

2020年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	腸管 IL-22 産生が心室拡張不全に与える影響の解明
キーワード	①左室拡張障害、②腸管恒常性、③Interleukin-22

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ヤマモト マイ 山本 真衣	所属等	久留米大学 循環器病研究所 ポストドクトラルフェロー
プロフィール	岡山県立大学 保健福祉学部 栄養学科卒業、岡山県立大学大学院 保健福祉学研究科 修士課程・博士課程修了。博士（栄養学）。 食中毒菌病原遺伝子の研究を経て、よりヒトの健康に関わる研究をしたいという思いから、現在は心筋梗塞や心不全などマウスモデルを使用し、循環器疾患の研究を行なっている。		

1. 研究の概要

超高齢社会を迎えた我が国では高齢者心不全の爆発的な増加に直面している。心不全の中でも拡張不全に対しては予後改善につながる確固たる治療法が確立されておらず、その確立が急務である。

本研究では、西洋型の食事と言われる高脂肪高スクロース食（HFHS 食）を持続的に摂取することで腸管の炎症が惹起され、腸管の保護や再生のためにインターロイキン-22（IL-22）産生が増加し、腸管保護的に働く一方で、血流によって IL-22 が心臓に作用し、拡張不全を起こすのではないかという病態仮説を立てている。本研究の目的は、『心室拡張不全の進展メカニズムにおける腸管 IL-22 産生の役割を明らかにする』ことである。

予想とは逆に HFHS 食を持続的に摂取することで血中 IL-22 濃度が低下した。しかし IL-22 欠損マウスでは HFHS 食による拡張不全が抑制される傾向が見られたことから、IL-22 は HFHS 食による拡張不全を起こす因子の可能性が見出された。今後、腸管の炎症と IL-22 産生が心室拡張不全に与える影響を検討していきたい。

2. 研究の動機、目的

超高齢社会を迎えた我が国では高齢者心不全の爆発的な増加に直面している。これまで左心室の収縮不全が心不全の主たる原因であると考えられてきたが、近年、左心室の収縮力が保たれているにもかかわらず、心不全を起こす“拡張不全”が心不全患者の半数以上に存在することがわかってきた。我が国では 2030 年には人口の 1/3 が高齢者となり、心不全パンデミック（心不全患者の急増）を来することが予想されている。しかし、拡張不全に対しては予後改善につながる確固たる治療法が確立されておらず、その確立は急務である。

申請者は拡張不全の主要な原因と言われている高血圧症例で血中 IL-22 濃度が上昇するという報告（Jing Y, J Am Heart Assoc 2017）から、IL-22 が拡張不全を起こす因子である可能性を見出している（図 1）。しかし、IL-22 が拡張不全を起こす機序や IL-22 がどこで産生され、心臓に作用するかについてはわかっていない。

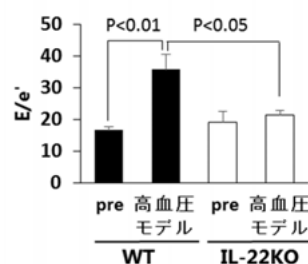


図1. IL-22KOマウスではアンジオテンシンIIによる高血圧モデルにおいて、拡張不全の指標となるE/e'上昇が抑制された。

IL-22 の心臓への作用についてはあまりわかっていない一方で、IL-22 は腸管恒常性維持に重要な働きをすることが知られている (Sugimoto K, J Clin Invest 2008、Pickert G, J Exp Med 2009)。申請者は高脂肪食が腸管の炎症を惹起するという報告 (Max Gulhane, Sci Rep. 2016) から、高脂肪食により腸管の炎症が惹起されれば、腸管の保護や再生のために IL-22 産生が増加し、腸管保護的に働く一方で、血流によって心臓に作用し、拡張不全を起こすのではないかと病態仮説を立てた (図 2)。本研究では上記の病態仮説を検証し、心室拡張不全の進展メカニズムにおける腸管 IL-22 産生の役割を明らかにすることを目的に研究を行った。

図2. 本研究の病態仮説



3. 研究の結果

まず、HFHS 食による血中 IL-22 濃度の変化を明らかにするため、WT マウスの HFHS 食開始前、HFHS 食 11 週、HFHS 16 週の血中 IL-22 濃度を測定した。コントロール食である AIN 食では血中 IL-22 濃度は変化しなかった (図 3) が、HFHS 食では HFHS 食 16 週で血中 IL-22 濃度が HFHS 食開始前に比べて有意に低下した (図 4)。この結果から、**HFHS 食の持続は血中 IL-22 を低下させる**と考えられる。

次に拡張不全が生じると報告されている HFHS 食摂取 16 週の心機能を心エコーで評価した。WT マウスでは EF で示される収縮機能が AIN 食群と比較して維持されていたが、拡張機能の低下を推定する E/e' が有意に増加しており、拡張機能の低下が推測された (図 4)。一方で IL-22KO マウスでは EF、E/e' ともに AIN 群と比較して有意な変化は見られず (図 5)、**IL-22KO マウスでは HFHS 食による拡張不全が抑制される**ことが推測された。

次に拡張不全心の組織学的特徴である心筋肥大および心筋間質の線維化を拡張不全が生じる HFHS 食 16 週に評価した。WT マウスおよび IL-22KO マウスで AIN 食群に比べ、HFHS 食群で心臓重量 mg/けい骨長 mm が増加したことから、両マウスで HFHS 食による心筋肥大が発生した。この結果から、**IL-22 は 16 週間の HFHS 食による心筋肥大に影響を与えない**と考えられる。また WT マウスおよび IL-22KO マウスで AIN 食群に比べ、HFHS 食群では、線維化陽性面積が増加したことから、両マウスで HFHS 食による心筋間質の線維化が発生した。この結果から、**IL-22 は 16 週間の HFHS 食による心筋間質の線維化に影響を与えない**と言える。

本研究は『HFHS 食による腸管炎症が腸管 IL-22 産生を増加させ、血中 IL-22 濃度を増加させる』という病態仮説を立てていたため、16 週間の HFHS 食摂取で血中 IL-22 濃度が低下するという結果は意外であった。しかし、IL-22KO マウスでは拡張不全の抑制が推測されたことから、本研究により IL-22 は HFHS 食による心室拡張不全を起こす因子である可能性が示唆された。本研究期間では、腸管恒常性破綻と IL-22 産生量の関連、腸管 IL-22 産生量と血中 IL-22 濃度の関連、および IL-22 がどのように拡張不全を起こすかを明らかにすることができなかつた。今後、それらを検討し、腸管恒常性破綻による IL-22 産生が心室拡張不全に与える影響を明らかにしていきたい。

図3 コントロール食摂取による血中IL-22濃度変化

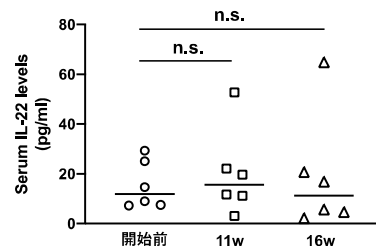


図4 HFHS食摂取による血中IL-22濃度変化

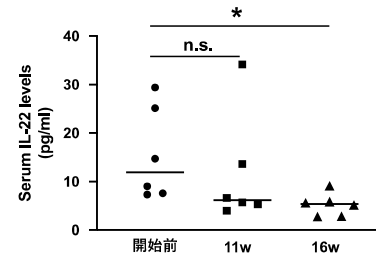


図5 心機能評価 (WT)

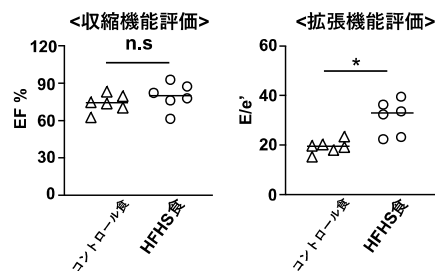
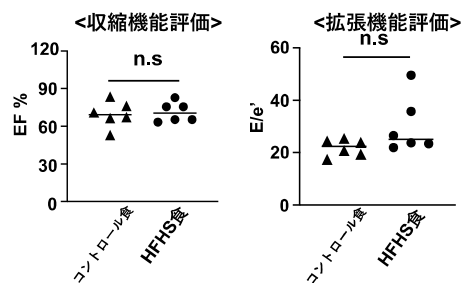


図6 心機能評価 (IL-22KO)



4. 研究者としてのこれからの展望

健康な体づくりのために、食事・睡眠・運動が重要だと言われます。しかし、忙しい現代社会でそれらに十分な時間を使える人がどれだけいるのでしょうか。私は食事という誰もが行う生活習慣で、家族の健康を守りたいという思いから、栄養学を学びました。本研究では、食事による腸管恒常性と心不全病態形成の関連を明らかにすることを試みており、本研究は食事や投薬などによる腸管恒常性の制御を視野に入れた新規の心不全予防や治療法の発展に寄与できる可能性があると考えています。また心不全を予防することができれば、我が国の重要課題である健康寿命の延伸にも寄与できる可能性もあります。今後、研究者として食事から健康を守り、健康寿命の延伸につながるような研究を設計・実践し、社会貢献していきたいと考えています。またその過程にある様々な挑戦を楽しめる研究者でありたいと思っています。

5. 社会（寄付者）に対するメッセージ

新型コロナウイルスによる影響で様々な社会活動が制限されている中、奨励金をご支援いただいたことで、新しいテーマに挑戦することができました。研究を通して、未知へ挑戦することは心踊る活動であると同時に、不安との戦いでもあります。そのような日々の中で生み出した申請書に対して、選考委員の先生方から研究の着眼点や独創性、発展性を評価していただいたことに大変励まされ、感謝しております。これからも挑戦を続けて行きたいと思えます。今後ともどうかご支援、応援をお願い致します。この度はご支援頂き、本当にありがとうございました。