

GS01-5 P2X7 受容体シグナルの阻害は心線維芽細胞の遊走を促進することにより、心筋梗塞後の心不全病態を増悪させる

○熊谷 渉平¹, 松井 一樹¹, 中山 博之¹, 尾花 理徳¹, 藤尾 慈¹

¹阪大院薬

[背景、目的] P2X7 receptor (P2X7R)は、リガンド開口型のイオンチャネルであり、ATP やカチオン性抗菌ペプチド(CAMP)により活性化される。近年、ATP-P2X7R シグナルがインフラマソームの活性化を誘導し、炎症反応を惹起することが報告された。一方、心筋梗塞(MI)後の心不全病態進行には、炎症反応が関与するが、P2X7R シグナルとの関連性は不明である。本研究では、心不全病態形成における P2X7R シグナルの関与について検討した。[方法、結果] マウス MI モデルにおいて、MI 4 日目以降、心臓組織内 P2X7R 発現の上昇が認められた。次に、P2X7R KO マウスを用いて MI 後の病態を解析した。その結果、野生型マウスに比べ、KO マウスにおいて有意に心筋線維化や心機能の増悪が認められ、P2X7R シグナルが心保護的に機能することが示唆された。その作用メカニズムを解明すべく、インフラマソームの活性を検討したが、両群間で有意な差は認められなかった。他方、MI 後の心臓組織では、持続的な CAMP の発現上昇が認められた。さらに、*in vitro* での検討より、CAMP が心線維芽細胞の遊走を抑制すること、またその作用は KO マウスの心線維芽細胞では減弱することが明らかとなった。[結論] CAMP-P2X7R シグナルは心線維芽細胞の遊走を阻害し、心筋梗塞後心不全病態の進行抑制に寄与していることが示唆された。ゆえに、CAMP-P2X7R が心不全治療法開発における新たな標的となる可能性が示された。