

Hypoxia stabilizes the H₂O₂-producing oxidase Nox4 in cardiomyocytes via suppressing autophagy-related lysosomal degradation

松永, 章吾

<https://hdl.handle.net/2324/7329424>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 松永 章吾

論文名： Hypoxia stabilizes the H₂O₂-producing oxidase Nox4 in cardiomyocytes via suppressing autophagy-related lysosomal degradation

(心筋細胞において低酸素は過酸化水素生成酵素Nox4をオートファジー様のリソソームでの分解を抑制することにより安定化する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

過酸化水素 (H₂O₂) を生成するNADPHオキシダーゼNox4は、p22phoxとヘテロ 2 量体を形成しており、心臓の細胞を含む様々な細胞に発現して、低酸素などの細胞ストレスに対する適応応答を仲介している。Nox4は恒常的に活性をもつため、そのH₂O₂生成はNox4のタンパク質量により制御されている。低酸素によるNox4の発現誘導は様々な細胞種において観察され、一般に転写レベルで調節されと考えられている。本研究において私は、ラットH9c2心筋細胞において低酸素が、Nox4のmRNAを増加させることなく、Nox4のタンパク質レベルとNox4によるH₂O₂生成を増大させることを示す。H9c2細胞における低酸素条件下でのNox4タンパク質の安定化はp22phoxの存在に依存する。また、H9c2細胞をプロテアソーム阻害剤MG132で処理すると、正酸素状態でも低酸素状態でも著明なNox4の減少を認めるが、これはプロテアソーム経路がNox4分解において主要な役割を担っていないことを示している。MG132処理によるNox4の減少は、オートファジー阻害剤3-メチルアデニンにより部分的に回復する。さらに、Nox4のタンパク質レベルはリソソーム阻害剤であるバフィロマイシンA1やクロロキンにより増加する。このように、心筋細胞においてNox4はオートファジーに関連した経路を介して分解されており、その分解が低酸素により抑えられることでNox4が安定化され、Nox4によるH₂O₂生成が増加していると考えられる。