

令和2年3月27日

## 令和元年度研究助成実績報告書

一般財団法人日本産業科学研究所  
宮地尚 理事長 殿

下記の通り一般財団法人日本産業科学研究所研究助成金の研究実績を報告致します。

### 申請者

氏名:武谷 立

所属:宮崎大学医学部

**研究題目:**心筋サルコメアにおけるアクチン代謝回転の制御機構

### 研究内容

心臓は胎生早期にひとたび動き出した後、個体死を迎えるまで絶えず動き続ける。この間、多くの心筋細胞は生まれ変わることがない。したがって心筋細胞は、絶え間ない収縮の一方で構成分子を代謝回転させるという、一見すると両立しがたい二つのプロセスを同時に遂行していると想定されるが、その分子メカニズムはほとんど分かっていない。心筋の収縮装置「サルコメア」はアクチン線維とミオシン線維から構成されるが、アクチン線維は単量体アクチンが重合した真っ直ぐな線維状の形状をとっている。申請者はこれまでに、アクチン重合を制御するフォルミン蛋白質 Fhod3 が、サルコメア内のアクチン線維の形成と代謝回転を通じて、心臓の発生、肥大や心機能維持に必要であることを明らかにしてきた。しかしながら、実際に拍動している心筋サルコメア内で、Fhod3 がどのように制御されているのかは未だよくわかっていない。そこで本研究では、サルコメアにおける Fhod3 の制御機構、ならびにその生理的意義の解明を目指して、以下の検討を行った。

#### I. フォルミン蛋白質 Fhod3 のアクチン重合活性が心筋収縮に果たす生理的意義の解析

フォルミン蛋白質 Fhod3 が心収縮能に及ぼす直接的な影響を明らかにするために、単離心筋細胞および単離灌流心を用いてフォルミン阻害剤の効果を検討した。その結果、フォルミン阻害剤によって心筋細胞レベルでの収縮増強、灌流心における心拍出量の有意な上昇を認め、陽性対照として用いたイソプロテレロールと同様に強心作用を呈することが明らかになった。この強心作用のメカニズムを明らかにするために、現在さらなる検討を進めている。

#### II. ヒト心筋症における Fhod3 変異の意義

申請者はヒト心筋症患者に Fhod3 遺伝子の変異を見出して報告した(Cir J 2013)が、最近、欧

州を中心とした大規模ゲノム解析により Fhod3 変異が肥大型心筋症の原因となることが実際に証明された(JACC2018;72:2457)。これまでに報告されている Fhod3 変異のうち、心筋症を引き起こすものは Fhod3 の特定領域に集中していることから、Fhod3 の特定領域が心筋症発症と強く結びついていることが示唆される。これらのヒト変異が Fhod3 活性に及ぼす影響の検討を進めている。

## 研究業績

学会・シンポジウム・研究会発表

1. Ryu Takeya : Role of formin-mediated actin assembly in cardiac development and function. 第 11 回豊田理研国際ワークショップ 名古屋大学 (愛知県名古屋市) (2019.11.25-27)
2. 武谷立 : アクチン細胞骨格による心臓機能の調節機構. 第 4 回黒潮カンファレンス. 琉球大学 (沖縄県中頭郡) (2019.11.15)
3. 實松史幸, 牛島智基, 鹿毛陽子, 住本英樹, 武谷立 : マウス心臓におけるフォルミン蛋白質 Fhod1 の発現とその役割. 第 72 回日本薬理学会西南部会. 沖縄県市町村自治会館 (沖縄県那覇市) (2019.11.16)
4. Wataru Kedouin, Riho Takiwa, Nao Shimojo, Ryu Takeya, Takuo Yasunaga : Fhod3 と cMyBP-C による心筋サルコメアの形成および維持機構. 第 57 回日本生物物理学会年会. シーガイアコンベンションセンター (宮崎県宮崎市) (2019.9.24-26)
5. 實松史幸, 金井亜未, 牛島智基, 鹿毛陽子, 住本英樹, 武谷立 : マウス心臓形成と心機能におけるフォルミン蛋白質 Fhod1 の役割. 第 42 回日本分子生物学会年会. 福岡国際会議場他 (福岡県福岡市) (2019.12.3-6)
6. 祁答院涉, 瀧岩里穂, 下城奈央, 武谷立, 安永卓生 : Fhod3 と cMyBP-C による心筋サルコメアの構築および維持機構. 第 61 回日本顕微鏡学会九州支部総会・学術講演会. 九州工業大学 (福岡県飯塚市) (2019.12.14)
7. 坂田鋼治, 松山翔, 森本幸生, 武谷立 : フォルミン阻害薬が心臓に与える影響についての検討. 令和元年度筋生理の集い. 慈恵大学 (東京都港区) (2019.12.21)
8. 中深迫美穂, 肥後智也, 森本雄祐, 祁答院涉, 武谷立, 安永卓生 : 筋肉組織及び細胞糸状仮足の構造解析に関する現状. 2020 年生体運動研究合同班会議. 京都産業大学 (京都府京都市) (2020.1.10-12)
9. Ryu Takeya, Takayuki Nemoto, Hikmawan Wahyu Sulistomo : The essential role of the actin-organizing formin family protein Fhod3 in the morphogenesis of dendritic spines in the cerebral cortex. 第 10 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム. 武田薬品研修所 (大阪府吹田市) (2020.1.24-25)