

秋田大学研究グループの成果が米国科学雑誌「Science Signaling」に掲載

心不全における RNA 分解と オートファジー細胞死が果たす新しい役割を解明

秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座の久場 敬司（くば けいじ）教授らの研究グループは、沖縄科学技術大学院大学(OIST)、医薬基盤・健康・栄養研究所、東京医科歯科大学、東京大学、新潟大学、近畿大学、産業技術総合研究所、オーストリア分子生物学研究所(IMBA)との共同研究により、細胞内の RNA 分解因子である CCR4-NOT 蛋白質複合体がオートファジー分子 Atg7 を介した細胞死を阻害することにより心機能改善効果をもたらすことを発見し、既存の降圧剤に抵抗性の心不全に対しても RNA 分解活性の誘導が改善効果を発揮する可能性が示されました。この発見は、心不全の新しい治療法の開発に結びつくことが期待されます。

本研究成果は 2 月 6 日午後 2 時（米国時間）に米国科学雑誌「Science Signaling」のオンライン速報版 (<http://stke.sciencemag.org/>) に掲載されました。

※「Science Signaling」は、Science の姉妹誌で、権威ある米国の基礎医学研究の学術雑誌です。

心血管疾患は高齢化の進む先進国における主要な死因のひとつです。心不全治療薬として今日ではβブロッカーやアンジオテンシン受容体拮抗薬が用いられており、これらの薬理作用は心筋細胞内のシグナル伝達、遺伝子発現を介したものであると知られていますが、細胞機能の調節機構については不明な点が多く残されています。また、細胞内のCCR4-NOT蛋白質複合体はRNAのpoly(A)鎖を分解するのに必須の役割を担うことは知られていましたが、心臓におけるRNA分解の生理的意義、役割はよく分かっていませんでした。今回、久場敬司教授らは、心筋細胞のCCR4-NOT複合体に着目しCCR4-NOTを働かなくしたマウス(CCR4-NOT欠損マウス/Cnot3欠損マウス)の心筋細胞を詳細に解析することにより、CCR4-NOTがそのRNA分解作用を介してオートファジー分子Atg7による細胞死を阻害し、心収縮力維持、心肥大抑制効果をもたらすことを発見しました。CCR4-NOT欠損マウスはRNA分解異常により重篤な心不全の病状を呈しましたが、この時心臓組織でAtg7遺伝子のmRNAの量が上昇していることを見つけ、さらにAtg7蛋白の発現上昇が心筋細胞に細胞傷害や細胞死をもたらすことが分かりました。この時のAtg7の作用機構としては、Atg7が癌抑制遺伝子p53と協調的に細胞死遺伝子の転写を促進し、心筋細胞の細胞死を誘導することが分かりました。すなわち、心不全の病態では、通常オートファジーが細胞に良い効果をもたらす作用とは全く異なるメカニズムでAtg7が心不全を悪化させる可能性がある一方で、CCR4-NOTによるAtg7 mRNAの分解を促進させることで重篤な心不全を改善させることが強く示唆されました。これらの知見は、オートファジー活性化を誘導する薬物の開発やRNA分解活性の制御を介した新しい心不全治療の概念構築に貢献することが期待されます。

【論文著者・タイトル】

Yamaguchi T#, Suzuki T#, Sato T, Takahashi T, Watanabe H, Kadowaki A, Natsui M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu K, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger JM, Yamamoto T, Imai Y, Kuba K*. (#: co-first author)

The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function.

Science Signaling 11, eaan3638, 6 Feb 2018.

【論文紹介記事】

Saumya Das. Unraveling the CNOT: A new player in the autophagy–cell death nexus. *Science Signaling* 11, eaar6364 (2018).

CARDIOVASCULAR BIOLOGY: Protecting the heart by destabilizing mRNA. –Wei Wong. *Science* 359: 6376, page 649, 9 Feb 2018.

【お問い合わせ先】

秋田大学大学院医学系研究科

分子機能学・代謝機能学講座 教授 久場 敬司（くば けいじ）

TEL : 018-884-6074

FAX : 018-884-6443

E-mail: kuba@med.akita-u.ac.jp

URL: <http://www.kuba-lab.com/>