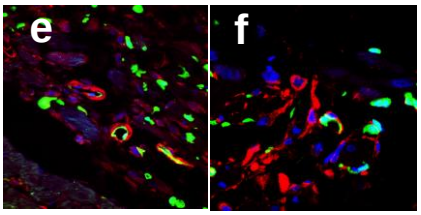


無処置(a) に比べδ–opioid受容体を刺激したもの(b)では心筋梗塞（非染色領域）が縮小している。その機序にはミトコンドリアK_{ATP}チャネルの活性化と、PKC-εによるconnexin43のリン酸化を介したギャップ結合透過性 (LY染色領域[green area])の抑制(c→d)が関与する。

左心室力学特性の解析(P-V loop analysis)



GFP-マウス骨髄移植による骨髄由来細胞の同定



Red: e: α -smooth muscle actin
f: vinculin

心筋梗塞(MI)発症後にM-CSFを投与することにより、梗塞領域でのTGF-β、collagen I, IIIの発現が亢進して組織治癒が促進する結果、左室収縮機能が温存 (Eesの低下が抑制）される。この場合に梗塞治癒に関与するmyofibroblastは骨髄由来のものではなく心筋間質に由来する。