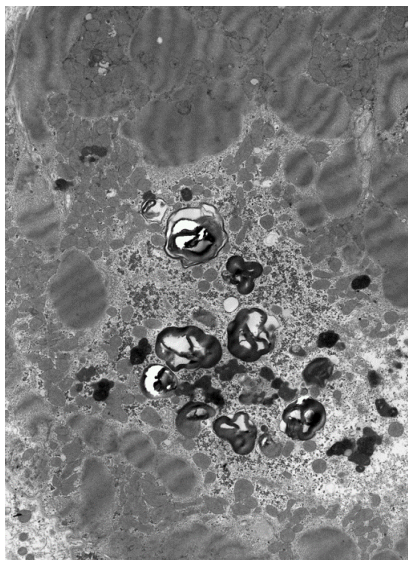


# 要 旨

日本循環器学会のガイドラインによれば「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。高血圧、弁膜症、心筋梗塞などの冠動脈疾患、不整脈、内分泌異常などさまざまな要因により引き起こされる。治療法が発達した現在においてもその予後は悪くまた有病率は高い。従ってその病態生理の解明、そして新規治療ターゲットの発見、治療法の開発が急務である。

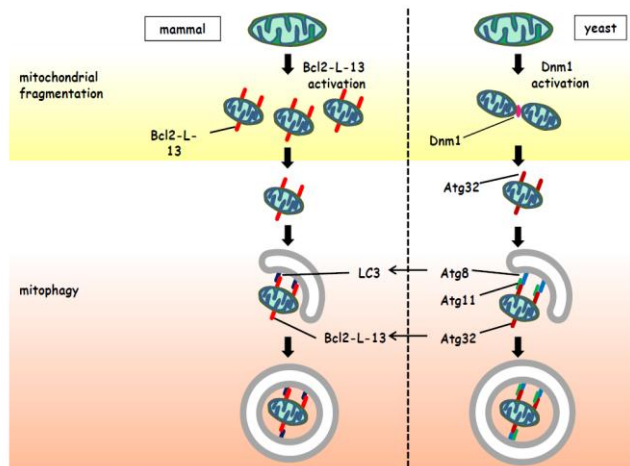
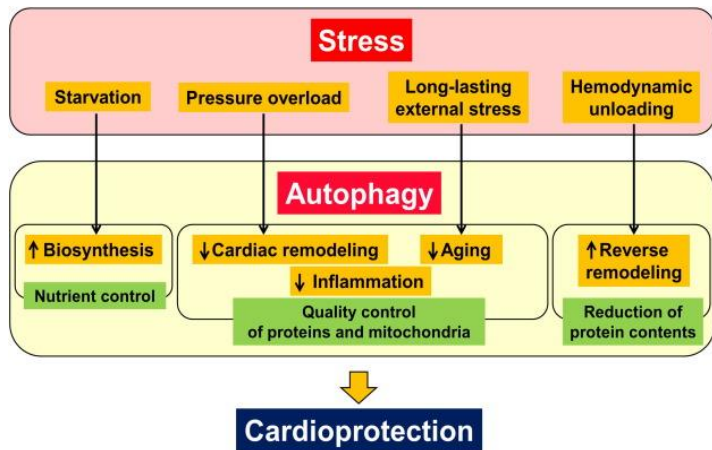


左図は人心不全心の電顕写真を示すがオートファゴソーム、オートライソソーム類似の構造が認められる。当時はオートファジーのストレスに対する生体における役割は不明であり細胞死に関わるとも考えられていた。しかし様々なストレスに対しオートファジーは心臓において臓器保護的に働いていることが明らかになってきた(下左図)。さらにオートファジーは不全心で生じる無菌性炎症にもミトコンドリア分解を介して重要な役割をしている。

またオートファジーは病的なミトコンドリア分解(マイトファジー)に中心的な役割を果たしている。Atg32は酵母においてマイトファジーに必須のレセプターである。Bcl2l13は真核細胞においてAtg32の functional homologue である(下右図)。Bcl2l13はマイトファジーだけではなくミトコンドリア分裂にも深く関わっており心不全の病態形成に関与している

可能性がある。

定常状態やストレス下の心臓および心不全におけるオートファジーやマイトファジーの制御機構を明らかにすることで、心不全を予防することに加え、発症や進行を遅らせることができる新しい治療法の開発につながる可能性がある。



<文献>

1. 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf)
2. Atsuko Nakai, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress (2007) **Nature Medicine** 13:619-624.
3. Yuya Nishida, et al. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy (2009) **Nature** 461:654-8
4. Manabu Taneike, et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy (2010) **Autophagy** 6, 1-7.
5. Takafumi Oka, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. (2012) **Nature** 485: 251–255.
6. Takahito Tamai, et al. Ras Homologue Enriched in Brain (Rheb)-dependent mTORC1 Activation Becomes Indispensable for Cardiac Hypertrophic Growth after Early Postnatal Period. (2013) **J. Biol. Chem.** 288, 10176-10187.
7. Jota Oyabu, et al. Autophagy-mediated degradation is necessary for regression of cardiac hypertrophy during ventricular unloading (2013) **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 441:787-92
8. Tomokazu Murakawa, et al. Bcl-rambo is a functional mammalian homologue of yeast mitophagy-specific receptor, Atg32. (2015) **Nature Commun** 6:7527 doi: 10.1038/ncomms8527
9. Kazuhiko Nishida, et al. Degradation systems in heart failure (2015) **J Mol Cell Cardiol.** doi:10.1016/j.yjmcc.2015.05.004
10. Manabu Taneike, et al. mTOR Hyperactivation by Ablation of Tuberous Sclerosis Complex 2 in the Mouse Heart Induces Cardiac Dysfunction with the Increased Number of Small Mitochondria Mediated through the Down-Regulation of Autophagy (2016) **PLoS One** 11(3):e0152628
11. Osamu Yamaguchi, et al. Receptor-mediated mitophagy (2016) **J Mol Cell Cardiol.** 95; 50-56
12. Kazuhiko Nishida, et al. Autophagy during cardiac remodelling (2016) **J Mol Cell Cardiol.** 95; 11-18