

様式

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	大学院4年生	星野 温
研究の 名称	p53を介したミトコンドリアQuality Controlによる心不全治療研究		
研究のキ ーワード	ミトコンドリア、品質管理、ミトファジー、心不全		
研究の 概要	<p>心筋梗塞後の心不全予防に対し、心筋細胞の抗アポトーシス治療の有効性が報告されている。ミトコンドリアはエネルギーを産生するとともに細胞死をコントロールする細胞内小器官である。このミトコンドリアの品質管理が心筋細胞死抑制とどのように関連しているかを検討した。p53は癌抑制因子として知られているが、心不全の病態にも大きく関与している。遺伝子改変動物を用いて解析したところ、p53KOマウスは心筋梗塞においてアポトーシスが減少しており、さらにそれが心筋梗塞後の心機能維持に関係していた。更にミトコンドリアの状態を詳しく検討したところ野生型マウスの虚血心では障害を受けたミトコンドリアの蓄積が見られたがp53KOマウスの虚血心では障害を受けたミトコンドリアの蓄積が有意に減少しており、さらにオートファゴゾームに取り込まれたミトコンドリア、すなわちミトファジーの像が有意に増加していた。このミトファジーを薬剤にて阻害したところp53KOマウスで認めたアポトーシス減少や心機能低下抑制効果は消失したため、p53はミトファジーを抑制しミトコンドリアの品質管理を傷害する事で心筋細胞のアポトーシスを誘導していると考えられた。</p>		
研究の 背景	<p>心疾患は現在日本の死因の第二位であり、その大部分を占める虚血性心疾患の克服が大きな課題となっている。心筋梗塞に対しては現在までに再還流治療が確立され急性期の死亡は大きく減少したが、その後の心機能低下による心不全は増加の一途で急務の課題となっている。現在までに抗アポトーシス治療が心筋梗塞後の心不全抑制に有効であることが報告されている。またアポトーシス制御の上で大きな役割を果たすのがミトコンドリアという細胞内小器官であるが、このミトコンドリアの品質が高度に管理されるメカニズムが現在明らかになりつつある。われわれは遺伝子改変マウスとしてp53KOマウスを用いてミトコンドリアの品質管理が心筋梗塞後の心不全にどのようにかかわっているかを検討した。</p>		

研究手法	<p>遺伝子改変動物としてp53KOマウスを用いて、マウス心の前下行枝結札による心筋梗塞モデルを使用した。心筋梗塞作成後、経時的に心臓超音波検査にて心機能を評価した後に心臓を摘出し免疫染色、mRNA、蛋白の経時的な発現、高速液体クロマトグラフィーを用いた高エネルギーリン酸化合物測定を行った。またミトコンドリアの質的評価として電子顕微鏡によるミトコンドリアの構造評価、PCRを用いたミトコンドリアDNA障害の定量評価を行った。</p>
研究の進捗状況と成果	<p>心筋梗塞においてp53がミトコンドリア品質管理システムを傷害する事で心筋細胞死とそれに引き続く心不全の進行を引き起こすことを明らかにした。またそのメカニズムとしてTIGAR(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator)の発現亢進、ミトファジー調節因子であるBnip3の不活性化が関係していることを明らかにした。現在論文投稿中。</p>
地域への研究成果の還元状況	<p>国内および国際学会で研究内容を報告することにより、地域社会へ研究成果を還元できるように取り組んでいる。</p>
今後の期待	<p>ミトコンドリアの品質管理は虚血性心疾患にとどまらず、老化現象や癌、神経変性疾患、糖尿病等にも関係している。またp53も同様にこれらの病態への関連が報告されている。ミトコンドリア品質管理に対するアプローチがこれらの病態改善につながることを期待され現在研究を進めている。</p>
研究発表	<p>1) <u>星野温</u>、<u>的場聖明</u>、<u>金井恵理</u>、<u>松原弘明</u> 心筋虚血においてp53はミトファジーを抑制し心筋障害を増大する 第19回日本Cell Death学会学術集会 2010年8月名古屋</p> <p>2) <u>Hoshino A</u>, <u>Matoba S</u>, <u>Iwai-Kanai E</u>, <u>Matsubara H</u>. p53-mediated decrease in ROS signal reduces mitophagy via inactivation of Bnip3 to aggravate cardiac damage after ischemic injury. AHA scientific sessions 2010年11月 米国</p>

