

**海外留学助成 2018 – 生活習慣病領域 –**  
**成果報告書 <概要>**

<b>施設・所属</b>	Rutgers New Jersey Medical School ・ Cell Biology and Molecular Medicine
<b>氏名</b>	中田 康紀
<b>研究テーマ</b>	心臓における内因性 $p22^{phox}$ の分子メカニズムの解明

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください
3. A 4 1 ページでまとめてください（図表・写真などの添付を含む、日本語）

**【目的】**

NADPH オキシダーゼ (NOX) は、体内の活性酸素種 (ROS) の主要な供給源である。NOX ファミリーの 7 つのメンバーのうち、NOX2 および NOX4 は心筋細胞でも豊富に発現している。様々な刺激により、NOX の活性化を通じて心臓の ROS 産生が増加するが、ROS の過剰な産生は、DNA やタンパク質などに損傷を与え、細胞死を引き起こす。そのため、心機能を保護するためには、NOX の活性化を適切なレベルに維持する必要がある。NOX1-4 は、膜貫通タンパク質である分子量 22.0kDa の  $p22^{phox}$  と 1 : 1 の複合体を形成している。 $p22^{phox}$  の主な生理学的役割は、NOX と形成するヘテロダイマーの安定化であり、さまざまな臓器での ROS 産生に関与している。しかしながら、心筋細胞における  $p22^{phox}$  の正確な役割は未だ解明されておらず、本研究では心臓における内因性  $p22^{phox}$  の役割を明らかにすることを目的とした。

**【方法と結果】**

はじめに、ヒトの心臓サンプルで  $p22^{phox}$  の発現を確認したところ、心不全患者では健常者に比較して、 $p22^{phox}$  の発現が有意に増えていた。そこで、マウスに胸部大動脈狭窄 (TAC) または偽手術 (sham) を行い、心臓圧負荷での影響を評価した。TAC 1 週間後および 4 週間後において、 $p22^{phox}$  は mRNA レベル、タンパクレベルともに有意な上昇を認めた。そこで、心臓特異的  $p22^{phox}$  KO ( $p22^{phox}$ -cKO) マウスを作成した。 $p22^{phox}$ -cKO マウスに TAC を施行したところ、 $p22^{phox}$ -cKO マウスではコントロールマウスに比較して、TAC 4 週間後で有意に左室拡張末期径および収縮末期径の増大、心収縮能の低下を認めた。また心不全の指標となる肺重量も増加しており、心臓組織評価では心筋線維化の増加を認めた。次に、質量分析で  $p22^{phox}$  と結合するタンパクを調べたところ、心筋筋小胞体  $Ca^{2+}$ -ATPase (SERCA2a) が最も多い結果であった。 $p22^{phox}$ -cKO マウスではコントロールマウスと比較し、SERCA2a の mRNA の発現量に差は認めなかったが、SERCA2a のタンパク発現量が有意に減少していた。

**【今後の課題】**

$p22^{phox}$  がどのように SERCA2a を安定化しているかについて検討し、 $p22^{phox}$  の心臓における分子メカニズムを明らかにする。