

先天性心疾患における病的心肥大形成の分子機構を解明

～心筋エネルギー代謝酵素のアセチル化が果たす役割を解明～

ポイント

- ・先天性心疾患に合併する病的心肥大は、外科的な心内修復手術後の回復の見通しを悪化させる。
- ・病的心肥大を伴う先天性心疾患では、心筋エネルギー代謝酵素のアセチル化が減弱することを発見。
- ・心筋エネルギー代謝酵素のアセチル化を促進する新たな先天性心疾患の治療法開発が期待される。

概要

北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室の福島 新助教らの研究グループは、心臓のエネルギー源産生に関わる代謝酵素の重要な翻訳後修飾であるアセチル化に注目し、先天性心疾患の病的心肥大発症メカニズムを明らかにしました。

出生児の約1%を占める先天性心疾患は、近年の診断精度と外科技術の進歩により、その90%以上が成人を迎えることができます。しかし、手術からしばらくたった後においても、多くの患者が心臓の筋肉が厚くなってしまふ病的心肥大に罹り、やがては心不全を発症します。そのため先天性心疾患では、病的心肥大の予防あるいは早期の適切な治療により死亡率を低下させ、生活の質を改善させることが求められています。

今回、福島助教らの研究グループは、84名の先天性心疾患患者の心筋組織検体を用いて、病的心肥大あり（40名）、心肥大なし（44名）の2群に分けてエネルギー代謝酵素のアセチル化やその促進因子（Gcn5I1）の発現を比較検討した結果、病的心肥大を合併した先天性心疾患では成熟に伴うアセチル化の減弱と、Gcn5I1の発現低下が生じていることを発見しました。

さらに、先天性心疾患を模擬したモデル動物でも同様の現象が再現されました。本モデル動物を模擬した培養心筋細胞におけるGcn5I1遺伝子欠損では、分化とともに顕著な心筋細胞肥大が形成され、脂肪酸 β 酸化酵素活性の減弱によるエネルギー欠乏状態が起こることを見出しました。本研究成果は、先天性心疾患に合併する病的心肥大の病因を分子レベルで明らかにしたものであり、今後、アセチル化を標的とした先天性心疾患の新たな治療法開発への寄与が期待されます。

なお、本研究成果は、米国太平洋時間2018年5月17日（木）公開のJournal of Clinical Investigation insight 誌に掲載されました。

【背景】

先天性心疾患は、出生児の約 1%を占める最も頻度の高い先天性欠損です。近年の診断精度の向上と外科技術の進歩により救命率は向上し、90%以上が成人を迎えることができますが、手術後も患者の 30~70%は病的な心肥大から心不全を合併し、一度心不全を発症すると回復の見通しは極めて不良です。また、先天性心疾患における心不全の合併例は未だ有効な薬物治療が確立されておらず、早期の再手術や心臓移植が必要となります。このような背景から、先天性心疾患における病的な心肥大形成の分子機構の解明と新たな治療法の開発が待たれています。

福島助教らの研究グループは、出生直後の胎児心筋の心筋エネルギー代謝が成熟とともに解糖系から脂肪酸へと劇的に変化することに着目し、この分子機構として心筋エネルギー代謝酵素の翻訳後修飾であるアセチル化が重要な役割を果たすことを報告しています。本研究では、先天性心疾患では、生理的なアセチル化機構が破綻することで心筋エネルギー代謝障害から病的な心肥大が生じると仮説を立て、これを検証しました。

【研究手法】

外科的心内修復術と呼ばれる手術を要した 84 名の先天性心疾患患者の心筋組織標本を用いました。84 名を病的な心肥大合併患者（40 名）と非合併患者（44 名）に分け、さらにそれぞれ日齢（生後 21-100 日と 100-200 日）ごとに代謝酵素のアセチル化を検討しました。

また、先天性心疾患を模擬した動物モデルとして 3 週齢の若いウサギを用い、下大動静脈短絡による容量負荷心肥大モデルを作製し、心筋エネルギー代謝率と酵素のアセチル化との関連を調べました。培養心筋細胞ではアセチル化転移酵素である Gcn5l1 を遺伝子欠損させ、アセチル化の減弱を模擬的に作成し、脂肪酸代謝率を測定しました。

【研究成果】

病的な心肥大を合併した先天性心疾患では心筋蛋白質のアセチル化が非肥大心臓と比べ統計的に明らかに減弱し、この減弱には Gcn5l1 の発現低下が関連していました。特に、減弱したアセチル化蛋白として脂肪酸 β 酸化酵素（長鎖アシル CoA 脱水素酵素、3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素）が同定され、これに伴って脂肪酸 β 酸化酵素の成熟に伴う活性上昇の減弱化が観察されました。先天性心疾患モデル動物では同様の脂肪酸代謝酵素のアセチル化減弱が再現され、心筋の総エネルギーに占める脂肪酸代謝率は低下し、脂肪酸由来のエネルギー（ATP）産生量は低下していました。さらに、Gcn5l1 の遺伝子欠損を施した培養心筋細胞では分化とともに顕著な心筋肥大を形成し、脂肪酸 β 酸化酵素のアセチル化減弱と脂肪酸代謝率の低下を認めました。

以上の結果により、先天性心疾患における病的な心肥大はアセチル化の低下を引き起こし、その結果、成熟に伴う心筋脂肪酸代謝の成熟が遅延することが示されました。

【今後への期待】

今後は、アセチル化の促進を標的とした、先天性心疾患の病的な心肥大に対する新規薬物治療の開発が期待されます。

論文情報

論文名 Acetylation contributes to hypertrophy-caused maturational delay of cardiac energy metabolism (アセチル化は心肥大による心筋エネルギー代謝成熟遅延の分子機構である)

著者名 福島 新¹, Liyan Zhang², Alda Huqi², Victoria H. Lam², Sonia Rawat², Tariq Altamimi², Cory S. Wagg², Khushmol K. Dhaliwal², Lisa K. Hornberger², Paul F. Kantor², Ivan M. Rebeyka², Gary D. Lopaschuk² (¹北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室, ²カナダ アルバータ大学 心血管疾患橋渡し研究施設)

雑誌名 Journal of Clinical investigation insight (米国の科学雑誌)

D O I 10.1172/jci.insight.99239

公表日 米国太平洋時間 2018 年 5 月 17 日 (木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室 助教 福島 新 (ふくしまあらた)

T E L 011-706-6973 F A X 011-706-7874 メール arating77@huhp.hokudai.ac.jp

U R L <http://cvhp.med.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp