

大学院医科学教育部「発生・分化・再生医学特論」特別講義

## 環境適応と心臓再生

木村 航 博士

理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー

2019年6月19日(水) 16:30~18:00

藤井節郎記念医科学センター 4階セミナー室

心不全は5年生存率50%を切る予後不良の疾患であり、我が国では120万人を超える患者が苦しんでいる。高齢化社会の到来に伴ってますます患者数は増加し、わが国の健康と経済に深刻な影響を与えると考えられている。我々のような哺乳類の成体には、失われた心筋組織を再生させる能力がない。そのため、ひとたび心筋梗塞等の障害を受けると、残った心筋組織が心機能を支えきれなかった場合には心リモデリングから心不全の発症にいたる。対照的に、他の脊椎動物のなかには、ゼブラフィッシュや有尾両生類（イモリ、サンショウウオなど）のように生涯にわたって傷ついた心臓を再生させる能力を維持し続けるものがあることが知られている。また同じ哺乳類でも、胎児期や出生後のわずかな期間には心筋再生能があることが近年になって明らかにされてきた。こうしたモデル生物での心筋新生では、新たにつくられる心筋細胞の供給源が主に分化した心筋細胞であることが示されている。しかし哺乳類では出生後すぐにほとんどの心筋細胞は増殖能を失い、同時に心筋再生能も失われる。この出生後の心筋細胞の増殖能喪失機構は何であり、またその機構をターゲットとすることで哺乳類成体の心筋組織に再生能を呼び起こすことは可能だろうか。

我々はマウスを用いて、出生後の心筋細胞でのミトコンドリア好気呼吸の上昇によって生じた活性酸素種（reactive oxygen species, ROS）がゲノムDNAの酸化損傷を誘導すること、それによるDNA損傷応答経路の活性化によって出生後の心筋細胞が細胞周期を停止することを見出した。これらの結果を受け、心筋細胞での酸化ストレスの低下により心筋新生が可能になるのではないかと考えて、成体のマウスに対し長期間の低酸素暴露実験（7% FiO<sub>2</sub>, 2-4週間）を行った。すると心筋細胞においてミトコンドリア代謝の低下と酸化ストレスの低下が観察され、同時に心筋細胞の細胞周期エントリーによる心筋新生がみられた。これは梗塞心において左室収縮能を部分的に改善するのに充分であった。これらの結果は、酸素代謝と酸化ストレスが新しい心臓再生法開発のターゲットとなる可能性を示唆しているように思われる。次なる課題は低酸素により活性化され心筋新生を直接誘導する分子の同定、そして酸素代謝と並行して働く心筋細胞の細胞周期制御機構の解明であろう。今回はこれらのデータに加え、脊椎動物種間での心臓再生能の違いとその進化的な意味についても考察・議論してみたい。

※この講義は、大学院医科学教育部の特別講義を兼ねています※

お問い合わせ先：先端酵素学研究所・発生生物学分野

竹本龍也（内線 7915 takemoto.tatsuya@tokushima-u.ac.jp）

