

心不全におけるミトコンドリア複合体 II 会合制御による新規治療法の開発

高田真吾, 前川 聡, 松本純一, 絹川真太郎

北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学分野

【研究の背景】

心不全における骨格筋異常、特にミトコンドリア機能低下は予後の独立した危険因子である運動耐容能の主規定因子である¹⁾。我々は心不全モデルマウスにおいて、骨格筋ミトコンドリア機能が低下することを明らかにしたが²⁻⁴⁾、その発症原因は不明なままであった。

ミトコンドリアは複合体 I (complex I) もしくは complex II から開始する電子伝達系を用いて、酸化リン酸化による ATP を産生する。これらのうち、ミトコンドリア complex II は定常状態の機能より予備能を反映することが示唆されており⁵⁾、心不全発症時や最大運動時には大きく貢献する可能性が考えられる。しかしながら、complex II は、ミトコンドリア DNA にコードされていないこと、内膜のプロトン(H⁺)の濃度勾配に関与しないこと、超複合体に含まれていないことから重要視されてこなかったため⁶⁾、研究が全く進展していない。

【目的】

心不全に起因する complex II の会合不全における形態・機能的制御の破綻が、ミトコンドリア呼吸能低下を介して骨格筋異常の発症・進展に関与するという仮説を検証した。

【方法および結果】

雄性 C57BL/6J マウスは偽手術 (Sham) 群もしくは左冠動脈結紮による心筋梗塞後心不全モデル (HF) 群の 2 群に分け、28 日間飼育した。HF 群の心機能 (心エコー) は Sham 群に比較し、有意に低下し、心・肺重量は有意に増加した。また、運動耐容能の指標である最大酸素摂取量、仕事量 (呼吸ガス分析を併用した小動物用トレッドミル) においても HF 群で有意に低下した。骨格筋ミトコンドリア機能 (高感度ミトコンドリア呼吸能測定装置) は complex I 由来の呼吸能 (酸化リン酸化) に変化はなく、complex I+II 由来および complex II 由来呼吸能において HF 群は Sham 群に比較し、有意に低下した。その原因を検討するため、SDH サブユニットのタンパクおよび mRNA 発現をウエスタンブロット (WB) 法および RT-PCR にて測定した。ミトコンドリアのコハク酸脱水素酵素 (SDH) A, B, C, D のタンパク発現、mRNA 発現レベルおよび complex II 活性 (酵素活性) は 2 群間に差がなかった。

一方で、我々は野生型マウスの骨格筋において、complex II 由来呼吸能と BN-PAGE で評価した complex II の会合が有意に相関することを明らかにした ($r=0.883$)。したがって、complex II の会合レベルを検討したところ、HF 群で有意に低下した。同様に、SDH 会合因子 (SDHAF) の発現レベルは HF 群で有意に低下した。

【考察および臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の結果は、心不全における骨格筋ミトコンドリア機能障害の根幹として complex II の会合不全がある可能性を示唆した。現在まで complex II を治療標的とした研究はなく、新規治療法を確立することは重要な課題である。

【参考・引用文献】

1. Kinugawa S, **Takada S**, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H. Skeletal Muscle Abnormalities in Heart Failure. *Int Heart J* 56:475-484, 2015.
2. **Takada S**, Masaki Y, Kinugawa S, Matsumoto J, Furihata T, Mizushima W, Kadoguchi T, Fukushima A, Homma T, Takahashi M, Harashima S, Matsushima S, Yokota T, Tanaka S, Okita K, Tsutsui H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improved exercise capacity and mitochondrial biogenesis in mice with heart failure via activation of glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Cardiovasc Res* 111:338-347, 2016.
3. Matsumoto J*, **Takada S** *, Kinugawa S, Furihata T, Nambu H, Kakutani N, Tsuda M, Fukushima A, Yokota T, Tanaka S, Takahashi H, Watanabe M, Hatakeyama S, Matsumoto M, Nakayama KI, Otsuka Y, Sabe H, Tsutsui H, Anzai T. Brain-derived neurotrophic factor improves limited exercise capacity in mice with heart failure. *Circulation* 138:2064-2066, 2018 * **contributed equally to this work.**
4. Tsuda M, Fukushima A, Matsumoto J, **Takada S**, Kakutani N, Nambu H, Yamanashi K, Furihata T, Yokota T, Okita K, Kinugawa S, Anzai T. Protein Acetylation in Skeletal Muscle Mitochondria Is Involved in Impaired Fatty Acid Oxidation and Exercise Intolerance in Heart Failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9:844-859, 2018.
5. Pflieger J, He M, Abdellatif M. Mitochondrial complex II is a source of the reserve respiratory capacity that is regulated by metabolic sensors and promotes cell survival. *Cell Death Dis* 30;6:e1835, 2015.
6. Dudkina NV, Kouril R, Peters K, Braun HP, Boekema EJ. Structure and function of mitochondrial supercomplexes. *Biochim Biophys Acta* 1797:664-70, 2010.