

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 新規の心筋解糖系シグナロソームの発見とインスリン抵抗性心不全病態のエネルギー代謝

京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授 まつばらひろあき
松原 弘明

研究分野: 医歯薬学

キーワード: 分子心臓病学

【研究の背景・目的】

心不全は、種々の心疾患の終末像であり、人口の高齢化に伴い心不全患者の総数は増加している。糖尿病患者数も同様に増加しており、糖尿病患者の心不全発症率も増加していることより、心不全の原因として糖尿病性心筋症が注目されている。心不全患者の予後は、薬物療法の進歩にもかかわらず不良であり、予後を改善する新たな治療法が求められている。

心臓は、脂肪酸の酸化と糖の分解によりエネルギーを産生している。不全心では、解糖系に異常が生じエネルギー産生が低下するが、心不全の進展には、インスリン抵抗性から始まるエネルギー代謝障害、ミトコンドリア障害、酸化ストレスと、それらによる細胞死が大きく寄与しており、心不全では糖尿病の有無にかかわらず「インスリン抵抗性心臓病」と称すべき病態が生じていることに我々は注目した。我々はこれまでに癌抑制因子 p53 と SCO2 (synthesis of cytochrome oxidase 2), TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator) が、心筋のエネルギー代謝を制御することを明らかにし、また我々が発見した ARIA (apoptosis regulator through modulating IAP expression) と MURC (muscle-restricted coiled-coil protein) が、インスリンシグナルに作用し解糖系シグナロソームを介して心筋細胞死を制御することを示唆する結果を得ている。しかし、p53, SCO2, TIGAR, ARIA, MURC のインスリン抵抗性心臓病における役割は未だ明らかでない。

本研究では、p53, SCO2, TIGAR と、ARIA, MURC の関係に着目し、下記の研究計画を遂行することにより、不全心の病態をインスリン抵抗性とエネルギー代謝、細胞死の観点から解明し、心不全に対する新たな治療戦略を確立することを目的とする。

- 1). TIGAR, SCO2を介したエネルギー代謝と細胞死の制御メカニズムの解明
- 2). MURC/カベオラ系を介するエネルギー代謝と細胞死の制御メカニズムの解明
- 3). ARIAによる心筋インスリン感受性と細胞死の制御機構の解明
- 4). 心筋エネルギー代謝と細胞死の統合制御による心不全治療開発

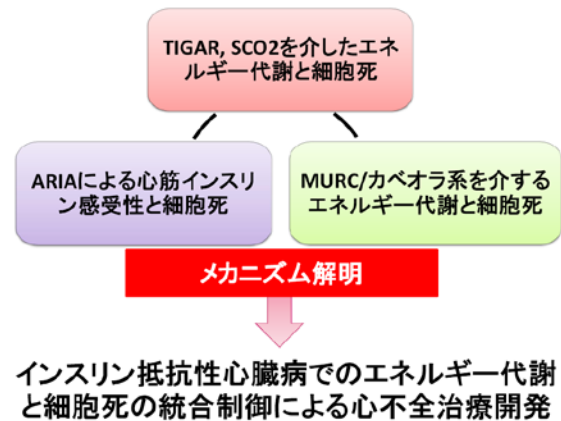
【研究の方法】

本研究では、培養心筋細胞と遺伝子改変動物や疾患モデル動物を用い、分子生物学的、細胞生物学的、組織学的、生理生化学的な解析を行うこと

により、上記の研究計画を遂行する。

【期待される成果と意義】

増加の一途をたどるインスリン抵抗性を示す糖尿病やメタボリックシンドロームを合併する難治性心不全を治療標的としたインスリン抵抗性、心臓エネルギー代謝および細胞死の解析は、新規の心不全治療薬の開発と最新の循環器病学の発展に大きく寄与することが期待される。



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Ikeda K, Matsubara H et al. Identification of ARIA regulating endothelial apoptosis and angiogenesis by modulating proteasomal degradation of cIAP-1 and cIAP-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 8227-8232, 2009
2. Ogata T, Matsubara H et al. MURC, a muscle-restricted coiled-coil protein that modulates the Rho/ROCK pathway, induces cardiac dysfunction and conduction disturbance. *Mol Cell Biol* 28: 3424-3436, 2008
3. Matoba S et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science* 312: 1650-1653, 2006

【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度
165,800千円

【ホームページ等】

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/med2/index.html>