

要 旨

心不全は5年生存率50%以下と予後不良の疾患であり、日本における7万人を超える患者の多くは高齢者である。高齢化社会を迎えた日本にとって、加齢に伴う心機能低下の原因の解明および有効な治療法の開発は喫緊の課題となっている。心不全の病態生理学的機序を考える上で重要な事実は、われわれ哺乳類の成体の心臓には損傷を受けた心筋を再生する能力がないことである。対照的に、イモリやサンショウウオなどの有尾両生類、ゼブラフィッシュ、そして胎仔期および新生仔期のマウスには心臓再生能があり、マウスでは出生後一週間以内に再生能が失われる。そこで我々は出生後の心筋細胞の増殖能制御機構に興味を持ち研究を行った。

近年、代謝やレドックス制御が細胞周期制御に重要な役割を果たすことが明らかにされてきている。ミトコンドリア好気呼吸はその副産物として生じるROSが生体内分子の酸化損傷(酸化ストレス)の原因となるため、増殖性を保った細胞では酸化ストレスを低く保つ機構が備わっているという報告が多数見られる。これは心筋細胞でもあてはまり、胎仔期などの分裂能を維持している心筋細胞は酸素代謝を低く保っている一方、出生後は心筋細胞の主要なATP産生源はミトコンドリア好気呼吸へと切り替わる。

われわれはミトコンドリア由来のROSを除去することで心筋細胞が増殖可能である時期、および心筋が再生能を維持している時期が出生後に延長することを見出した。また、DNA損傷応答経路の阻害剤投与により、同様に出生後の心筋細胞の増殖可能期間が延長することが観察された。これらの結果は心筋細胞でのミトコンドリア好気呼吸の開始によりROS由来のDNA損傷を介して出生後の心筋細胞の細胞周期停止を誘導していることを示唆するものであった¹。

成体の心筋細胞はまったく増殖能を持たないのであろうか。近年の細胞運命系譜追跡の技術進展により、マウスやヒトなど成体の哺乳類において心筋細胞のターンオーバーが起こっており、少なくともマウスでは新たな心筋細胞の供給源はすでに分化した心筋細胞であることが示されている。我々は哺乳類成体の心臓において増殖能を保った心筋細胞は、胎仔期のように低酸素(代謝)を保っているのではないかと予想した。この仮説を検証するため、低酸素応答のマスター制御因子であるHif-1 α 特異的なCre活性化により、Cre-loxpシステムを用いた細胞系譜追跡を行った。その結果、Hif-1 α を活性化した心筋細胞がDNA酸化損傷を低く保ち、かつ増殖能を維持し成体での心筋細胞ターンオーバーに寄与することが明らかになった²。

この結果から、我々は酸素代謝の制御により、成体の心筋細胞の酸化ストレス低下と細胞周期再エントリーを誘導できるのではないかと考えた。そこで成体マウスを7%の酸素環境下(エベレスト山頂に相当)に2週間置いたところ、心筋細胞でのミトコンドリアコンテンツ、ROS産生、そしてDNA酸化損傷が低下していた。同時にこの低酸素暴露により、心筋細胞の細胞周期再エントリーが誘導されていることが明らかになった。この心筋細胞増殖は梗塞心においても観察され、かつ重要なことに部分的ではあるが梗塞心において左室収縮能の回復を

誘導できることが示された³。これは低酸素暴露が新たな心臓再生法となる可能性を示唆するとともに、代謝やストレス応答に関わる分子を標的とする心臓再生法確立の可能性をも示すものであると考えられる。

参考文献：

1. Puente BN, Kimura W, Muralidhar SA, Moon J, Amatruda JF, Phelps KL, Grinsfelder D, Rothmel BA, Chen R, Garcia JA, Santos CX, Thet S, Mori E, Kinter MT, Rindler PM, Zacchigna S, Mukherjee S, Chen DJ, Mahmoud AI, Giacca M, Rabinovitch PS, Aroumougame A, Shah AM, Szweda LI and Sadek HA. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. *Cell*. 2014;157:565-79.
2. Kimura W, Xiao F, Canseco DC, Muralidhar S, Thet S, Zhang HM, Abderrahman Y, Chen R, Garcia JA, Shelton JM, Richardson JA, Ashour AM, Asaithamby A, Liang H, Xing C, Lu Z, Zhang CC and Sadek HA. Hypoxia fate mapping identifies cycling cardiomyocytes in the adult heart. *Nature*. 2015;523:226-30.
3. Nakada Y, Canseco DC, Thet S, Abdisalaam S, Asaithamby A, Santos CX, Shah AM, Zhang H, Faber JE, Kinter MT, Szweda LI, Xing C, Hu Z, Deberardinis RJ, Schiattarella G, Hill JA, Oz O, Lu Z, Zhang CC, Kimura W and Sadek HA. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice. *Nature*. 2017;541:222-227.