

令和元年 7 月 25 日

## 心臓のメカノバイオロジー研究；動けば肥大し、動かなければ痩せるしくみ

### ◆発表のポイント

- ・心臓は、動けば肥大し、動かなければ痩せるというユニークな性質を持ちますが、その詳細なメカニズムは不明でした。
- ・力学的刺激を感知するメカノセンサー分子 TRPV2 がこのメカニズムに関与することを発見しました。
- ・心筋細胞の TRPV2 を発現抑制すると、心臓が痩せて重篤な心不全が誘発されることが明らかになりました。
- ・新しい心不全（注 1）治療の開発に役立つことが期待されます。

心臓は血液を体の隅々まで運ぶためのポンプの役割を果たしています。心臓を構成する細胞は、生後すぐに分裂能を失います。このため、成長や高血圧などによって心臓の仕事量が増大すると、一つ一つの細胞が肥大してポンプ力を維持しようとします。しかしながら、心筋細胞において、力学的刺激を感知するメカノセンサーが何かが不明であったために、『血行動態負荷に応じて肥大するしくみ』は明らかにされておりませんでした。

大学院医歯薬学総合研究科（医）の片野坂友紀助教らの研究グループは、心筋細胞の介在板部位にメカノセンサーとしての機能を持つ分子 TRPV2 が局在していることを明らかにしました。また、心筋細胞で特異的に TRPV2 を発現抑制したマウスを作製して、常に動き続ける心筋細胞の機能や構造の維持には TRPV2 が欠かせないことを示しました。心筋細胞において、TRPV2 からのシグナルを受け取れなければ、心筋が痩せてしまい心筋症の終末像とよく似た形態となることも解明しました。

心不全の原因は多元的ですが、血行動態負荷が唯一のルートであることから、メカノセンサーから心筋細胞へ伝達されるシグナルを明らかにすることは重要です。本研究を通して、TRPV2 から心筋細胞内へ伝達されるシグナルを明らかにし、これを操作することによって、新しい心不全治療の開発につなげたいと考えています。

### ■発表内容

#### <導入・背景>

心臓は血液を体の隅々まで運ぶためのポンプの役割を果たしています。心臓を構成する細胞は、生後すぐに分裂能を失います。このため、成長や高血圧といったメカニカルストレスによる血行動態負荷などによって心臓の仕事量が増大すると、一つ一つの細胞が肥大してポンプ力を維持しよう

**PRESS RELEASE**

とします。心肥大は血行動態負荷に対する適応状態であると考えられますが、この状態はいずれ破綻を迎えて心不全に進行する危険性があります。心不全には決定的な治療法が無いため、『血行動態負荷に応じて肥大するしくみ』を明らかにして、新しい心不全治療を提案する必要があります。

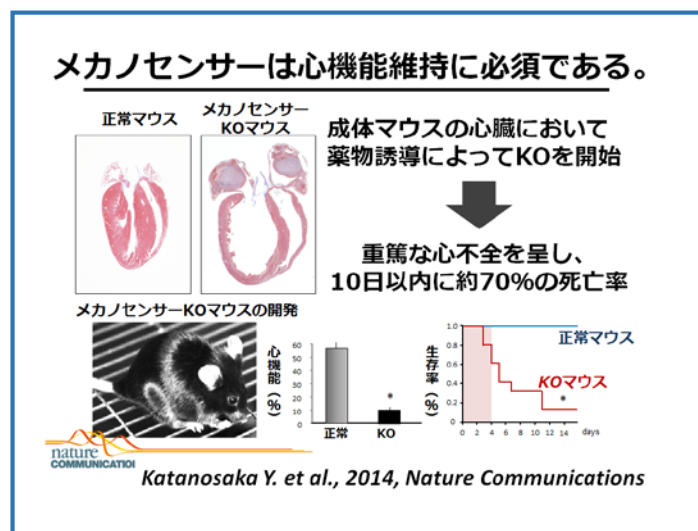
これまでの研究から、心筋細胞レベルにおいても、『メカニカルストレスに応じて肥大する性質』が保存されていることが明らかとなつていますが、心筋細胞のメカノセンサーが不明であったために、『血行動態負荷に応じて肥大するしくみ』は不明のままでした。

<研究内容、業績>

近年になって、我々は、心筋細胞のメカノセンサーとなる陽イオンチャネル（通路）分子 TRPV2 を同定し、心筋細胞でのみ TRPV2 をノックアウトしたマウスの作製に成功しました。TRPV2 からのシグナルを受け取れない心筋細胞は痩せてしまい、重篤な心不全を引き起こしました (Katanosaka et al., Nature Communications, 2014)。このことは、常に動き続ける心臓は、TRPV2 を介したメカニカルシグナルを利用しながら、構造や機能を維持していることを示しています。

最近では、心臓の発生や成長および肥大応答における TRPV2 の役割を解析しています。また、同じ横紋筋から成る骨格筋の『動けば肥大し、動かなければ痩せるしくみ』にも TRPV2 が関わっていることを明らかにしようとして取り組んでいます。

さらに、メカノセンサーTRPV2 は、感覚神経や血管などにも発現しており、生体で広く利用されていることもわかってきました。



<展望>

今後のメカノセンサー分子を介したメカニカルシグナルの制御により、心不全やサルコペニア（注2）などの病態に対する新しい治療法の開発につなげていきたいと考えています。

<略歴>

1970 年生まれ。大阪大学大学院理学研究科博士後期課程修了（理学博士）。専門は循環分子生理。国立循環器病センターにおいて日本学術振興会 SPD として勤務の後、2007 年から現職。

■補足・用語説明

注1：心不全

我が国の 75 歳以上の約 10%が心不全患者であり、発症後の 5 年生存率は約 50%である。決定的な治療法はない。

## PRESS RELEASE

注2：サルコペニア

加齢によって生じる骨格筋量と骨格筋機能の低下を指す。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

助教 片野坂 友紀（かたのさか ゆき）

（電話番号）086-235-7117

（FAX）086-235-7430



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標（SDGs）」を支援しています。