

若手研究者育成支援費に係る研究成果報告（ホームページ用）

	(所 属)	(職 名・学 年)	(氏 名)
研究者	循環器内科学	博士課程4年	中村英夫
研究の名称	p53を介した心筋代謝制御による心不全治療研究		
研究のキーワード	心不全、エネルギー代謝、p53		
研究の概要	<p>心不全は近年の治療法の進歩にもかかわらず依然として予後不良な疾患です。また、高齢化社会の到来により、心不全をきたす患者数は増加しており、心不全の新たな治療法の確立は急務の課題です。心臓は24時間休まず動いている一方で、エネルギーを蓄えておく機能は乏しい臓器です。そのため心機能が低下する背景には心筋のエネルギー代謝の制御に異常がある～十分なエネルギーを産生することができなかつたり、十分量のエネルギーを産生する際に不要な副産物が産生してしまう～ことが解明されつつあります。この代謝異常を改善させることが心不全の次世代の新たな治療法として期待されていますが、未だ実現化されていません。</p> <p>一方、p53は癌抑制遺伝子としてよく知られていますが、近年腫瘍抑制以外にも様々な役割をはたしていることが明らかになってきています。私達は、細胞のエネルギー代謝がp53によって制御されている事を報告しました(Science 2006)。p53はミトコンドリアの呼吸鎖蛋白(SCO2; Synthesis of Cytochrome Oxidase 2)と解糖系の制御を行う蛋白 (TIGAR ; TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator) を制御しており、p53の発現調節を行うことで心臓のエネルギー代謝を制御できることをも見いだしました。</p> <p>本研究はp53に注目し、その下流にあつて代謝制御を司るSCO2, TIGARの遺伝子改変動物を用いて、心不全におけるp53の役割を検討し、p53, SCO2, TIGAR分子による心不全の次世代医療を目指すものです。</p>		
研究の背景	<p>心不全は、種々の病因による心臓病の終末像です。心不全患者の予後は、薬物療法の進歩により改善していたとはいえ、5年生存率は約50%であり、多くの癌患者の予後を下回っています。さらに心不全患者の総数は増え続けており、現在、既存の薬剤によ</p>		

	<p>る細胞保護メカニズムを上回る積極的治療法が求められています。これまでに、慢性心不全に対して予後改善効果を示した薬物（ACE 阻害薬、β 遮断薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬）は、いずれも前負荷、後負荷、心拍数の減少効果などにより心筋酸素消費量減少作用を有しており、心不全の成因において常に心筋エネルギー代謝の変化が中心的役割を果たしている事は明らかです。それゆえ、次世代の心不全治療として、いかに心臓の代謝異常を改善させるかが現在世界中で注目されています。</p>
研究手法	<p>p53、SC02遺伝子改変マウスを用いて①エネルギー供給障害モデル（心筋梗塞モデル）②エネルギー利用障害モデル（糖尿病性心筋症モデル）③エネルギー過消費モデル（胸部大動脈狭窄モデル）を作成し、経時的に心機能、タンパク発現、ミトコンドリア機能等の評価をおこないます。</p>
研究の進捗状況と成果	<p>p53、SC02遺伝子改変マウスのエネルギー利用障害モデルにおいて、p53、SC02が心不全の進展に関与していることを見いだしました。</p>
地域への研究成果の還元状況	<p>現在は研究段階で、臨床応用にはさらなる研究が必要です。</p>
今後の期待	<p>心臓のエネルギー代謝調節の機序を解明し、新たな治療法の発見につなげていくことが期待される。</p>
研究発表	<p>American Heart Association Scientific Sessions 2009 日本循環器学会総会(2008年度、2009年度) などの学会にて発表しており、現在論文投稿中です。</p>