

自己免疫性心筋炎の発症と進展における翻訳制御因子 EIF4E の役割の検討

田尻和子

国立がん研究センター東病院 循環器科

【研究の背景】

心筋炎は心筋を主座とした炎症性疾患であり、若年者の心臓死の原因の 40%を占めると報告されている。ウイルス感染や薬剤等を契機に自己免疫が誘発され、免疫学的機序により心筋炎が増悪すると考えられているが、詳細は未だ明らかになっていない。自己免疫性心筋炎を発症するメカニズムとして、ウイルスのアミノ酸配列と心筋ミオシンのアミノ酸配列の分子相同性により、ウイルスを認識する CD4 陽性 T 細胞が心筋自己蛋白を抗原として認識し、心筋細胞を攻撃する可能性が考えられている¹⁾。また、ウイルス感染による心筋組織の破壊により心筋細胞内蛋白抗原が露出し、それらの自己蛋白に反応する自己反応性 T 細胞が活性化されて自己免疫を誘導する反応(epitope spreading)も示唆されている。実際、心筋ミオシン分画を感受性のあるマウスに感作させると重症な自己免疫性心筋炎を誘導し、この心筋炎マウスの CD4 陽性 T 細胞を健常マウスに移入すると心筋炎を惹起できることから、CD4 陽性 T 細胞が自己免疫性心筋炎の病態の主要な役割を担うことは明らかである。しかし、自己免疫性心筋炎の発症と進展のメカニズムは未だ不明な点が多い。

EIF4EBP3 分子は翻訳開始因子の一つである EIF4E (Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E) の結合蛋白の一つである。mRNA から蛋白への翻訳は、EIF4E が 5'-Cap を認識することが律速段階となっているが、EIF4E 結合蛋白は、EIF4E と EIF4G の結合に際して EIF4G と競合阻害することによって翻訳開始を阻害するものであり、EIF4EBP3 はその中の 1 つである。EIF4E やその結合蛋白の異常は癌の発症と進展に深く関わっていることが近年注目を集めている²⁾。癌細胞では EIF4E 結合蛋白の欠損やリン酸化による不活性化により EIF4E が活性化し、蛋白合成が異常に亢進して癌の増悪に寄与していることが報告されている。しかし、EIF4E やその結合蛋白が心筋炎をはじめとする炎症性疾患に及ぼす影響は不明である。

【目 的】

翻訳開始因子 EIF4E やその結合蛋白による翻訳制御が自己免疫性心筋炎の発症と進展に果たす役割を明らかにする。

【方 法】

心筋ミオシンエピトープペプチドを完全フロイントアジュバントと混和し、野生型マウス(BALB/c マウス)あるいは EIF4EBP3 遺伝子欠損マウスに週 1 回、計 2 回、各 100 μ L を背部に皮下投与することで自己免疫性心筋炎(experimental autoimmune myocarditis: EAM)モデルを作製した。

野生型マウスあるいは EIF4EBP3 遺伝子欠損マウス由来の骨髄細胞移植、骨髄細胞由来樹状細胞の移植により、レシピエントマウスへの心筋炎の誘導を比較検討した。

【結 果】

① 心筋での EIF4EBP3 の発現

Eif4ebp3 の発現は EAM で上昇し、特に CD45⁻CD31⁺内皮細胞、CD45⁺白血球、その中でも CD3⁺リンパ球や CD11c⁺樹状細胞に多く発現し、CD45⁻cTNT⁺心筋細胞や CD45⁻vimentin⁺心筋線維芽細胞には発現を認めなかった(図 1)。

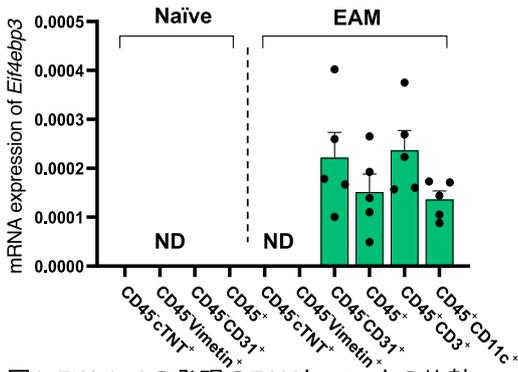


図1. Eif4ebp3の発現のEAMとnaïveとの比較

② EIF4EBP3 が心筋炎の重症度に与える影響

EIF4EBP3 遺伝子欠損マウスと野生型マウスに心筋ミオシンエピトープペプチドを投与し、EAM を誘導した。EIF4EBP3 遺伝子欠損マウスでは野生型と比べて心筋炎スコアが有意に低下し、心筋線維化が抑制され、心筋の浮腫が軽減され、心機能が保たれていた(図2)。

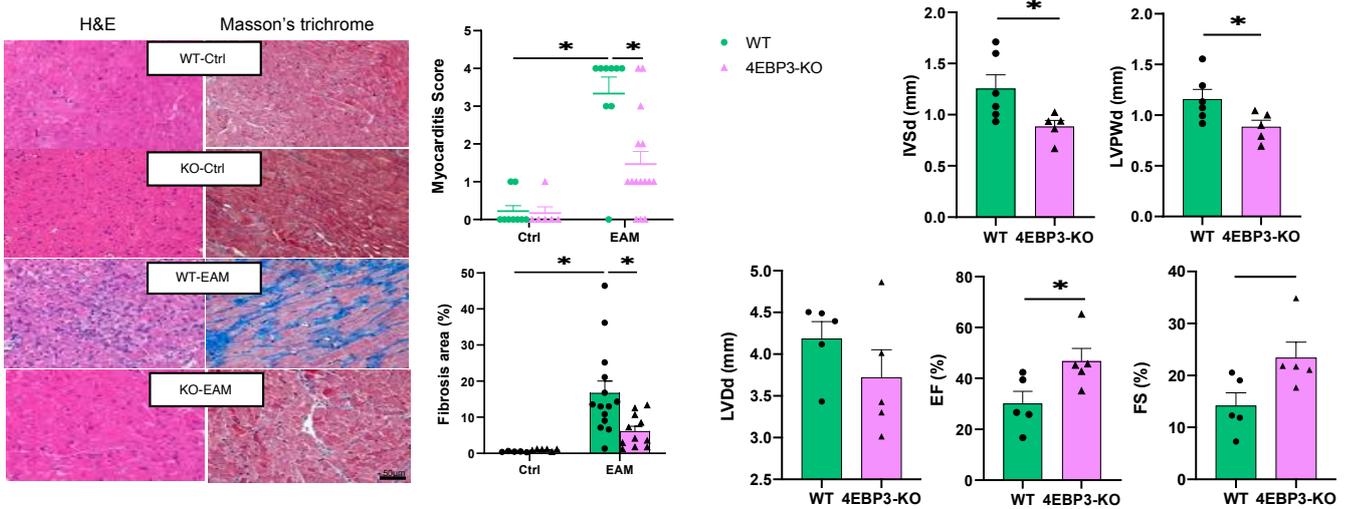


図2. EIF4EBP3遺伝子欠損マウスと野生型マウスのEAMの重症度や心機能の比較

心筋へ浸潤する炎症細胞をフローサイトメトリーを用いて比較検討したところ、野生型に比べて EIF4EBP3 遺伝子欠損マウスでは CD3⁺細胞、CD4⁺細胞、CD11c⁺細胞、CD11c⁺MHCII⁺細胞が有意に減少していた(図3)。また、CD4 陽性 T 細胞の中では特に IL-17A⁺産生細胞が有意に減少していた。

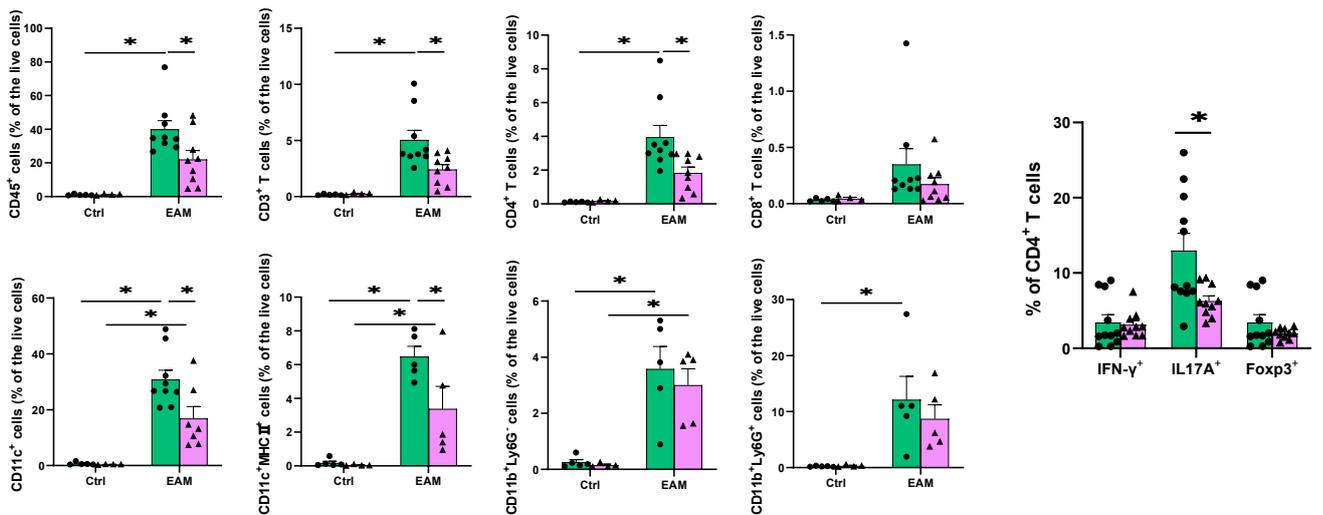


図3. EIF4EBP3遺伝子欠損マウスと野生型マウスの心筋への炎症細胞浸潤の比較

心筋での炎症性サイトカインの産生を比較すると、図4に示すように野生型に比べて EIF4EBP3 遺伝子欠損マウスでは炎症性サイトカインやケモカインの産生が抑制されていた。

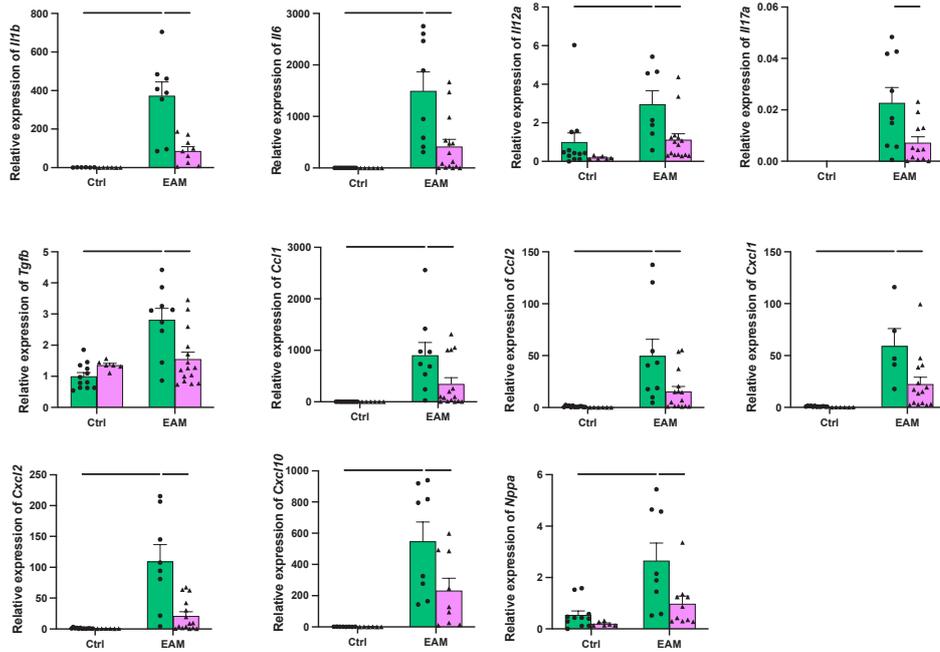


図4. EIF4EBP3遺伝子欠損マウスと野生型マウスの心筋でのサイトカイン産生の比較

次に、骨髄移植キメラマウスを用いた検討を行った。EIF4EBP3 遺伝子欠損マウス由来の骨髄細胞を移植するとレシピエントの心筋炎が減弱することがわかった(図 5)。一方、野生型マウス由来の骨髄細胞を野生型マウスと遺伝子欠損マウスに移植すると、どちらのレシピエントも同様に強い心筋炎を誘発したことから、骨髄細胞由来の細胞における EIF4EBP3 が心筋炎の重症度に重要な役割を果たしていることが示唆された。

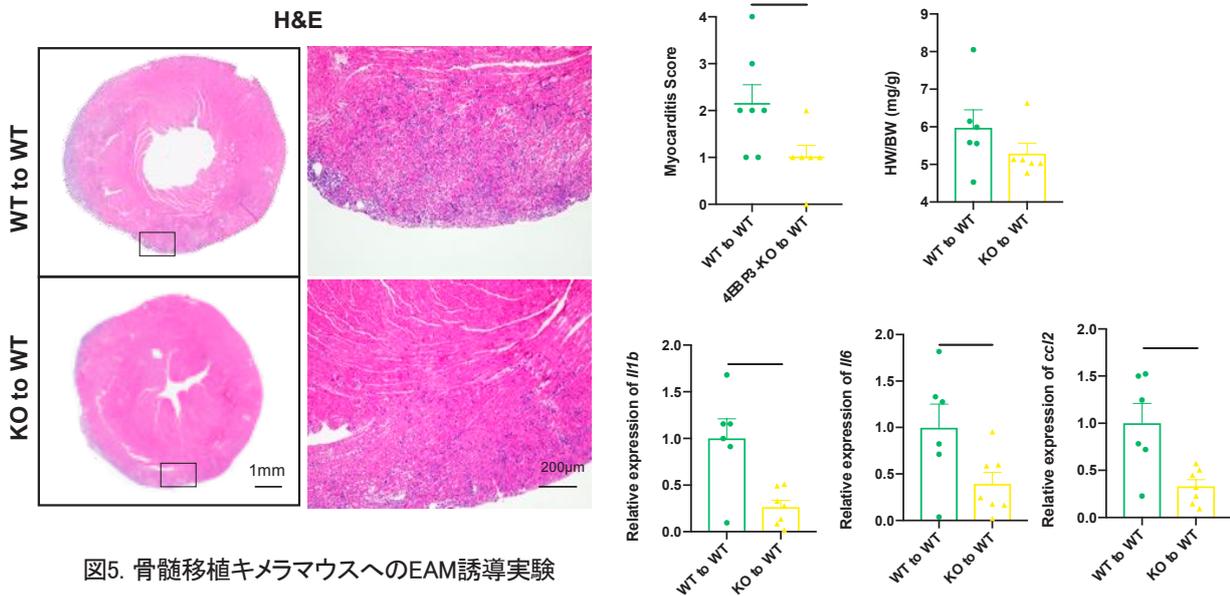


図5. 骨髄移植キメラマウスへのEAM誘導実験

心筋炎の発症と進展において、樹状細胞は抗原提示と T 細胞の活性化と分化に重要な役割を果たしている。そこで、野生型マウス由来骨髄細胞から誘導した樹状細胞と遺伝子欠損マウス由来骨髄細胞から誘導した樹状細胞にそれぞれ心筋ミオシンペプチドで刺激し、それぞれを野生型マウスに移植したところ、やはり EIF4EBP3 遺伝子欠損マウス由来の樹状細胞はレシピエントに強い心筋炎を誘導できなかった(図 6)。このことから樹状細胞における EIF4EBP3 が心筋炎の発症と進展に重要であることが示唆された。

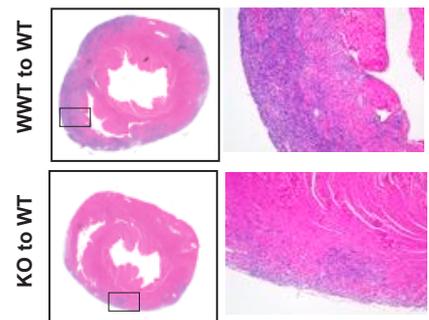


図6. 骨髄由来樹状細胞の移植実験

【考 察】

EIF4EBP3 は心筋炎を発症すると心臓での発現が増加し、その発現は心筋細胞や心筋線維芽細胞では増加せず、心臓に浸潤する CD45 陽性白血球、特に樹状細胞や CD4 陽性 T 細胞での発現が顕著であった。EIF4EBP3 遺伝子欠損マウスでは心筋炎が減弱し、骨髄キメラ実験では EIF4EBP3 遺伝子欠損マウス由来の骨髄細胞を移植したマウスでは心筋炎が誘導できないことから、骨髄由来細胞における EIF4EBP3 が心筋炎の誘導に大きな役割を果たしていることが示唆された。さらに、EIF4EBP3 遺伝子欠損マウス由来の樹状細胞はレシピエントマウスに心筋炎を誘導できなかったため、EIF4EBP3 は樹状細胞の抗原提示や活性化に重要な役割を果たしていることが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

心筋炎は重症心不全、心室性不整脈、房室ブロックなど重篤な心病態を引き起こし、致死率の高い疾患である。コクサッキーウイルス等によるウイルス性心筋炎が最も多いとされていたが、近年では免疫チェックポイント阻害薬や COVID-19 ワクチン関連心筋炎の報告が相次いでおり、大きな問題となっている。心筋炎に対してはステロイドや免疫抑制剤が用いられるが、炎症を制御できずに死亡するケースも多くある^{3,4)}。本研究により、心筋炎の発症と進展に EIF4EBP3 分子が大きな役割を果たしていることが明らかとなり、さらなる病態解明や今後の有効な治療法の開発につながる成果が得られたと考える。

【参考・引用文献】

1. Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol*. 2009;9(4):246-258.
2. Vaklavas C, Blume SW, Grizzle WE. Translational dysregulation in cancer: Molecular insights and potential clinical applications in biomarker development. *Front Oncol*. 2017;7(JUL):259194.
3. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(1):7-12.
4. Tajiri K, Ieda M. Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6.