

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：82401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22751

研究課題名（和文）出生前後の酸素環境変化による心筋細胞増殖能喪失におけるNrf2の関与

研究課題名（英文）Roles of Nrf2 on postnatal oxygen-rich environment-induced cardiomyocyte cell cycle arrest

研究代表者

齋藤 祐一（Saito, Yuichi）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：30880364

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：成体哺乳類の心筋細胞は通常増殖能をほとんど持たないが、出生後一週間程度は増殖能を維持している。出生後の増殖能の喪失には酸素環境変化に伴うミトコンドリア機能の活性化が関与することが示されているが、その制御機構は未だ不明である。本研究ではこの制御に酸化ストレス応答制御因子であるNrf2が関与しているかについて詳細に検討を行い、新規制御機構の解明を目指し、研究を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトを含む哺乳類の心筋は心筋梗塞などの損傷を受けてもほとんど再生することができない。これは出生後の心筋増殖の恒久的な停止が要因であり、その増殖停止機構を明らかにすることは心筋再生の誘導につながる可能性がある。

本研究は心筋の増殖停止に関与する新たな標的因子を提示するものであり、その作用機構をより詳細に明らかにすることで心筋再生制御への治療応用可能性を提示するとともに、これまで明らかでなかった酸化ストレス応答制御因子Nrf2の新たな機能を示す学術的意義を有している。

研究成果の概要（英文）：Shortly after birth, mammalian cardiomyocytes lose their capacity for proliferation permanently. In this process, oxygen-rich postnatal environment leads to produce reactive oxygen species (ROS) through activation of mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS). However, the precise mechanism how oxygen-rich environment activates mitochondrial OXPHOS and what is the key regulator of this process as yet unidentified. Here, we investigated that roles of a transcription factor, Nrf2, which regulates oxidative stress response on this postnatal cardiomyocyte cell cycle arrest.

研究分野：再生生物学

キーワード：Nrf2-Keap1 心筋再生 細胞周期停止 活性酸素種

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

哺乳類は組織損傷後の再生能力に乏しく、多くの臓器は一度損傷すると元には戻らない。ところが新生児マウスの心臓においては、出生後数日まで心筋細胞は増殖能力を維持しており、その心筋には再生能力がある<sup>1</sup>。出生後しばらくすると心筋細胞は増殖能力を喪失し、同時に心筋の再生能力も失われる。この理由の一つとして、出生後の環境変化に伴い心筋細胞のミトコンドリア機能が活性化し、産生される活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROS) により酸化ストレスおよび酸化的 DNA 損傷が生じることが挙げられる<sup>2</sup>。しかしながら、酸素環境の変化に応じてミトコンドリア機能を活性化する責任因子は未だ明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、酸化ストレスに応答して活性化する抗酸化応答機構の一つである Nrf2 経路に着目し、「新生児マウスにおいて、Nrf2 が酸素環境変化に応答して活性化し、細胞内のミトコンドリア機能の賦活化とそれに伴う心筋増殖能力の喪失に関与しているのではないか」という仮説を立て、出生後の心筋細胞の増殖能力喪失に関与する新規制御機構の解明を目指して検討を行った。

## 3. 研究の方法

## 4. 研究成果

3 および 4 については公表前の結果を含むため後日再提出する。

## 引用文献

1. Porrello, E. R. *et al.* Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science (80-. ).* **331**, 1078–1080 (2011).
2. Puente, B. N. *et al.* The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. *Cell* **157**, 565–579 (2014).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Saito Yuichi, Kimura Wataru	4. 巻 12
2. 論文標題 Roles of Phase Separation for Cellular Redox Maintenance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fgene.2021.691946	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------