

心臓におけるオートファジーの役割

中井敦子

オートファジーとは酵母から哺乳類まで真核生物に普遍的に備わる細胞内分解システムである。オートファジーは日常的な細胞内浄化作用に加え、飢餓状態で強く誘導されるためエネルギー供給源として細胞の形態を保つ上で必須の機構であると考えられている。近年オートファジー関連遺伝子が同定され、オートファジーの意義解明は世界中で極めて注目されている。しかし細胞、臓器ならびに個体の生・死、病態形成におけるオートファジーの寄与については不明であった。循環器領域においてもヒトやモデル動物の不全心においてオートファジーが増加していることが知られていたが、これが心不全の原因なのか若しくは心不全状態における代償機構であるのか不明であった。今回の報告では、心臓においてオートファジーが細胞保護的機構である事が示されている。

紹介論文

The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress

Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, Taniike M, Omiya S, Mizote I, Matsumura Y, Asahi M, Nishida K, Horii M, Mizushima N, Otsu K.

Nat Med., 13(5), 619-24, 2007

要旨

オートファジーは飢餓時におけるエネルギー供給源として知られているとともに細胞内蛋白質や小器官の浄化に関与している。また細胞死との関連を示唆する報告もある。オートファジーは心不全期に増加するがその病態形成における意義は不明であった。本論文では心臓におけるオートファジーの機能を解明するためオートファジー必須分子である *Atg5* の心臓特異的欠損マウスを作製した。成体において薬剤誘導性に *Atg5* を欠損したマウス心ではオートファジーが抑制されており、細胞内微細構造の異常、ユビキチン化蛋白質の蓄積、小胞体ストレスの増加、アポトーシスの増加が認められた。*Atg5* 欠損マウスは心拡大を示し、肺うっ血を伴う心不全に陥っていた。すなわち恒常的オートファジーは心臓の機能維持に必須な機構と考えられた。一方、胎生期初期に *Atg5* を欠損したマウスでは心機能が維持されていた。このマウスに大動脈縮窄圧負荷手術を行ったところ、野生型マウスでは心肥大しか示さない時期に心不全を呈した。すなわち心不全期に増加するオートファジーは心臓に対して保護的な効果を有していることが示唆された。