

<研究課題> **イタコン酸が PERK シグナリングを介して心臓老化を改善する機序の解明**

代表研究者 東京大学大学院医学系研究科 講師 瀧本 英樹
共同研究者 東京大学大学院医学系研究科 教授 小室 一成
東京大学大学院医学系研究科 研究員清水 峻志

【まとめ】

イタコン酸ジメチル(DI)を加齢肥満マウスに投与したところ心機能改善を認めた。単離した心筋細胞にプロテオーム解析を行ったところ、酸化リン酸化に関わる NNT の発現が亢進していた。一方、心筋特異的 PERK ノックアウトマウスに DI を投与しても心機能改善や NNT の発現亢進を認めなかった。NNT は老化や心不全に関与することが既知である。以上より、DI は加齢性心不全の治療薬候補化合物であると考えられた。

1. 研究の目的

1-1 DI の加齢肥満マウスの心機能に与える影響の解明

1-2 PERK の有無による、DI が心筋細胞に及ぼす分子機序の解明

2. 研究方法と経過

2-1 DI の in vivo 試験

Wild type(WT)及び心筋特異的 PERK ノックアウト(KO)中年(1年齢)マウスに高脂肪食を 2 か月投与した後に、DI(20mg/日)又は PBS(vehicle)を 1 週間腹腔内注射し、心機能変化を心エコー検査にて測定した。各n=10前後。

2-2 単離心筋細胞のプロテオーム解析

上記マウス心臓からコラゲナーゼ処理にて心筋細胞を単離し、プロテオーム解析を行った。

2-3 統計解析

統計会解析ソフトの IPA を用いて、プロテオーム解析結果の統計処理を行った。

3. 研究の成果

3-1 DI は PERK KO マウスの心機能を改善しない

WTマウスの心機能は Vehicle群に比べて、DI群では有意に改善した。一方で、PERK KO マウスでは両群に有意差を認めなかった。

3-2 DI 投与による NNT 発現亢進作用が PERK KO マウス由来心筋細胞では認めない。

WTマウス由来心筋細胞では、DI群では Vehicle群に比べて、酸化還元反応に関与する NNT の発現が顕著に増加していた。一方、PERK KO マウス由来心筋細胞では両群に有意差を認めなかった。

3-3 パスウェイ解析

WTマウス由来心筋細胞では、DI投与により最も亢進した分子シグナルは酸化リン酸化であった。一方、PERK KO マウス由来心筋細胞では、DI投与により最も低下した分子シグナルは酸化リン酸化であった。

4. 今後の課題

NNT の機能低下は老化及び心不全に関与していることが報告されている。今回の研究によって、DI は PERK-NNT を介して酸化リン酸化を亢進し、心機能を改善することが示された。しかしながら、PERK の下流シグナルが NNT のタンパク質翻訳をどのように制御しているかは不明である。今後の課題としては、DI-PERK-NNT 間の分子機序の詳細を解明する点にあると考える。

5. 研究成果の公表方法

学会発表及び論文発表を予定している。

以上