

心筋リモデリングにおけるミトコンドリア-小胞体接触の制御機構の解明と新たな心不全治療の開発

松島将士

九州大学病院 循環器内科

【研究の背景】

ミトコンドリアと小胞体は接着領域 Mitochondria-associated ER membrane (MAM) を介して Ca、ATP、脂質などの伝達を行うことで、オルガネラ機能、細胞機能を維持している。近年、MAM の形成不全は種々の疾患の発症において重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。

【目 的】

ミトコンドリアと小胞体は接着領域 Mitochondria-associated ER membrane (MAM) を介して Ca、ATP、脂質などの伝達を行うことで、オルガネラ機能、細胞機能を維持している。近年、MAM の形成不全は種々の疾患の発症において重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。本研究の目的は、『心不全の病態基盤である心筋リモデリングにおける MAM 形成の意義および分子基盤』を明らかにするとともに、『MAM 制御という新たなパラダイムに基づく心不全治療法の開発』を目指すものである。

【方 法】

1) 心筋障害・心筋リモデリングにおける MAM 形成およびその制御機構の解明

左冠動脈結紮による梗塞後心不全モデルを作成し、MAM 形成を電子顕微鏡、in vitro ER-ミトコンドリア結合アッセイで評価する。また、MITOL、Dpr1、Mfn2 および心肥大の発現を RT-PCR 法、Western blot (WB) 法により評価する。以下の項目を評価する。

また、心機能(心エコー)、心筋リモデリング(組織学的評価)を行うとともに、ミトコンドリア機能(O₂ flux analyzer)、ER ストレス、Ca 代謝、酸化ストレスを解析する。

2) 心筋障害における MAM の役割の解明

MITOL をダウンレギュレーションし MAM の機能解析を行う。

① siRNA による MITOL ノックダウンし、フェニレフリン投与モデルを用いて上記 1) と同様の項目を評価する。

② 心筋特異的 MITOL ノックアウトマウスを用いて、心不全モデルにおいて上記 1) と同様の項目を解析する。

【結 果】

フェニレフリン投与により心筋細胞肥大が確認されるとともに、電子顕微鏡による評価で MAM の形成亢進が認められた(14% vs 23%)。また、圧負荷による心肥大においても MAM 形成が亢進していた(15% vs 26%)。

フェニレフリン投与心筋細胞において ERK のリン酸化が亢進しており、Mitol のノックダウンにより、ERK のリン酸化の抑制と心肥大の抑制が認められた。同様に、MAM 形成因子である GRP75 の阻害により ERK のリン酸化の抑制と心肥大の抑制が認められた。

心筋特異的 Mitol ノックアウトマウスは圧負荷による MAM 形成が抑制されていた。さらに、圧負荷により心重量の増加は

認められなかった。GRP75 阻害薬投与によっても、圧負荷による心肥大は抑制された。Mitol ノックアウトおよび GRP75 阻害による心肥大抑制には、MAM 形成抑制および ERK のリン酸化の抑制を伴っていた。

【考 察】

本研究において、心肥大において MAM は促進的な役割をになっていることが明らかになった。また、MAM 制御因子である Mitol および GRP75 の機能が明らかになるばかりでなく、心肥大の新たなターゲットの可能性が示された。さらに、MAM は ERK のリン酸化を介して心肥大を形成していることが明らかとなった。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

心筋細胞機能異常を『オルガネラネットワークである MAM 形成の破綻』としてとらえた本研究は、新たな視点から心不全の病態を解明に大きく貢献することが期待される。MAM はミトコンドリア・ER 機能制御において中心的な役割を果たしており、MAM への介入は心不全においても極めて有効である可能性がある。