

GS01-6 高血糖負荷マウス心臓における TRPC6 の生理的役割

○小田 紗矢香^{1,2}, 富田 拓郎^{1,2}, 西村 明幸³, 西田 基宏^{1,2,3}

¹生理研生命創成セ, ²総研大, ³九大院薬

高血糖による心臓での過剰な活性酸素産生が、心不全のリスク因子になることが知られている。我々は最近、非選択的カチオンチャネルである transient receptor potential canonical (TRPC) 3 が NADPH oxidase 2 (Nox2) の分解を抑制することで活性酸素生成を増強し、心臓の線維化や心筋萎縮を引き起こすことを明らかにした。TRPC6 は TRPC3 と類似した構造・活性化機構をもつが、TRPC3-Nox2 機能連関にどのように関与するかは不明であった。そこで高血糖負荷モデルにおける ROS 産生の制御機構を TRPC6 と TRPC3-Nox2 機能連関に着目して解析した。1 型糖尿病を発症した TRPC6 欠損マウスでは、野生型と比較し心機能の顕著な低下および尿・心臓における酸化ストレスの増加が観察された。高血糖状態のマウス心臓および高グルコース条件で培養した初代ラット心筋細胞では TRPC6 の発現量は上昇し、Nox2 の発現量は低下していた。HEK293 細胞の過剰発現系において、TRPC3/C6 両者を Nox2 と共発現させると、TRPC3/C6-Nox2 三者複合体が形成され、TRPC6 のチャネル機能非依存的に TRPC3 による Nox2 発現上昇が打ち消された。以上から、高血糖時の TRPC6 発現増加により TRPC3-Nox2 複合体形成が阻害され、心不全リスク軽減に働くことが示唆された。