

「Sirt3によるミトコンドリア依存性細胞死抑制機構の解明」

研究者名： 久野 篤史
所属・役職： 札幌医科大学医学部薬理学講座・助教

共同研究者： 林 貴士
(札幌医科大学医学部薬理学講座・助教)

	研究分野	研究キーワード
番号：	医学系研究領域	ミトコンドリア、Sirt3、細胞死

背景・目的

ミトコンドリア透過性遷移孔(mPTP)の活性は虚血に対する心筋耐性をコントロールする。Sirtuinは長寿因子として注目されているが、最近、ミトコンドリア型SirtuinであるSirt3がmPTP活性を調節することが発見された。本研究は、Sirt3によるmPTPの調節機能の分子的解明から新しい心筋虚血治療薬の開発を目指すもので、今回はSirt3が細胞死抑制に作用するかを検討した。

研究の成果

マウスのSirt3のクローニングを行い、ミトコンドリア移行シグナル(MLS)を有するミトコンドリア局在型Sirt3のほか、MLSを有さない細胞質局在型のSirt3も存在することを明らかにした。COS7細胞にミトコンドリア型Sirt3を発現させることにより、酸化ストレス(H₂O₂)による細胞死が有意に抑制された(図1)。一方、細胞質型Sirt3の過剰発現によっても酸化ストレスによる細胞死の抑制効果がみられた。C2C12筋芽細胞において、蛍光物質カルセインを使用することによりmPTP開口をモニターしたところ、Sirt3活性を抑制するとH₂O₂によって誘導されるmPTP開口が促進した(図2)。以上より、Sirt3はミトコンドリア型および細胞質型ともに細胞死抑制作用をもたらすこと、そしてSirt3はmPTPを抑制的に作用していることが示唆された。

将来展望

今回得られた知見を基に、Sirt3によるmPTP抑制の詳細な分子機序について検討していく予定である。また、Sirt3ノックアウトマウスを用いて、心筋虚血再灌流などによる細胞死に対するSirt3の生体内の役割を明らかにしたい。そして、Sirt3を標的とした新たな心筋梗塞・心筋障害の治療開発へとつなげたいと考えている。

図1: SIRT3はミトコンドリア型(SIRT3mt)のみならず細胞質型(SIRT3ct)も細胞死を抑制する。

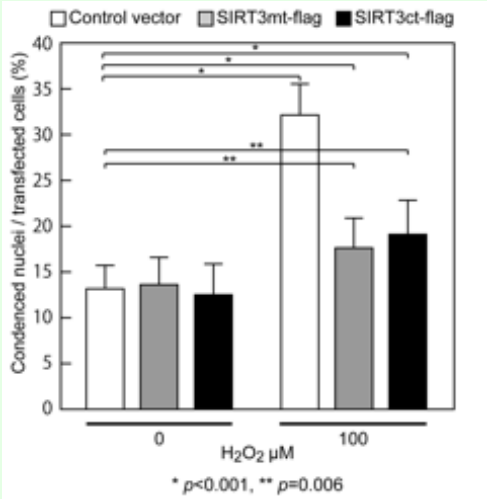


図2: Sirt3抑制薬はH2O2によるPTP開口を促進する

