

【目的】 平滑筋増殖は様々な疾患の形成に重要であるが、その機構に関して未だ不明な点が多い。そこで我々は、この機構にオルガネラ間の Ca²⁺シグナルの機能的ネットワーク (Ca²⁺ネットワーク) が関与すると仮定した。本研究では、ミトコンドリアと筋小胞体 (SR) の物理的連結に重要とされる mitofusin2 (Mfn2) に着目し、Mfn2 の Ca²⁺ネットワークおよび平滑筋増殖に対する役割を検証した。

【方法】 ラット大動脈平滑筋細胞に対して、siMfn2 を導入し Mfn2 をノックダウンさせた。細胞質内・ミトコンドリア内・SR 内の Ca²⁺濃度変化やミトコンドリア膜電位、ATP 濃度を共焦点レーザー顕微鏡により可視化解析した。また、平滑筋細胞増殖の測定にはイメージアナライザーを使用した。

【結果】 Mfn2 をノックダウンした平滑筋細胞において、ミトコンドリアの断片化およびミトコンドリア-SR 間相互作用の減弱が観察された。さらに、アゴニスト刺激後の細胞質内 Ca²⁺濃度上昇の減衰速度が低下し、ミトコンドリアへの Ca²⁺取り込みも減少した。また、Mfn2 のノックダウンにより、ミトコンドリア膜電位が減少し、ATP 濃度も低下した。細胞数を計測したところ、Mfn2 をノックダウンした細胞で増殖速度が低下した。以上より、Mfn2 は Ca²⁺ネットワークの構築と ATP 産生を介して血管平滑筋細胞増殖に関与し、循環器疾患発症メカニズムの一端を担う可能性がある。

Ca²⁺ネットワークによる平滑筋細胞増殖促進メカニズム