

【目的】Transient receptor potential (TRPC) タンパク質は、神経性因子受容体刺激やジアシルグリセロール産生によって開口活性化し、細胞外の物理的・化学的情報を細胞内に伝達する Ca^{2+} 透過型チャネルタンパク質として知られているが、他のシグナルタンパク質と複合体を形成し、酸化・リン酸化へのシグナル変換・増幅を制御する足場の役割も担っている。当研究グループは、心不全の原因となる心筋萎縮や線維化の形成過程において、TRPC3 と活性酸素 (ROS) 産生酵素 NADPH oxidase (Nox2) との複合体形成を伴う過剰な ROS の産生が関与することを明らかにした。さらに、細胞外の ATP を介した P2Y2 受容体 (P2Y2R) の活性化が複合体形成に寄与することを示した。加えて、TRPC3 - Nox2 複合体を評価する独自のスクリーニング系を構築し、既承認薬を用いたスクリーニングにより、PDE4 阻害剤であるイブジラストが TRPC3 - Nox2 複合体形成を阻害することを見出し、イブジラストが抗がん剤による筋萎縮を抑制することを明らかにした。一方で、筋ジストロフィーは、筋線維の破壊・変性 (筋壊死) と再生を繰り返しながら、次第に筋萎縮と筋力低下が進行していく遺伝性の筋疾患である。疾患の原因となるタンパク質が多数発見されているが、筋萎縮の形成過程における病態特異的タンパク質間相互作用は明らかにされておらず、有効な治療法も確立されていない。筋ジストロフィーでは、細胞からの ATP 放出が亢進しており、細胞外の ATP 濃度が上昇していることや Nox2 活性が異常亢進していることが知られており、TRPC3 - Nox2 複合体形成が病態発症の起点となっている可能性が高い。そこで本研究ではイブジラストの筋ジストロフィーに対する有効性を検証し、TRPC3 - Nox2 複合体の筋ジストロフィーにおける役割を明らかにした。

【方法】野生型 C57BL/10 およびデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデル (X-chromosome-linked muscular dystrophy (mdx)) マウス (4 週齢) にイブジラスト (10 mg/kg/day) を含んだ浸透圧ポンプを腹腔内に埋め込むことで持続投与した。4 週間後のマウス臓器重量、筋力 (Hanging Wire test)、血中パラメーターを測定した後、遺伝子発現量の評価、近接ライゲーションアッセイ (PLA) による TRPC3 - Nox2 複合体形成率の評価を行った。

【結果】イブジラストは mdx マウスの筋萎縮マーカー MuRF1 発現量を低下させた。イブジラストは mdx マウスの Hanging time と筋損傷マーカー (Creatine Kinase (CK)) 値を改善した。イブジラストは mdx マウス骨格筋細胞膜における TRPC3 - Nox2 複合体形成率を減少させた。以上の結果より、イブジラストは筋ジストロフィーの主な病態である筋損傷、萎縮に効果があることが示唆された。

本研究結果のまとめ

