

II. PPAR α と疾患

3. 心不全における PPAR α の機能

Department of Cell Biology and
Molecular Medicine
Rutgers New Jersey Medical School
Chair, Professor
佐渡島純一

[Summary]

高血圧や心筋梗塞などの心筋障害の持続は心不全を誘発する。心不全になると、心室の拡張や繊維化などの“形態的リモデリング”とともに、脂肪酸の酸化の低下などの“代謝リモデリング”が起こり、後者はATPの産生に多大な影響を及ぼす。PPAR α は通常RXR α と結合して脂肪酸の酸化を司る遺伝子の発現を促進するが、ストレス存在下の心臓ではPPAR α はSirt1と結合して、PPAR α ターゲット遺伝子の一部の転写を抑制し脂肪酸の酸化を抑制する。本稿では、心臓においてストレスの存在下でPPAR α がパートナーをRXR α からSirt1へ乗り換えてPPAR α やERR α のターゲット遺伝子の転写を抑制する機序について概説する。

Key Words :

心不全 □ 心筋リモデリング □ 脂肪酸代謝 □ PPAR α □
Sirt1

はじめに

心臓は全身に血液を送り出すポンプである。高血圧や心筋梗塞などのストレスや心筋障害の存在下でも血液の拍出をひとときたりとも休むことは許されないので、さまざまな適応現象を動員して血液の駆出量を保つ。例えば、高血圧症の患者の心臓は正常よりも圧力の高い血管に向かって血液を駆出するので、拍出する血液の量(心拍出量)を保つためには正常血圧の心臓に比べてより多くのエネルギーを必要とする。血圧の上昇が起こると、心臓はまず個々の心筋細胞のサイズの増大、いわゆる心肥大を誘発する。これによって心筋細胞は新しい筋繊維を既存の筋繊維に並列に加えることで収縮力を増強するばかりでなく、ラプラスの法則により、心室壁の厚みを増すことで壁張力を低下させ、心筋の酸素消費量を低下させることができる。このため少なくとも短期的には、エネルギー産生の観点からみて効率のよい収縮を行うことが可能になる。

しかしながら、ストレスや心筋障害の持続は、心臓に多様な変化をもたらす。Ca²⁺の蓄積や酸化ストレスの増加などを介して、ミトコンドリアの障害や細胞死を誘発し、心拍出量を保つことができない状態、すなわち心不全に陥る。心不全になると、心室の拡張や繊維化などとともに収縮蛋白やCa²⁺制御蛋白の発現や心臓の代謝のメカニズムが大きく変化することが知られており、これらの変化はまとめて