

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：メカノバイオロジー機構の解明と医療応用に向けた基盤技術の創出
2. 研究開発課題名：心臓メカノセンサー **pannexin** を標的とする革新的医療技術の創出
3. 研究開発代表者：古川哲史（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・生体情報薬理学）
4. 研究開発の成果

本研究課題は、**pannexin** が心臓メカノセンサーの 1 つであり、**pannexin** を標的とする革新的医療技術を創出することにある。**Pannexin** には **Panx-1**, **Panx-2**, **Panx-3** の 3 種類があり、心臓では心室で **Panx-1**、心房で **Panx-2** が主要なアイソフォームである。これまでの *in vitro* 実験で **Panx-1** がメカノセンサーとして機能することを示すことができたので、平成 27 年度は **Panx-1 KO** マウスを作製しメカノセンサーとして機能するか検討を行った。**Panx-1 KO** マウスは **CRISPR/Cas9** システムを用いて作製した。大動脈縮窄術(**Transverse Aorta Constriction:TAC**)により急性の圧負荷を加えたところ、図 A にあるように **Panx-1 KO** マウスで死亡率が有意に上昇した。当初は、圧負荷に対する心肥大、心筋細胞肥大、線維化などの肥大応答に影響が出ることが予想していたが、意外にも野生型マウスと **KO** マウスで心重量/体重比、心筋細胞肥大線維化の程度に有意な差を認めなかった。一方、心エコーにより心機能を検査すると、**Panx-1 KO** マウスで左室駆出率(**Ejection Fraction**)、%左室短縮率(**% Fractional Shortening:%FS**)が著明に低下していることが確認された。そのメカニズムの検討として、細胞内 **Ca** トランジェントの測定を行ったが、コントロール状態、**TAC** 後いずれにおいても野生型マウス・**Panx-1 KO** マウスから単離した心筋細胞で有意差を認めなかった。

以上から、**Panx-1** は急性圧負荷に対して心機能保護作用をもたらす心臓のメカノセンサーであること、心機能保護作用のメカニズムは収縮タンパク質の **Ca** 感受性やアクチン-ミオシン相互作用など収縮タンパク質レベルで生じていることが示唆された。

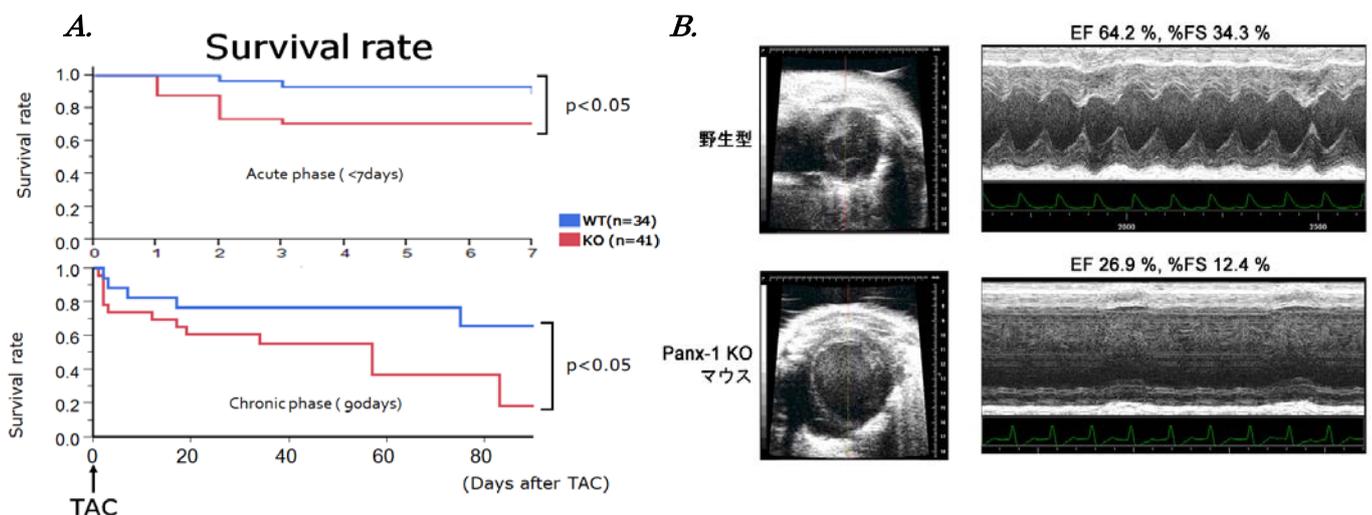


図. 野生型・**Panx-1 KO** マウスにおける急性圧負荷応答の差異

- A. **TAC** による急性圧負荷後の生存曲線。上：急性期(圧負荷後 7 日まで)、下：慢性期(圧負荷後 90 日まで)。
- B. **TAC** 後 30 日における心エコー検査。左：2D モード、右：M モード。