

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	北海道大学 循環病態内科学
氏 名	松島 将士
研究テーマ	心筋リモデリングにおける Nox4 によるミトコンドリア機能制御の分子機構の解明

- ・ 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と。(図表、写真などの添付を含む)

【目的】

本研究は、ミトコンドリア分裂・融合によるミトコンドリア機能維持における Nox4 の役割を解明するとともに、これらの心不全病態形成における意義を解析し、Nox4 による ROS の適正化という概念に基づく新たな心筋リモデリング・心不全の予防・治療法の開発を目指すものである。

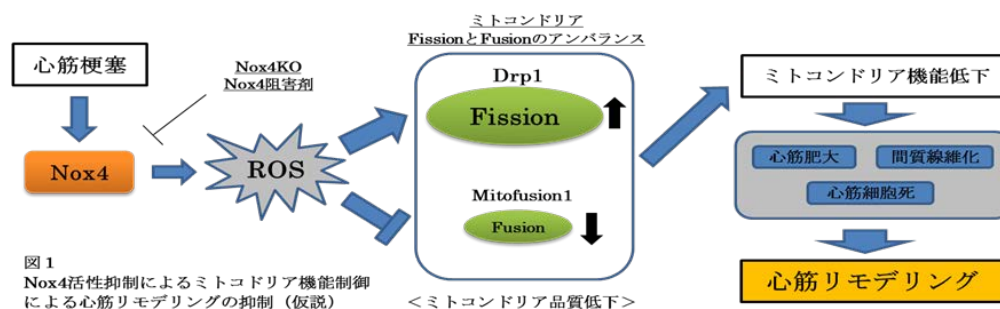


図1 Nox4活性抑制によるミトコンドリア機能制御による心筋リモデリングの抑制 (仮説)

【方法】

冠動脈結紮により心筋梗塞作成後 1, 3, 7, 28 日間飼育し、下記①-⑩を評価し、心筋リモデリング・心不全の形成・進展過程におけるミトコンドリア分裂・融合の経時的変化を検討し、それらの関連をあきらかにする。①心不全重症度評価(心エコー、血行動態、臓器重量)、②心筋組織学的評価(心筋細胞肥大、間質線維化、アポトーシス)、③オートファジー評価(電子顕微鏡、LC3-II(ウェスタンブロット(WB)法))、④ミトコンドリア分裂・融合の形態評価(Mitotracker 染色、電子顕微鏡)、⑤ミトコンドリア分裂促進因子 Drp1 と融合促進因子 Mitofusion1 の蛋白量(ウェスタンブロット法)

【結果】

心筋梗塞(MI)マウスは偽手術(sham)マウスに比べ心エコー上、左室内腔は拡大し、左室駆出率は低下していた。また非梗塞部の左室壁厚は肥厚を認めた。心重量/体重比、肺重量/体重比は MI マウスにて sham マウスに比べ増加しており、心不全となっていることが確認できた。MI 群では非梗塞部の心筋肥大、間質線維化、アポトーシスの亢進を認め、心筋リモデリングが進行していた。筋梗塞後の非梗塞部心筋細胞におけるミトコンドリア形態を電子顕微鏡で観察したところ、ミトコンドリアサイズが減少し、ミトコンドリア数は増加していた。次に、非梗塞部における Drp1 と Mitofusion1 の蛋白発現レベルと Western blot 方にて評価した。Drp-1 と Mitofusion1 の蛋白発現レベルはいずれも MI と sham マウスにおいて有意な差を認めなかったが、Mitofusion1 は MI マウスにおいて高い傾向であった(約 1.4 倍、P=0.1)。さらに、心筋梗塞後の心筋におけるミトコンドリア形態制御因子である OPA1、Fis1 の蛋白レベルを western blot 法にて評価したところ MI 群で sham 群に比べて有意差はなかった。一方、Drp1 はリン酸化で制御されているが、Drp-1 を抑制するリン酸化に関しては western blot 法にて増加していた。

【考察】

本研究により心不全におけるミトコンドリア形態変化に関する知見が得られたことにより、ミトコンドリア機能維持に対してミトコンドリア形態維持がターゲットとなりうることを示すことができた。さらに、Nox4 由来酸化ストレスとミトコンドリア形態に関する基礎的な知見が得られた。今後、Nox4 活性制御による心不全治療へ発展に寄与するものと考えられる。

Banyu Foundation Research Grant 2013—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	北海道大学 循環病態内科学
氏	名	松島 将士

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 in press 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	Yang Y, Del Re DP, Nakano N, Sciarretta S, Zhai P, Park J, Sayed D, Shirakabe A, <u>Matsushima S</u> , Park Y, Tian B, Abdellatif M, Sadoshima J. miR-206 Mediates YAP-Induced Cardiac Hypertrophy and Survival. <i>Circ Res</i> . 117:835-845. 2015
2	Takada S, Kinugawa S, <u>Matsushima S</u> , Takemoto D, Furihata T, Mizushima W, Fukushima A, Yokota T, Ono Y, Shibata H, Okita K, Tsutsui H. Sesamin prevents decline in exercise capacity and impairment of skeletal muscle mitochondrial function in mice with high-fat diet-induced diabetes. <i>Exp Physiol</i> . 100(11):1319-30. 2015
3	<u>Matsushima S</u> , Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> . 309(9):H1375-89. 2015
4	Nishikawa M, Ishimori N, Takada S, Saito A, Kadoguchi T, Furihata T, Fukushima A, <u>Matsushima S</u> , Yokota T, Kinugawa S, Tsutsui H. AST-120 ameliorates lowered exercise capacity and mitochondrial biogenesis in the skeletal muscle from mice with chronic kidney disease via reducing oxidative stress. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 30(6):934-42. 2015
5	Kadoguchi T, Kinugawa S, Takada S, Fukusima A, Furihata T, Homma T, Masaki Y, Mizushima W, Nishikawa M, Takahashi M, Yokota T, <u>Matsushima S</u> , Okita K, Tsutsui H. Angiotensin II can directly induce mitochondrial dysfunction, decrease oxidative fiber number and induce atrophy in mouse hindlimb skeletal muscle. <i>Exp Physiol</i> . 2015 Mar;100(3):312-22.
6	Takada S, Hirabayashi K, Kinugawa S, Yokota T, <u>Matsushima S</u> , Suga T, Kadoguchi T, Fukushima A, Homma T, Mizushima W, Masaki Y, Furihata T, Katsuyama R, Okita K, Tsutsui H. Pioglitazone ameliorates the lowered exercise capacity and impaired mitochondrial function of the skeletal muscle in type 2 diabetic mice. <i>Eur J Pharmacol</i> . 2014;740:690-6
7	<u>Matsushima S</u> , Tsutsui H, Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. <i>Trends Cardiovasc Med</i> . 2014 :24(5): 202-205
8	Yu Q, Lee CF, Wang W, Karamanlidis G, Kuroda J, <u>Matsushima S</u> , Sadoshima J, Tian R. Elimination of NADPH oxidase activity promotes reductive stress and sensitizes the heart to ischemic injury. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2014 Jan 27;3(1):e000555.

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(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。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015/12/2	Matsushima S: "The role of NADPH oxidase 4 in cardiovascular disease" Biochemistry and Molecular Biology 2015, Workshop, invited speaker (Kobe, Japan)
2	2015/4/25	3Matsushima S: "Fyn is a Sensor and Regulator of Nox4-derived ROS in the Heart" The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (Tokyo, Japan)
3	2014/11/25	Matsushima S: "Fyn is a Sensor and Regulator of Nox4-derived ROS in the Heart" The 85th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, Melvin Marcus Young Investigator Award session (Chicago, USA)
4	2014/11/24	Matsushima S: "The role of Nox4 in mediating cardiac hypertrophy and heart failure" Leducq annual meeting (Chicago, USA)
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		

