

機関番号：24303

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790740

研究課題名（和文） 筋特異的遺伝子MURCの同定と心不全・不整脈発症における分子機構の解析

研究課題名（英文） Identification of MURC, muscle-restricted coiled-coil protein, and molecular characterization of MURC-induced cardiac dysfunction and arrhythmia

研究代表者

田川 雅梓 (TAGAWA MASASHI)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：60515295

研究成果の概要（和文）：我々は、筋細胞に特異的に発現している遺伝子MURCを単離・同定した。そして、MURCはカベオラに局在し、caveolin-3やPTRF/cavin-1、SDPR/cavin-2、SRBC/cavin-3と結合することを見出した。心臓特異的にMURCを発現するトランスジェニックマウス（Tg-MURC）では、心不全と不整脈がみられるが、MURCを培養心筋細胞に過剰発現させるとカベオラのサイズが大きくなり、Tg-MURCではカベオラの形態に異常がみられることを示した。現在、MURCがカベオラに作用し心不全や不整脈発症に関与していると考え、その分子機構を解明中である。

研究成果の概要（英文）：We identified a muscle-restricted coiled-coil protein, MURC, and found that MURC was localized to caveolae at the plasma membrane of cardiomyocytes and was associated with caveolin-3, PTRF/cavin-1, SDPR/cavin-2, and SRBC/cavin-3. We also found that overexpression of MURC in cardiomyocytes induced distension of caveolae and transgenic mice expressing MURC in the heart exhibited deformation of caveolae in cardiomyocytes. Since transgenic mice expressing MURC in the heart shows cardiac dysfunction and arrhythmia, we are investigating the molecular mechanisms responsible for MURC-induced cardiac dysfunction and arrhythmia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科

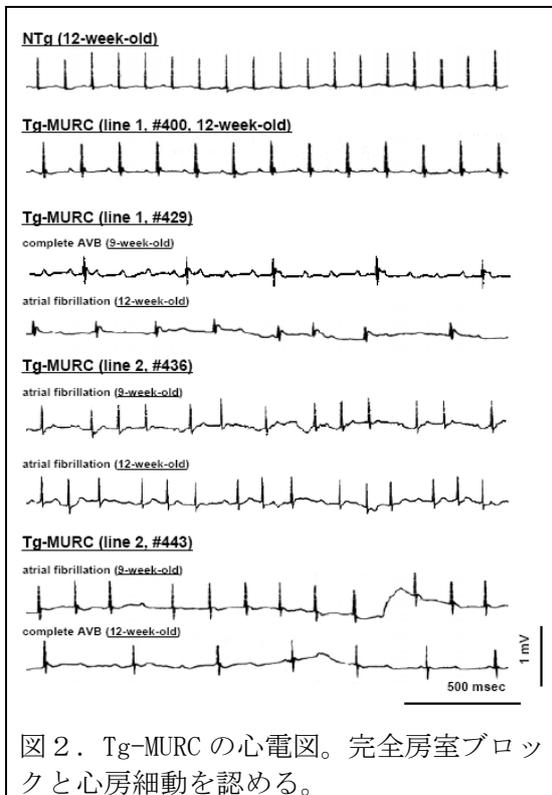
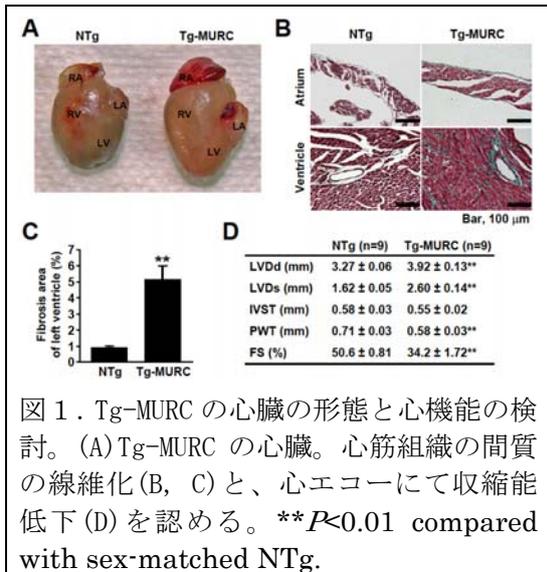
キーワード：心筋細胞、心不全、不整脈、MURC

1. 研究開始当初の背景

(1). 心臓に発現している遺伝子の網羅的な探索を行い、心臓、骨格筋、血管平滑筋

にのみ発現している筋細胞特異的遺伝子MURCを単離・同定した。

(2). 心臓特異的に MURC を発現するトランスジェニックマウス (Tg-MURC) を作製したところ、Tg-MURC mice の心臓では間質の線維化が亢進しており、心エコー検査により心収縮能が低下していることを見出した (図 1)。さらに、Tg-MURC mice では心電図上 PR 間隔が延長しており、心房細動や完全房室ブロックを高頻度に呈することを明らかにした (図 2)。



(3). MURC は、骨格筋細胞にも発現しているため、骨格筋での役割を検討したところ、MURC が骨格筋芽細胞から骨格筋細胞への分化に関与していることも明らかとなった

2. 研究の目的

これまで我々が得ている結果より、MURC が心不全や不整脈に関与していると考えているが、その分子機序は明らかでない。本研究では MURC の局在を明らかにし、MURC が関与する分子機構を解明する。

3. 研究の方法

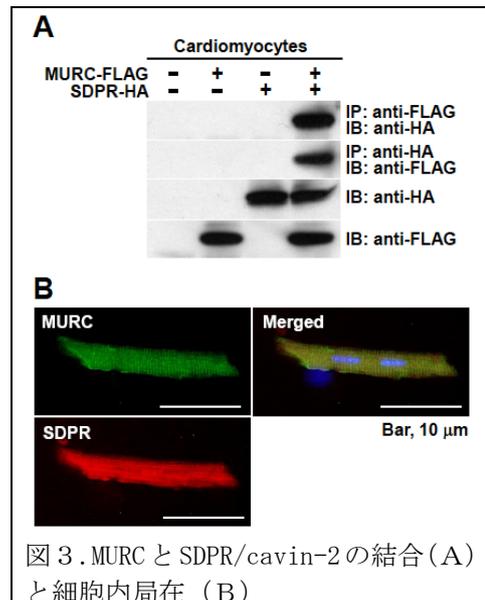
(1). MURC の結合蛋白を同定する。

(2). 免疫染色により MURC の細胞内局在を検討する。

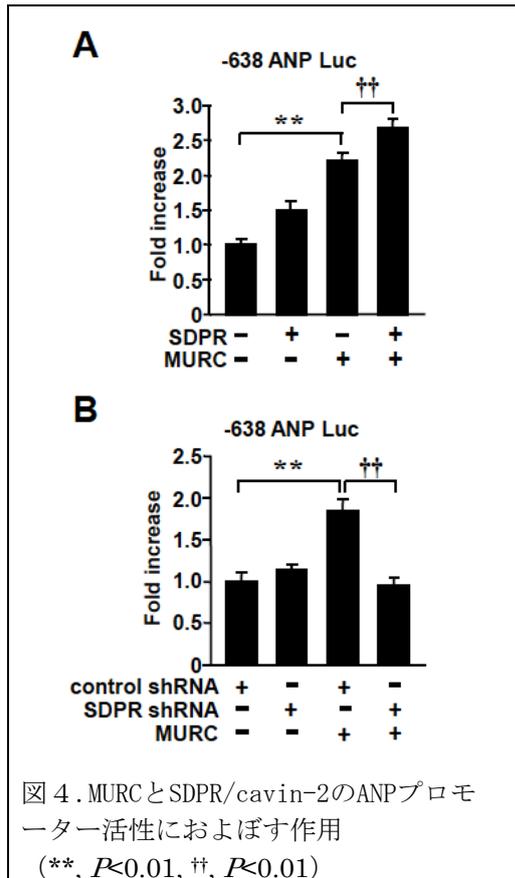
(3). MURC により発現が制御されている遺伝子の心不全や不整脈発症の分子機構への関与を検討する。

4. 研究成果

(1). yeast two-hybrid 法と質量分析法を用い、PTRF/cavin-1 と SDPR/cavin-2 を MURC と結合する候補蛋白質として同定し、免疫沈降法にて MURC と PTRF/cavin-1 と SDPR/cavin-2 (図 3 A) が結合することを確認した。また、心筋細胞を用いた免疫染色にて MURC と SDPR/cavin-2 が共局在することを見出した (図 3 B)。



(2). MURCは心筋細胞において心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)の発現を誘導するが、SDPR/cavin-2によりANPプロモーター活性化作用は増強され(図4A)、SDPR/cavin-2のknockdownにより、MURCによるANPプロモーター活性化作用は抑制された(図4B)。この結果より、MURCがSDPR/cavin-2と協調して、ANPの発現に作用していることが示唆された。



(3). PTRF/cavin-1とSDPR/cavin-2はカベオラに局在する蛋白質であることより、カベオラ関連蛋白質であるcaveolin-3やSRBC/cavin-3とのMURCとの結合を検討したところcaveolin-3やSRBC/cavin-3ともMURCは結合することを見出した。

(4). MURCはcaveolin-3やPTRF/cavin-1、SDPR/cavin-2、SRBC/cavin-3と共局在することより、心筋細胞の細胞膜、特にカベオラに局在することが明らかとなった。

(5). MURCのカベオラでの作用を検討するために、培養心筋細胞に過剰発現させたところ、カベオラのサイズが大きくなり、また、心臓特異的にMURCを発現するトランスジェニックマウス(Tg-MURC)ではカベオラの形態に異常が生じることを見出した。

(6). 現在、心不全や不整脈発症の分子機構へのMURCの関与を検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- Ogata T, Ueyama T, Isodono K, Tagawa M, Takehara N, Kawashima T, Takahashi T, Harada K, Shioi T, Matsubara H, Oh H. MURC, a muscle-restricted coiled-coil protein that modulates the Rho/ROCK pathway, induces cardiac dysfunction and conduction disturbance. *Mol Cell Biol.* 査読有 28: 3424-3436, 2008
- Tagawa M, Ueyama T, Ogata T, Takehara N, Nakajima N, Isodono K, Asada S, Takahashi T, Matsubara H, Oh H. MURC, a muscle-restricted coiled-coil protein, is involved in the regulation of skeletal myogenesis. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 査読有 295: C490-C498, 2008

[学会発表] (計2件)

- Ogata T, Ueyama T, Isodono K, Tagawa M, Takehara N, Kawashima T, Shioi T, Takahashi T, Matsubara Hiroaki, Oh H. A novel muscle-restricted coiled-coil protein, MURC, induces cardiac dysfunction accompanied with an altered gene expression profile. 第72回日本循環器学会 2008年3月 福岡
- Tagawa M, Ueyama T, Ogata T, Nakajima N, Isodono K, Asada S, Takehara N, Takahashi T, Matsubara Hiroaki, Oh H. A novel but evolutionarily conserved muscle-restricted coiled-coil

protein, MURC, regulates myogenic
differentiation in C2C12 cells. 第72
回日本循環器学会 2008年3月 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田川 雅梓 (TAGAWA MASASHI)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号: 60515295