

報道関係者各位

哺乳類の成体の心臓において増殖する心筋細胞を同定
～心筋梗塞の治療法に新たな可能性～

研究成果のポイント

1. 成体の心臓において増殖能を保ち、新たな心筋の形成に寄与する特殊な心筋を同定した。
2. 哺乳類の成体の心筋細胞は、そのごく一部だけは増殖することが知られていたが、それら一部の心筋と増殖しない大部分の心筋との違いが何であるかは分かっていなかった。
3. 本研究において、増殖能を保った心筋は低酸素応答シグナルを活性化させていることを明らかにした。

国立大学法人筑波大学(以下、筑波大学という)生命領域学際研究センターの木村航助教(テキサス大学滞在中)は、マウスを用いた研究において、細胞の発生系譜を追跡する手法を工夫することにより、成体の心臓において増殖能を保ち新たな心筋をつくる心筋細胞を同定することに成功しました。さらに、増殖能を保っているこれらの心筋は比較的低酸素な環境におかれ、低酸素応答シグナルを活性化していることを発見しました。

これらの発見は、心筋梗塞などにより障害を受けた心筋を回復させる新たな治療法の開発につながる知見を提供するものです。

本研究の成果は英国の科学誌NATUREに、英国時間2015年6月22日16時(日本時間23日午前0時)付けで先行公開されました。

*本研究は米国・テキサス大学サウスウェスタン医学センターのDr. Hesham Sadekらとの共同研究によるものです。木村助教は国際テニュアトラック教員として、テキサス大学サウスウェスタン医学センターで研究を行っています。

*本研究は、Dr. Hesham SadekへのNIHの支援を受けています。

研究の背景

心疾患は全世界を通じて死因の第一位であり、また日本では悪性腫瘍に次いで死因の第二位^{*1}となっています。われわれヒトを含む哺乳類の心筋は、そのほとんどが成体では細胞周期を永続的に停止しており、心筋梗塞などで障害を受けた後で再生することはできません。しかし近年、哺乳類の成体の心臓には増殖能を保った心筋がわずかに存在し、ヒトでは生涯で約50%の心筋が置き換わっていることが明らかにされてきています。一方で、増殖能を維持している少数の心筋に対する特異的なマーカー等が同定されていなかったため、増殖能を保った心筋の性質や特徴はこれまで明らかにされていませんでした。

研究内容と成果

本研究は、成体で増殖能力を保ち心筋の入れ替わり（ターンオーバー）に寄与する心筋は、比較的低酸素状態に置かれることで酸化ストレスの発生を防いでいるのではないかという仮説に端を発しています。この仮説は Dr. Hesham Sadek と木村らによる、酸素に富む大気環境が酸化ストレスを発生させることにより心筋の増殖を妨げているという以前の報告に基づいたものです。

本研究グループは、低酸素状態の細胞の細胞系譜を追跡するため、低酸素応答因子 Hif-1 α ^{*2}を安定化している細胞を不可逆的に標識するトランスジェニックマウスを作成しました。Hif-1 α は主として oxygen dependent degradation (ODD) ドメインのユビキチン化を介したタンパク質安定性によりその安定性が制御されています。そこで、CreERT2^{*3} リコンビナーゼを Hif-1 α の ODD ドメインと融合した融合タンパク質を、ユビキタスな CAG プロモーターもしくは心筋特異的な α MHC プロモーターにより発現誘導するトランスジェニックマウスを作成し、細胞系譜の追跡を行いました。

その結果、これらの Hif-1 α を発現する低酸素状態にある心筋細胞が成体の心臓において増殖能を保ち、成体の心筋ターンオーバーに寄与していることを明らかにしました。またこれらの心筋は、細胞のサイズが小さく、より単核であり、DNA 酸化損傷のレベルが低いなど、胎児・新生仔期の活発に増殖している心筋細胞と共通した特徴を持っていることを明らかにしました。

成体の心臓で新しい心筋をつくる特殊な心筋細胞を同定することは、研究者の長年の探索目標でした。今回の研究は、世界に先駆けてその細胞を特定したものです。

本研究の成果は、心筋梗塞など心疾患の治療法を開発していく上で貴重な知見を与えるものであり、同時に、心臓以外の臓器における細胞のターンオーバーを調節する機構を研究していく上でも有用なツールを提供しうることが期待されます。

今後の展開

本研究により、成体において増殖能を保った心筋が同定されました。これらの結果から臨床的応用を目指していくにあたり、これらの心筋での増殖能の維持や、細胞分裂の頻度を制御する機構を分子レベルで解明していくことが重要となります。

参考図

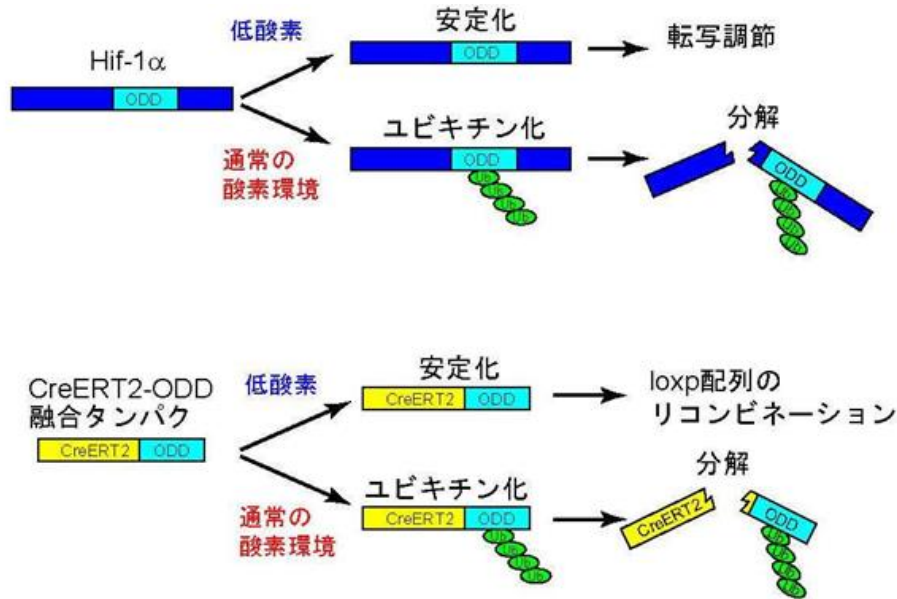


図1 Hif-1 α タンパク質安定性に依存的な Cre タンパク質の活性化。通常の酸素濃度では Hif-1 α タンパク質の ODD ドメインがユビキチンリガーゼによりユビキチン化されタンパク質分解を受ける。一方、低酸素環境下では ODD ドメインはユビキチン化を受けず Hif-1 α タンパク質は安定化される。そこで CreERT2 と ODD ドメインの融合タンパクを発現させることにより Hif-1 α タンパク質を安定化させた細胞でのみ Cre タンパク質が活性化するようにした。

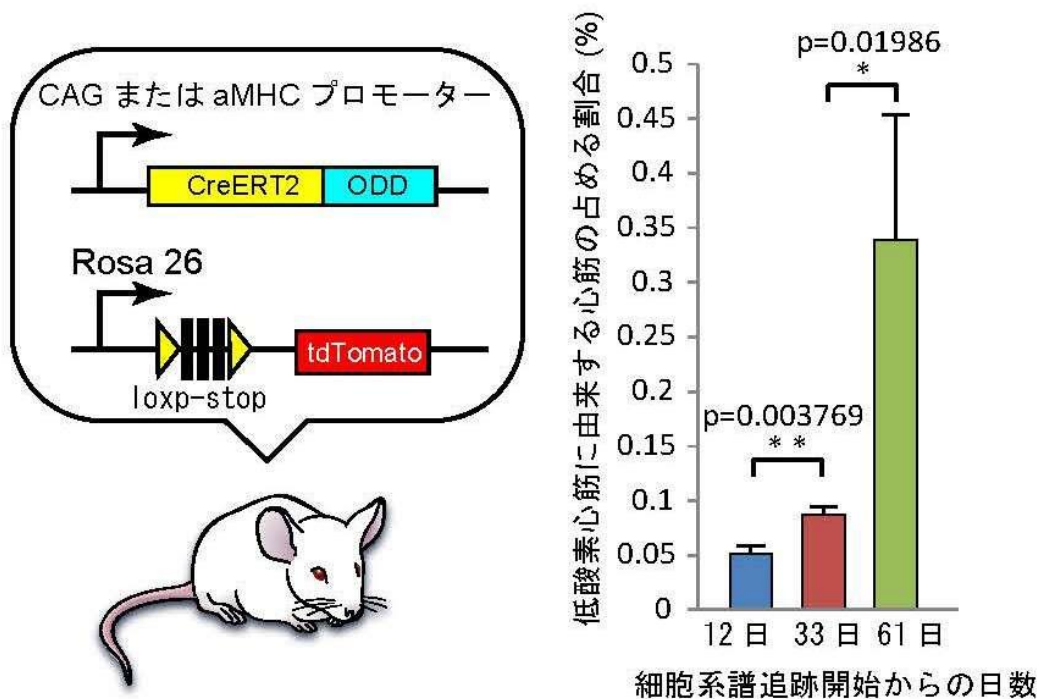


図2 CreERT2-ODD トランスジェニックマウスによる低酸素心筋の細胞系譜追跡により、成体の心臓において心筋のターンオーバーに寄与する心筋を同定した。

用語解説

*1 厚生労働省「平成25年 人口動態統計(確定数)の概況」によれば、平成25年1年間の死因別死亡総数のうち、心疾患(高血圧性を除く)は19万6723人、死因別死亡数全体の15.5%で、悪性新生物(がん)の28.7%(36万4872人)に次ぐ第2位。

*2 Hif-1 α

Hypoxia inducible factor 1 alpha サブユニット。低酸素により活性化される転写因子で、エネルギー代謝や血管形成など低酸素応答に関わる数百種類にのぼるターゲット遺伝子の転写を調節することが知られている。

*3 CreERT2

loxP サイトのリコンビネーションを誘導する Cre タンパク質に変異型エストロゲン受容体を融合し、タモキシフェン依存的な Cre の活性化を可能にした融合タンパク質。

掲載論文

【題名】 Hypoxia fate mapping identifies cycling cardiomyocytes in the adult heart

成体の心臓における低酸素細胞運命追跡による増殖する心筋細胞の同定

【著者名】Wataru Kimura(木村 航)^{1,2}, Feng Xiao¹, Diana C. Canseco¹, Shalini Muralidhar¹, SuWanee Thet¹, Helen M. Zhang³, Yezan Abdulrahman¹, Rui Chen¹, Joseph A. Garcia^{1,4}, John M. Shelton¹, James A. Richardson^{5,6}, Abdelrahman M. Ashour¹, Aroumougame Asaithamby⁷, Hanquan Liang⁸, Chao Xing⁸, Zhigang Lu³, Cheng Cheng Zhang³ & Hesham A. Sadek^{1,9}

1 Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, The University of Texas Southwestern Medical Center

2 Life Science Center, Tsukuba Advanced Research Alliance, University of Tsukuba, Japan

3 Departments of Physiology and Developmental Biology, The University of Texas Southwestern Medical Center

4 Department of Medicine, VA North Texas Health Care System

5 Department of Molecular Biology, The University of Texas Southwestern Medical Center

6 Department of Pathology, The University of Texas Southwestern Medical Center

7 Department of Radiation Oncology, The University of Texas Southwestern Medical Center

8 McDermott Center for Human Growth and Development, The University of Texas Southwestern Medical Center

9 Hamon Center for Regenerative Science and Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center

【掲載誌】 NATURE (2015年6月22日先行公開)

doi:10.1038/nature14582

問い合わせ先

木村 航(きむら わたる)

筑波大学 生命領域学際研究センター 国際テニユアトラック助教

Hamon Center for Regenerative Science and Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center,