

## TRPC3-Nox2 complex mediates doxorubicin-induced myocardial atrophy

島内, 司

<https://doi.org/10.15017/1931757>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名：島内 司

論 文 名：TRPC3-Nox2 complex mediates doxorubicin-induced myocardial atrophy

(TRPC3-Nox2 複合体のドキソルビシン心筋症における役割)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

心臓への血行力学的負荷が持続的に低下すると、心筋は衰弱し萎縮する。ドキソルビシン (Doxorubicin: DOX) は様々な悪性腫瘍に有効な抗腫瘍薬であるが、累積投与により心筋萎縮を伴った心機能低下 (心不全) を起こすことが問題視されている。DOX による心毒性の主たる原因として、過剰な活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROS) の生成による酸化ストレスが指摘されていたが、ROS 生成の詳細な機構は不明であった。本研究において、私は非選択的陽イオンチャネルである Transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) を抑制することで DOX 誘発性の ROS 生成および心筋萎縮が抑えられるかどうかを検討した。DOX は心筋細胞において低酸素ストレス依存的に NADPH oxidase 2 (Nox2) と TRPC3 タンパク質の発現を上昇させ、TRPC3-Nox2 複合体依存的に Nox2 由来の ROS の産生を増大させた。TRPC3 の Nox2 相互作用部位である TRPC3-C 末端ペプチドを心筋細胞特異的に発現させ、TRPC3-Nox2 相互作用を阻害したところ、DOX による心筋萎縮および左室機能低下が抑制された。一方、DOX 誘発性のマウス心毒性は自由運動負荷によっても軽減される。自由運動負荷を与えたマウスでは心臓の TRPC3-Nox2 発現量が低下し左室コンプライアンスが上昇していた。TRPC3 欠損マウスにおいても自由運動負荷を与えたマウスと同様に左室コンプライアンスの上昇が認められた。以上の結果は、TRPC3 が容量負荷に対して心筋が伸展しすぎないように負の制御因子として働くことを示唆するとともに、病的な TRPC3-Nox2 複合体形成が DOX 心筋症の新たな治療標的となりうることを示唆している。