

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	大阪大学大学院医学系研究科
氏 名	彦惣 俊吾
研究テーマ	心筋における慢性炎症機序の解明とその心不全治療への応用

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- 枚数は 1 ページにまとめるここと。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】心不全の発症には、心筋における慢性炎症が重要な役割を果たしていると考えられているが、なぜ心筋に炎症が発生するのかについては不明である。今回、私は心筋での炎症の原因として、心筋細胞内の豊富に存在しながら、細菌のものと類似の分子構造を持っていて炎症の原因となりうるミトコンドリア DNA に着目して検討をおこない、さらにはその知見をもとに新しい心不全治療法の開発することを目指して研究をおこなった。

【研究方法ならびに成果】

1. 心筋慢性炎症ならびに心不全におけるミトコンドリア DNA の関与

これまでに、不要となったミトコンドリア DNA は、ミトコンドリア全体とともに細胞内分解系の一つであるオートファジー機構により貪食され、リソソーム内の分解酵素である DNase II により分解されることが知られている。マウス心不全モデルを作製し、ミトコンドリア DNA の蓄積、DNase II 活性について検討をおこなった。その結果、心不全の心臓においては、ミトコンドリア DNA の蓄積、DNase II 活性の低下が認められた。

2. ミトコンドリア DNA の蓄積が心筋に及ぼす影響の検討とその機序の解明

DNase II の心筋特異的欠損マウス(以下、DNase II 欠損マウス)を作製し、心不全発症におけるミトコンドリア DNA の役割について検討した。DNase II 欠損マウスに圧負荷をかけて検討したところ、著明な心筋の炎症が惹起され心機能の低下、死亡率の増加が認められた。また心筋細胞の微細構造を検討したところ、異常な形態のミトコンドリアが細胞質に蓄積しており、リソソーム内にミトコンドリア DNA の蓄積していた。観察された。また、心筋に蓄積したミトコンドリア DNA は、toll like receptor 9(TLR9)を介して免疫反応を惹起していることを TLR9 欠損マウスおよび、TLR9 を阻害するオリゴヌクレオチドを用いて確認した。

3. 心筋慢性炎症の制御による心不全治療の可能性の検討

上記で明らかにした慢性炎症の経路の阻害が、心不全の治療に応用可能か検討した。まず TLR9 欠損マウスを用いて圧負荷後の心機能を検討したところ、野生型マウスと比較して心機能低下は軽度であった。また、野生型マウスに圧負荷をかけて生じる心機能低下は、TLR9 を阻害するオリゴヌクレオチドにより抑制可能であった。

以上より、心不全発症における慢性炎症の原因としてミトコンドリア DNA の不十分な除去による蓄積および TLR9 を介した自然免疫系の活性化が重要であることが明らかになり、この経路の制御により圧負荷などのストレスによる心機能低下を抑制できる可能性があることが示唆された。今後、この機序をターゲットとした新規心不全治療法の開発に進めたいと考えている。

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—**研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>**

所 属	大阪大学大学院医学系研究科
氏 名	彦惣 俊吾

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は <i>in press</i> と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
1	Oka T, <u>Hikoso S</u> , Yamaguchi O, Taneike M, Takeda T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Nishida K, Akira S, Yamamoto A, Komuro I, Otsu K. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. Nature. 2012;485:251-5.、査読有
2	Tamai T, Yamaguchi O, <u>Hikoso S</u> , Takeda T, Taneike M, Oka T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Uno Y, Horie K, Nishida K, Sonenberg N, Shah AM, Takeda J, Komuro I, Otsu K. Rheb-dependent mTORC1 activation becomes indispensable for cardiac hypertrophic growth after early postnatal period. Journal of Biological Chemistry. 2013;288:10176-87.、査読有
3	Yamaguchi O, Hori M. Is Tumor Necrosis Factor- α Friend or Foe for Chronic Heart Failure? Circ. Res. 2013;113:492-494、査読有
4	

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013.6.29	第 17 回日本適応医学会学術集会、山口修、シンポジウム II: 心血管系における適応とその破綻 『心臓病態における適応から破綻—ミトコンドリアを中心とした細胞死制御機構—』
2	2013.3.16	第 77 回日本循環器学会学術集会、山口修、ミートザエキスパート5: 不全心筋 病態への挑戦 『Molecular Mechanism of Cardiomyocyte Death; Necrosis, Apoptosis and Autophagy』
3	2013.2.9	第 42 回日本心脈管作動物質学会、山口修、シンポジウム 2: 心脈管病研究の最前線 『オートファジー性ミトコンドリア DNA 分解異常の心筋炎症ならびに心不全発症への意義』
4	2012.12.11	第 35 回日本分子生物学会年会、山口修、岡崇史、小室一成、大津欣也、ワークショップ 1W2III: オートファジーによる分解の諸相 『不全心炎症反応におけるミトコンドリア DNA 分解異常の意義』
5	2012.9.27-28	創薬薬理フォーラム第 20 回シンポジウム、岡崇史、『新たな心不全治療戦略-ミトコンドリア DNA 蓄積と炎症の観点から-』
6	2012.7.28	International Academy of Cardiology 17th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions 2012, 山口修, "THE DEGRADATION SYSTEM IN CARDIOMYOCYTES"
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		現在のところ予定なし
2		
3		
4		