

Impaired cardiac non-neuronal acetylcholine synthesis triggers mitochondrial dysfunction with the loss of nicotinic receptor-mediated calcium handling, causing the failing heart.

非神経性アセチルコリン産生能が正常に機能しないとミトコンドリア膜上に発現するニコチン受容体を介したカルシウム制御機構が失われ、ミトコンドリア機能異常とともに心不全をきたす

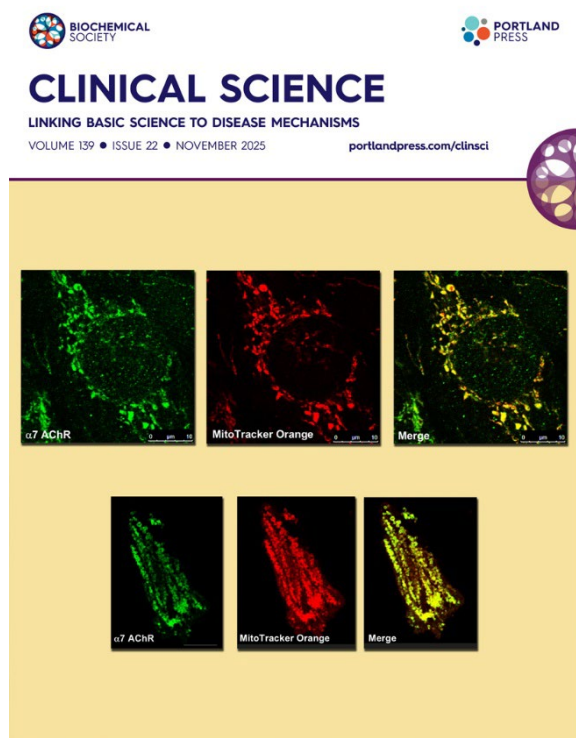
Clin Sci (Lond). 2025;139(22):CS20257026.

doi: 10.1042/CS20257026.

【研究の概要】

本研究で扱っている重要なシステムは、これまであまり知られてこなかった心臓心筋細胞に備わる、アセチルコリン(ACh)を産生する能力すなわち非神経性コリン作動系です。ACh というと容易に想像されるのが、副交感神経系の神経終末から放出される神経伝達物質としての ACh です。しかし、同じ ACh であっても、本研究に出てくる ACh は、神経終末由来の ACh とは独立した、非神経細胞である心筋細胞自体が産生する ACh です。心筋細胞にはこの ACh を産生し細胞内に貯蔵する、すべての構成蛋白が備わっていることが、我々によって世界に先駆けて報告されており (2009 年)、その後複数の研究組織からも同様の報告がなされ、この心筋細胞に備わるシステム

(その後我々はこれを non-neuronal cardiac cholinergic system NNCCS と呼んでいます) については、ほぼコンセンサスが得られました。一方でこのシステムが働かない場合、自律神経系や心機能になんらかの異常が生じることはすでに報告されてきましたが、どのようなメカニズムでそれが起こるのかは明らかではありませんでした。そこで、本研究では心臓での NNCCS 機能を後天的に欠失させた conditional KO マウスを作製し、その表現型解析を行い、以下のことを明らかにしました。第一に心筋細胞内で産生される ACh のレベルがこの KO マウスでは 50%以上に低下すること、第二にその影響が細胞内小器官であるミトコンドリアに現れ、その膜上に発現する $\alpha 7$ ニコチン受容体 ($\alpha 7$ nAChR) への作用が十分に起こらずミトコンドリア内へのカルシウム取込に障害をきたし、その形態と機能異常を引き起こす



こと、第三にそれらは、心筋細胞エネルギー代謝異常・apoptosisによる心機能障害を引き起こすこと、第四にこのミトコンドリア異常に対して代償性の autophagy が誘導されるものの完全な代償にいたらないために時に結果として心不全に至ることです。心不全の病態の一つのメカニズムが明らかになったことで、この NNCCS がさらに注目されることが期待されます。なお本研究は、2025 年 11 月号の Clinical Sci 誌の表紙に採用されています。

【研究の背景】

我々はこれまで心臓特異的 NNCCS 機能亢進マウス(心筋特異的に ACh 合成酵素 choline acetyltransferase ChAT 遺伝子を強制発現させた transgenic mice)、心筋特異的 ChAT mRNA 特異的 miRNA 強制発現マウスの解析から、NNCCS は心筋虚血耐性・ギャップ結合機能・血管新生に密接に関与するシステムであること、つまりこの機能を高めれば (gain-of-function)、より上記の効果は促進され、一方その機能を抑制すれば (loss-of-function) 最終的に顕著な活性酸素暴露・心臓 NO 産生低下・心機能低下または心不全・心筋エネルギー代謝障害・不整脈等の相反する効果が認められるわけですが、そのメカニズムは完全に解明されていませんでした。

【研究の内容】

そこで Cre-loxP システムを導入し後天的にタモキシフェン誘導型の心臓特異的 ChAT KO マウスを作製したところ、よりミトコンドリアに顕著な異常を認めることを突き止めました。つまり NNCCS のターゲットの一つがミトコンドリアであるということです。ChAT KO マウス心臓のミトコンドリアの形状は、棍棒状から球形へと膨化し、内部クリステ構造も異常を示し、結果としてミトコンドリア膜電位が低下し、活性酸素暴露も増加していました。ミトコンドリア内から細胞質への cytochrome c の放出もより顕著でしたが、同時に、autophagy 応答も亢進しており、これは障害の受けたミトコンドリアを除去するためのものと考えられ、その証拠に PINK1-Parkin のミトコンドリアへのリクルートも顕著に認められました。ミトコンドリアが異常のように顕著に障害されるため、心筋のエネルギー代謝に関わる構成蛋白のレベル低下も顕著であり、心臓エネルギー代謝が障害されました。ところでミトコンドリアは、寄与度はわずかながらも細胞質内 Ca^{2+} 濃度を調節する滑面小胞体カルシウムポンプ SERCA2a と同様の機能をもっています。ミトコンドリア膜上には Ca^{2+} をその内側に通す mitochondria calcium uniporter (MCU) が局在していますが、さらに Ca^{2+} をミトコンドリア内に通す $\alpha 7\text{nAChR}$ も同様にその膜上に優先的に局在することも明らかになりました。心筋細胞内のミトコンドリアにこの受容体が局在するという知見はこれまで報告はありません。さらに正常心筋細胞内で産生された ACh は心筋細胞内ミトコンドリア上の $\alpha 7\text{nAChR}$ に作用し、ミトコンドリア内への Ca^{2+} 流入が亢進することも明らかとなりましたが、一方でこの KO マウス心筋細胞ではミトコンドリア機能障害によりミトコンドリア内への Ca^{2+} 流入はより

低下するため、結果細胞質内カルシウム負荷によると想定される拡張期心筋細胞カルシウム oscillation decay の遅延が認められました。

【本研究の意義と今後の展望】

以上の知見から NNCCS はそのミトコンドリア機能維持にも極めて不可欠であり、その膜上に局在する nAChR を介してミトコンドリア内への Ca^{2+} 流入を促進していることが示唆されました。それゆえに、この NNCCS が障害を受けると、ミトコンドリア機能異常および十分なマトリックス内でのカルシウム濃度が保持できなくなるとともに、細胞内カルシウム負荷が起こり、心筋エネルギー代謝障害・アポトーシス誘導と不整脈源性を惹起するというメカニズムの一つが明らかとなりました。

この NNCCS は aging または糖尿病の進行とともに、その機能が失われることも報告されており、上記の病態進行の一要因であることも示唆されています。NNCCS は発見当時その重要性についてはほとんどわかっていませんでしたが、現在ではこれまでの知見から、心臓生理機能上においても、病態生理学上においても、非常に重要なシステムであることが明らかとなりました。2025 年の European Heart Journal において、本システムが不整脈の一メカニズムを形成する旨の論文が発表され、循環器内科学における双璧のトップジャーナルにおいて本システムの機能が報告されたことから、さらに広く認知される段階にまでようやく至り、最初に報告した者として非常に感慨深いものがあります。したがって、この NNCCS にターゲットをおいた薬物療法の開発は、今後重要となっていくものと考えられます。

【用語解説】

1. $\alpha 7$ ニコチン受容体 ($\alpha 7\text{nAChR}$)

ACh に対する受容体は、イオンチャネルとしてのニコチン受容体と G 蛋白共役型のムスカリン受容体に大きく分けられる。通常ニコチン受容体は α と β サブユニットで構成されるが $\alpha 7\text{nAChR}$ は $\alpha 7$ サブユニット単独のペンタマーでイオンチャネルを構成する。

2. Apoptosis

プログラムされた細胞死、炎症を惹起せずに起こる。特徴的な細胞形態の変化（核の凝縮・断片化、細胞膜の膨隆等）を経て細胞は死に至る。

3. Autophagy

細胞内の不要成分を分解しリサイクルするシステム。ミトコンドリアにおいて同様のことが起こり、異常ミトコンドリアが選択的に分解される場合はミトファジーと呼ぶ。

4. Cre-loxP

Cre recombinase 酵素により、ゲノム上にある特殊な loxP という DNA 配列を認識して遺伝子を精密に切ったりつないだりする。

5. Cytochrome c

ミトコンドリアに存在し、呼吸鎖において電子の受け渡しを行うエネルギー代謝機能を

持つとともに、ミトコンドリア内から細胞質へ放出された場合はアポトーシスに関与する。

6. PINK-Parkin

PINK1 は正常ミトコンドリアではすぐに分解されるが、障害されたミトコンドリアに応答し活性化され、それによりユビキチンリガーゼである Parkin が障害ミトコンドリアに呼び寄せられ、選択的にオートファジーにより除去される。

7. MCU

Mitochondrial calcium uniporter の略 ミトコンドリアのカルシウム取り込みに関与する輸送蛋白のこと。他の 6〜7 種のサブユニットとともにカルシウムユニポーターを構成する

【発表者】 ※研究内容については発表者にお問合せください

日本医科大学大学院医学研究科 生体統御科学分野

講師（筆頭著者）曾野部 崇（そのべ たかし） E-mail: t-sonobe@nms.ac.jp

大学院教授 柿沼 由彦（かきぬま よしひこ） E-mail: k12417853@nms.ac.jp

TEL: 03-3822-2131 内線 5244 または 5278