

報道機関 各位

熊本大学

急性心筋梗塞後の心破裂を防ぐ遺伝子を同定 - “長寿遺伝子” サーチユインの新たな側面 -

熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学(小川久雄 教授)の荒木智 特任助教、泉家康宏 助教らは、長寿遺伝子として知られるサーチユインのひとつSirt7に心筋梗塞後の心破裂を防ぐ作用があることを、遺伝子改変動物を用いた基礎的研究によって明らかにしました。

サーチユインは老化を防ぐ遺伝子として発見され、哺乳類ではSirt1からSirt7までであることが知られています。Sirt7は最も新しく発見されたサーチユインで、がんやメタボリックシンドロームの進行に重要な役割を果たすことが知られています。しかしながら、これまでSirt7の心臓における役割は全く不明でした。

傷の治りが悪くなるのは老化現象の一つです。心筋梗塞後の傷の治りも、高齢者では、よくありません。心臓でのSirt7は加齢とともに減少してくるため、Sirt7の活性を上昇させる薬剤を使用すれば心筋梗塞後の心破裂を予防できる可能性があります。さらにそういった薬剤は、動脈硬化など他の老化に伴い出現する疾患に対しても効果を発揮することが期待されます。

本研究は熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学 泉家康宏 助教、荒木智 特任助教らが、主に文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて、国内・国外施設との共同研究で行いました。

本研究成果は「Circulation」オンライン版に7月22日(水)に掲載されました。

(URL:<http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/07/22/CIRCULATIONAHA.114.014821.full.pdf+html>)

論文タイトル : Sirt7 Contributes to Myocardial Tissue Repair by Maintaining TGF- β Signaling Pathway

著者名 (*責任著者) : Satoshi Araki, Yasuhiro Izumiya*, Taku Rokutanda, Alessandro Ianni, Shinsuke Hanatani, Yuichi Kimura, Yoshiro Onoue, Takafumi Senokuchi, Tatsuya Yoshizawa, Osamu Yasuda, Norimichi Koitabashi, Masahiko Kurabayashi, Thomas Braun, Eva Bober, Kazuya Yamagata, Hisao Ogawa

掲載雑誌 : Circulation

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学

担当：助教 泉家康宏（いずみややすひろ）

特任助教 荒木智（あらかさとし）

電話：096-373-5175

e-mail：izumiya@kumamoto-u.ac.jp

(概要説明)

- 年齢を重ねるごとに傷の治りは悪くなります。それは心臓でも同じで、急性心筋梗塞^{※1}後の心破裂^{※2}は高齢者ほど起こりやすいことが知られています。動物実験でも高齢のマウスは心筋梗塞後の傷の治りが悪いことが報告されており、その機序のひとつとして創傷治癒を調節するTGF-βシグナル^{※3}が減弱することが考えられています。
- サーチュイン^{※4}は老化を防ぐ遺伝子として発見され、哺乳類ではSirt1からSirt7が知られています。心臓でのSirt7は加齢とともに減少して行くことが過去の論文で報告されていました。
- 今回、私たちはSirt7が心臓でのTGF-βシグナルを維持し、心筋梗塞後の創傷治癒を調節していることを明らかにしました。
- 今回の結果は、Sirt7が老化に関連して発症する病気の新たな治療標的となりうる可能性を示した、臨床的にも意義のあるものと考えられます。

※1: 急性心筋梗塞:心臓に栄養を送る血管(冠動脈)が突然閉塞する病気。心臓の筋肉(心筋)に栄養を送っている冠動脈が突然閉塞するため、心筋細胞が時間とともに壊死していく。閉塞した血管をカテーテル治療で再開通させることで心筋のダメージを最小限に食い止めることができます。

※2: 心破裂:心筋梗塞により心臓の筋肉が壊死を起こし、壊死を起こしていない部分との境目で壁の一部が裂けて出血すること。心筋梗塞で死亡する原因の10%が心破裂によるものとされている。

※3: TGF-βシグナル:細胞にストレスや障害が加わった時に、細胞の増殖・運動・分裂などの応答を調節し、傷の治りを促進する細胞内の伝達因子。

※4: サーチュイン:長寿遺伝子または長生き遺伝子、抗老化遺伝子とも呼ばれ、その活性化により生物の寿命が延びるとされる。

(説明)

人間の傷の治りは年齢を重ねるごとに悪くなります。それは心臓でも同じです。心臓に栄養を送る血管（冠動脈）が突然つまることにより起こる急性心筋梗塞後に傷の治りがうまくいかない、心破裂という命にかかわる合併症が出現することがありますが、心破裂は高齢者ほど起こりやすいことが報告されています。動物実験でも高齢のマウスやラットは心筋梗塞後の傷の治りが悪いことが知られています。そして、高齢になるほど心破裂の頻度が高くなる機序のひとつに、細胞の線維化・炎症・血管新生などを総合的に調節するTGF- β シグナルが減弱することが考えられています。

サーチュイン遺伝子は、長寿遺伝子または長生き遺伝子、抗老化遺伝子とも呼ばれ、その活性化により生物の寿命が延びるとされています。哺乳類ではSirt1からSirt7が知られています。Sirt7は最も新しく同定されたサーチュインで、がんやメタボリックシンドロームの進行に重要な役割を果たすことが知られています。しかしながら、これまでSirt7の心臓における役割は全く不明でした。心臓でのSirt7は加齢とともに減少してくることが報告されましたので、私たちはSirt7とTGF- β シグナルの間に何か関連があるのではと考え研究を始めました。

私たちは体内にSirt7遺伝子を持たないマウス(Sirt7ノックアウトマウス)と普通のマウス(野生型マウス)に対して心筋梗塞を人工的に作成し、心破裂に差があるかを検討しました。心筋梗塞後3日目までは血圧や心臓の収縮する力は差がありませんでしたが、驚くべきことに心筋梗塞後1週間以内の心破裂による死亡率はSirt7ノックアウトマウスにおいて明らかに多いことがわかりました(図1)。顕微鏡で心臓の病理組織を観察すると、Sirt7ノックアウトマウスの心筋梗塞部では傷の治りがうまく進んでいないことがわかりました。

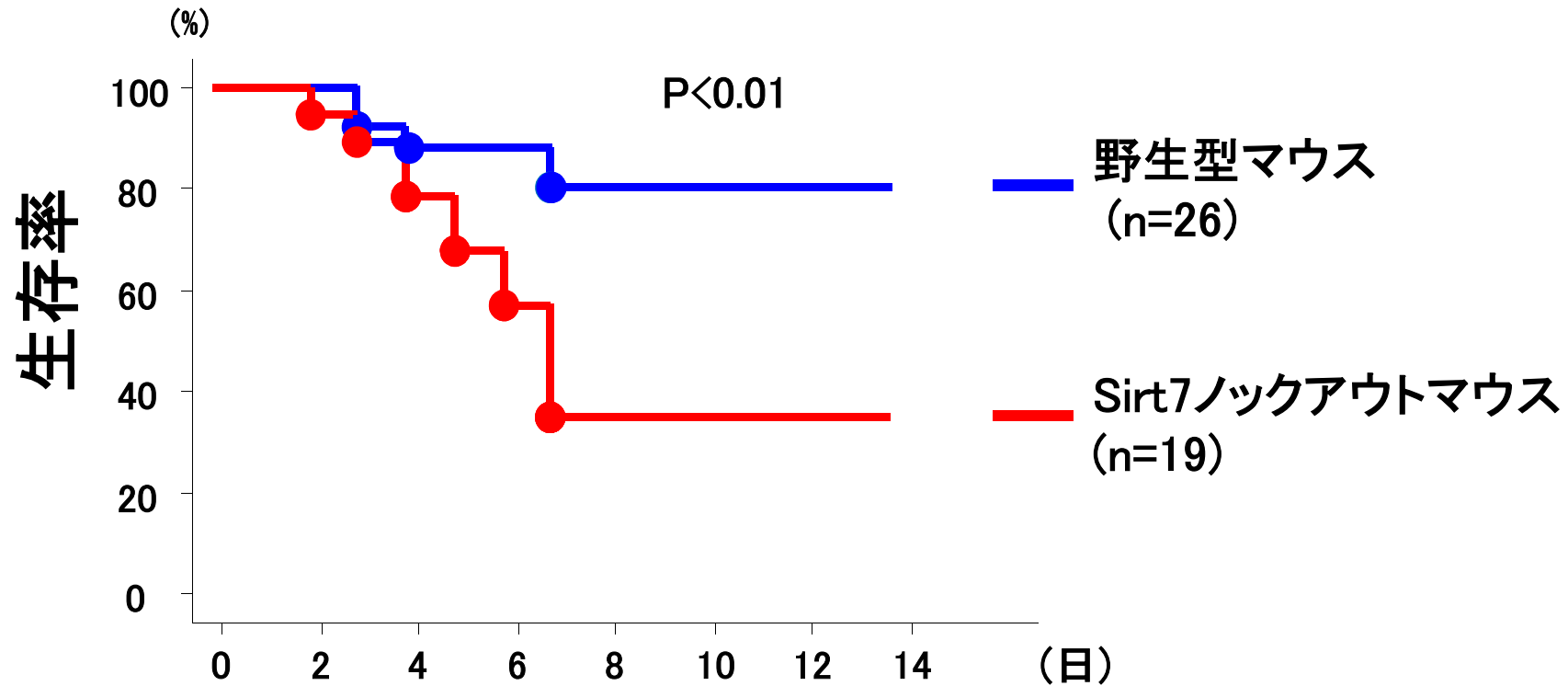
Sirt7遺伝子がないとなぜ心臓での傷の治りが悪いのか？その原因を突き止めるため、私たちは培養細胞を使った実験を行いました。Sirt7が欠損した培養細胞ではマウスと同様に細胞の線維化がうまく進まないことが確認されました(図2)。その理由として私たちはSirt7がないとTGF- β シグナルの入り口であるTGF- β 受容体が速やかに分解されてしまうことに気づきました。さらに私たちはSirt7がオートファジー^{※4}という細胞の自己貪食作用をブロックし、TGF- β 受容体の分解を抑え、TGF- β シグナルを維持することで適切な創傷治癒をもたらすことを明らかにしました(図3)。

本研究により得られた結果から、Sirt7は加齢に伴い増加する心臓病に対する新たな治療標的となりうると考えられます。将来的にはSirt7の活性を制御する薬剤の開発が進み、その薬剤は他の老化に関連し発症する病気に対しても有益な作用を発揮することが期待されます。

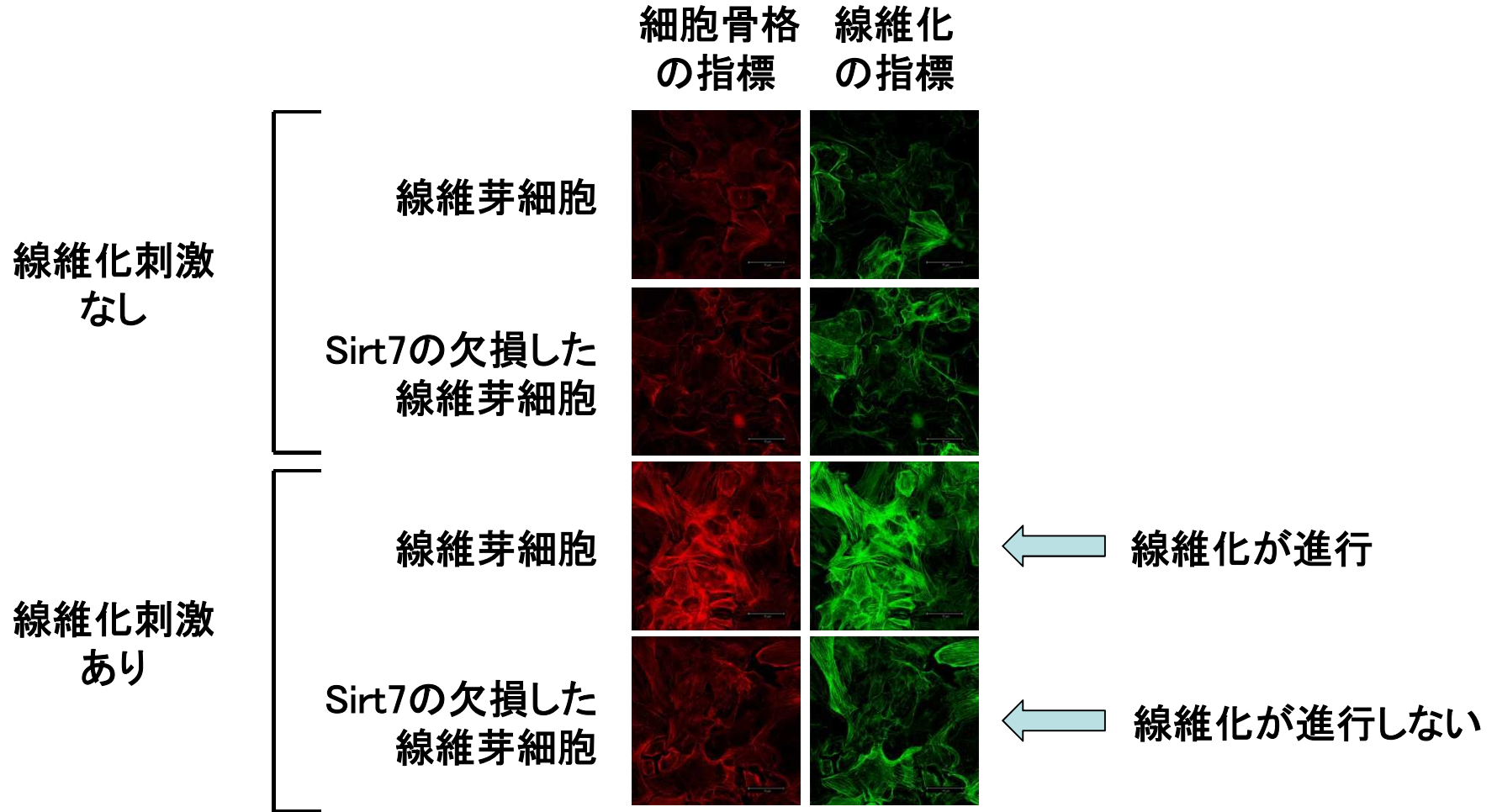
※5: オートファジー: 細胞が持っている、細胞内のタンパク質を分解するための仕組みの一つ。自食(じしょく)とも呼ばれる。

[図1] 急性心筋梗塞後の心破裂による死亡率は
Sirt7ノックアウトマウスにおいて明らかに多い

Kaplan-Meier生存曲線



[図2] Sirt7が欠損した培養線維芽細胞では
線維化の進行が抑えられる



[図3] Sirt7は細胞の自己貪食作用(オートファジー)をブロックし
TGF- β 受容体の分解を抑え、創傷治癒を調節する

