

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	木岡 秀隆
研究機関名	大阪大学
所属部署名	大学院医学系研究科
役職名	助教
研究課題名	心筋細胞恒常性の生化学的理解とその最大化
研究実施期間	2024 年 10 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

心臓が一生涯にわたり休むことなく拍動し続けるという現象は、分子心臓病学における最も本質的かつ未解明な問いの一つである。本研究では、心筋が恒常的に機能を維持する基盤として、タンパク質恒常性（プロテオスタシス）およびエネルギー代謝制御に着目し、その分子機構の解明を目指した。

心臓ではタンパク質の合成と分解が極めて活発であり、恒常性はその動的なバランスによって維持されている。特に心負荷などのストレス環境下では、プロテオスタシスを支える分子機構の協調的制御が必須であるが、その詳細は不明であった。本年度は、タンパク質インタラクトーム解析を通じて、主要な分子シャペロンである HSC70 が脱 NEDD 化酵素複合体である COP9 signalosome (CSN) と相互作用することを同定した。CSN はユビキチンリガーゼ SCF 複合体の唯一の脱 NEDD 化酵素であり、プロテオスタシス制御の中核を担う分子である。さらに、HSC70 はストレス負荷下において、活性型 SCF 複合体（NEDD 化 SCF）と特異的に結合することを見出した。この HSC70-CSN-SCF 間の相互作用は、プロテオトキシックストレス環境下で迅速な不良タンパク質除去を担う細胞保護機構であることが示唆され、これらの成果を論文報告した（Nishimura S, Kioka H (責任著者) et al. EMBO Rep 2025）。

一方で、心筋エネルギー代謝の観点からは、ミトコンドリア ATP 産生を促進する化合物を用いることで、機能回復が可能な可逆性心不全モデルの構築に成功した。このモデルにより、心筋のエネルギー代謝恒常性および機能的リモデリングの可塑性に関する解析が可能となった。

次年度は、本モデルを基盤として、心筋におけるエネルギー恒常性維持および機能回復の分子機構を詳細に解析するとともに、プロテオスタシス制御との相互連関についても検討を進め、心筋恒常性維持機構の統合的理解を深める予定である。