

ミトコンドリア Na^+ , Ca^{2+} 制御機構とその異常による心血管病態機序

田頭 秀章, 喜多 紗斗美, 岩本 隆宏

福岡大学医学部

概要 最近の研究により, ミトコンドリアは ATP 産生のみならず, アポトーシスの制御, 活性酸素種(ROS)の生成および Ca^{2+} の貯蔵庫としての役割が明らかになってきており, 細胞の生死を司る重要な小器官であることが明らかになってきた。近年, ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体に関する研究が急速に進展しており, ミトコンドリアのマトリックスに Ca^{2+} を輸送する mitochondrial Ca^{2+} uniporter(MCU)が同定された。また, ミトコンドリアには細胞膜と異なる $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体(NCX)が発現しており(遺伝子名:NCLX), 主要なミトコンドリア Ca^{2+} 排出系としてミトコンドリア Ca^{2+} シグナルに深く関与することが報告された。しかしながら, これらミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体の生体での機能的役割や, 心血管病の病態機序における役割については, 現在まだ明らかにされていない。

そこで, 私達は, MCU および NCLX の遺伝子欠損マウスを作出して, 心血管機能の表現型解析を行うことにより, これらミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体の生体での役割を解析した。

NCLX ホモ欠損マウスは成獣まで成長したが, MCU ホモ欠損マウスは胎生致死となるため, 実験にはヘテロ欠損マウスを用いた。MCU ヘテロ欠損マウスおよび NCLX ホモ欠損マウスの体重, 心拍数, 心重量は野生型マウスと同程度であった。また, NCLX ホモ欠損マウスの収縮期血圧は野生型マウスと同程度であったが, フェニレフリン(PE)を静脈内投与したときの血圧の上昇が NCLX ホモ欠損マウスで低下していた。同様に, 大動脈血管標本の PE に対する収縮反応についても野生型マウスに比べて低い傾向がみられた。MCU ヘテロ欠損マウスの血管の PE に対する反応性は野生型マウスとほぼ同じであった。

これらの結果より, NCLX や MCU の発現低下による表現型の異常は認められなかったが, NCLX の異常な発現増加や交感神経系の過剰な活性化などによるミトコンドリア Ca^{2+} シグナルの異常が, 高血圧などの病態に関与する可能性が考えられた。

1. 研究目的

最近の研究により, ミトコンドリアは ATP 産生のみならず, アポトーシスの制御, 活性酸素種(ROS)の生成および Ca^{2+} の貯蔵庫としての役割が報告され, 細胞の生死を司る重要な小器官であることが明らかになってきた。特に, ミトコンドリアの Ca^{2+} シグナルは, ATP 産生や ROS 産生などのミトコンドリア機能を調節するとともに, 細胞内 Ca^{2+} シグナルの調節に寄与することにより, 心臓の興奮収縮連関などの心機能維持や病態生理に関わっていると考えられる。心不全病態ではオーファン受容体である sigma-1 受容体が不活性化により, 筋小胞体からミトコンド

リアへの Ca^{2+} 輸送が障害されており, sigma-1 受容体アゴニスト(SA4503, fluvoxamine)がミトコンドリア Ca^{2+} 輸送障害を改善して心筋保護作用を示すことを報告している。また, 血管でのミトコンドリアの Ca^{2+} シグナルの役割はあまり分かっていないが, 糖尿病性血管合併症にミトコンドリアの ROS 産生が関与することが報告されており, 心血管系でのミトコンドリア Ca^{2+} シグナルの役割を明らかにすることは, 心血管系の機能維持や病態生理を理解する上で重要であり, 心血管病の創薬標的としても極めて興味深い。

近年, ミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体の分子実体に関する研

究が急速に進展しており、ミトコンドリアのマトリックスに Ca^{2+} を輸送する mitochondrial Ca^{2+} uniporter (MCU) が同定された^(1, 2)。この発見により、MCU をノックダウンあるいは過剰発現することにより、ミトコンドリアへの Ca^{2+} 輸送がどのような影響を与えるか解析可能になった。MCU を介したミトコンドリアへの Ca^{2+} 輸送を促進するタンパク質である mitochondrial calcium uniporter regulator 1 (MCUR1)⁽³⁾ や逆に抑制するタンパク質である mitochondrial Ca^{2+} uptake (MICU)⁽⁴⁾ も同定され、MCU の機能調節を介したミトコンドリアマトリックスへの Ca^{2+} 輸送の意義に関する研究は、世界でも注目されている (Fig. 1)。

また、ミトコンドリアには細胞膜に発現している $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体 (NCX) と異なる NCX が発現しており (遺伝子名: NCLX)、主要なミトコンドリア Ca^{2+} 排出系としてミトコンドリア Ca^{2+} シグナルに深く関わる事が報告された⁽⁵⁾。しかしながら、これらミトコンドリア Ca^{2+} 輸送体の生体での機能的役割や、心血管病の病態機序における役割については、現在まだ明らかにされていない。そこで、申請者は、ミトコンドリア Ca^{2+} 制御機構とその破綻による心血管病態機序を明らかにすることを目的とし本研究を行った。

2. 研究方法

2.1 NCLX および MCU 欠損マウスの作製

NCLX の野生型ゲノム断片をクローニングし、その exon 1, 2 を loxP 配列で挟み、ネオマイシン耐性遺伝子 (*neo*) を挟んだ配列を挿入した相同組換え用ベクターを作製した。ES 細胞で相同組換えを行い、常法により遺伝子欠損マウスを得た。このホモ欠損マウスは、成獣まで成長した。一方、MCU 欠損マウスの作製には、MCU の野生型ゲノム断片をクローニングし、その exon 5, 6 を loxP 配列で挟み、上記と同様に作製した。ES 細胞で相同組換えを行い、常法により遺伝子欠損マウスを得た。このホモ欠損マウスは胎生致死のため、実験にはヘテロ欠損マウスを用いた。

2.2 実験動物

実験動物として、NCLX ホモ欠損マウスおよび MCU ヘテロ欠損マウスを使用した。対照動物には同週齢の C57BL/6J マウスを用いた。マウスは、一定温度 ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) および湿度 ($55 \pm 5\%$)、12 時間の明暗サイクルで飼育した。餌および水は自由に摂取させた。

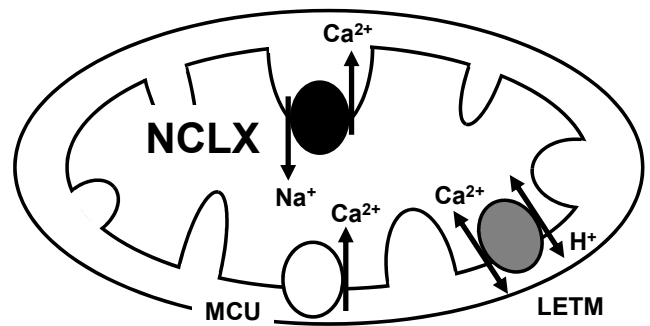


Fig. 1. ミトコンドリア内膜の Ca^{2+} 輸送体

2.3 血圧、心拍数および心エコーによる心機能解析

マウスの収縮期血圧および心拍数を、tail-cuff 法 (MK-2000, 室町機械) により無麻酔下で非観血的に測定した。フェニレフリンによる血圧の変化を測定する実験では、ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) による麻酔下で、右総頸動脈よりミラーカテーテル (SPR-671, ADInstruments) を挿入し、フェニレフリン (0.1~300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を頸静脈より投与したときの血圧の変化を、PowerLab (ADInstruments) を用いて記録した。心エコーによる心機能の測定は、マウスにケタミン (50 mg/kg, i.p.) / キシラジン (5 mg/kg, i.p.) による麻酔を施した後、超音波診断装置 (Nemio™, 東芝メディカルシステムズ) を用いて M モード心エコー図を記録し、心収縮機能の指標として左室内径短縮率および左室駆出率を算出した。

2.4 血管機能解析

マウスから胸部大動脈を単離し、2 mm のリング標本を作成した。95% O_2 - 5% CO_2 混合ガスを通気した Krebs-Ringer リン酸緩衝液 (118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM MgSO_4 , 1.2 mM KH_2PO_4 , 25 mM NaHCO_3 , 11.7 mM Glucose, 2.5 mM CaCl_2) で満たしたオーガンバス内にリング標本を懸垂し、1.0 g の静止張力下で 37°C , 30 分間インキュベートした。60 mM KCl に対する血管収縮反応を測定した後、フェニレフリン (10^{-9} - $10^{-4.5}$ M) を累積的に添加したときの収縮反応を測定した。データの収集および解析には PowerLab (ADInstruments) を用いた。

2.5 リアルタイム PCR

マウス心臓より、RNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いて RNA を抽出した後、QuantiTect Reverse Transcription Kit (QIAGEN) を用いて逆転写を行い、cDNA を合成した。SYBR® Green PCR Kit (QIAGEN) を用いてリアルタイム

PCRを行った。相対的な遺伝子発現量を比較 Ct 法により算出した。プライマーは **Table 1** のものを用い、GAPDH を内在性コントロール遺伝子とした。

2.6 統計学的手法

全てのデータは、 $\text{mean} \pm \text{SE}$ で表した。2 群間比較には student *t*-test を用い、 $P < 0.05$ の場合に、統計学的に有意差ありとした。

3. 研究結果

3.1 NCLX 欠損マウスの作製および心血管機能解析

申請者らは、NCLX 欠損マウスの作製を行った。NCLX の野生型ゲノム断片をクローニングし、その exon 1, 2 を loxP 配列で挟み、ネオマイシン耐性遺伝子 (*neo*) を挟んだ配列を挿入した相同組換え用ベクターを作製した。ES 細胞で相同組換えを行い、相同組換え確認した後、遺伝子欠損マウスを得た (**Fig. 2 A, B**)。

Table 1. プライマー

	Forward	Reverse
NCLX	AGATGTCTTCCAACACCAAC	CTCCACTTCCTGTAGTCCAA
BNP	CAGCAGAGACCTCAAAATTC	CAACAACCTCAGTGCGTTAC
GAPDH	AACGACCCCTTCATTGAC	TCCACGACATACTCAGCAC

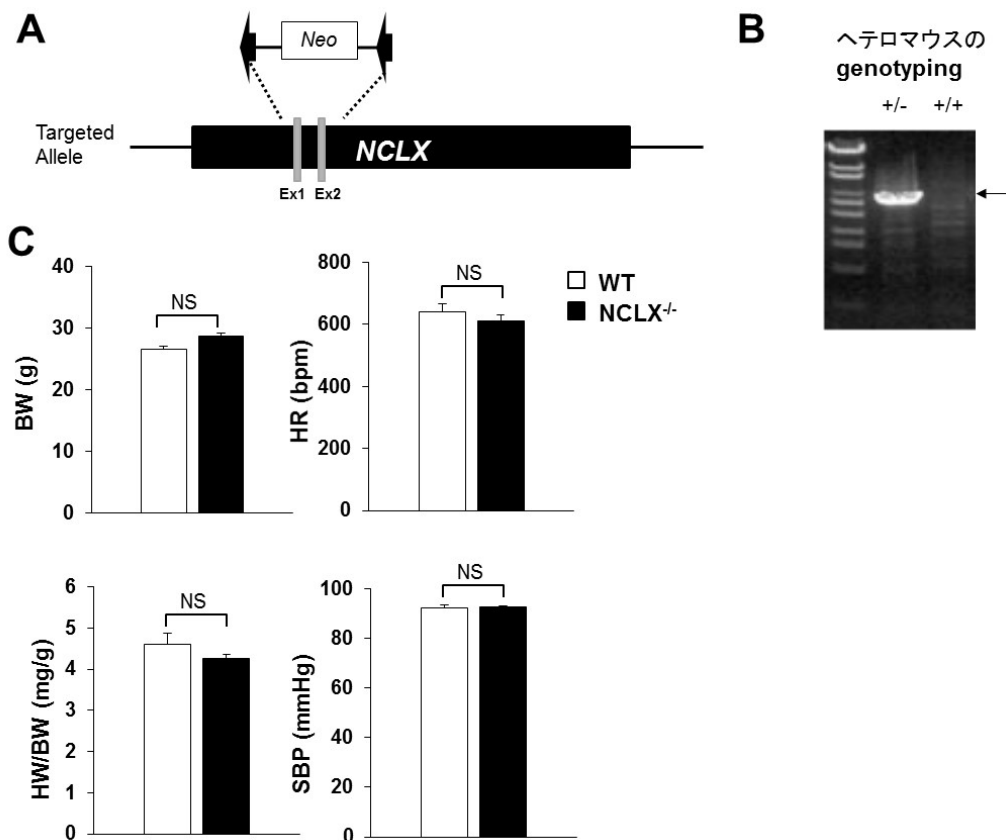


Fig. 2. NCLX 欠損マウスの作製

(A,B) NCLX の野生型ゲノム断片をクローニングし、その exon 1, 2 を loxP 配列で挟み、ネオマイシン耐性遺伝子 (*neo*) を挟んだ配列を挿入した相同組換え用ベクターを作製した。ES 細胞で相同組換えを行い、相同組換え確認した後、遺伝子欠損マウスを得た。(C) NCLX ホモ欠損マウスの体重、収縮期血圧、心拍数および心重量/体重比は野生型マウスと同程度であった。(WT:野生型マウス, NCLX^{-/-}:NCLX ホモ欠損マウス)

まず, NCLX ホモ欠損マウスにおいて NCLX 遺伝子発現が抑制されていることを確認するため, NCLX ホモ欠損マウスおよび野生型マウスより心臓, 血管および腎臓を摘出してリアルタイム PCR を行い, NCLX ホモ欠損マウスのこれら臓器において NCLX 遺伝子発現がほぼ完全に抑制されていることを確認した。なお, 特異的 NCLX 抗体を用いて(良い市販品抗体がないため独自に作製), NCLX の臓器分布を調べたところ, 心筋および血管平滑筋に豊富に発現していることを確認した。

NCLX ホモ欠損マウスは, 成獣まで成長した。NCLX ホモ欠損マウスの体重は, 野生型と比較して差異はみられなかった (Fig. 2C)。NCLX ホモ欠損マウスの無麻酔下での収縮期血圧および心拍数は, 野生型マウスと同程度であった。また, 心肥大の指標となる心重量/体重比も両マウスでほとんど同じであり, 心臓の形態変化は観察されなかった (Fig. 2C)。さらに, 超音波診断装置を用いて M モード心エコー法により心機能を測定したが, 左室駆出率 (EF) および左室内径短縮率 (FS) とともに両マウス間で有意な差はなく, NCLX ホモ欠損マウスの心機能に異常は認められなかった (未発表)。

次に, 野生型マウスにフェニレフリンを静脈内に投与すると用量依存的な血圧の上昇が見られた。同様に, NCLX ホモ欠損マウスにフェニレフリンを静脈内投与したところ, 野生型マウスと比較して低濃度フェニレフリンによる血圧上昇が有意に抑制された (Fig. 3)。さらに, 大動脈リング標本を用いてフェニレフリンに対する血管反応性を比較したところ, 血圧の場合と同様に, NCLX ホモ欠損マウスでのフェニレフリン収縮が野生型に比べて低下していた。

3. 2 MCU 欠損マウスの作製

MCU 欠損マウスの作製には, MCU の野生型ゲノム断片をクローニングし, その exon 5, 6 を loxP 配列で挟み, ネオマイシン耐性遺伝子 (*neo*) を挟んだ配列を挿入した相同組換え用ベクターを作製した。ES 細胞で相同組換えを行い, 相同組換え確認した後, 遺伝子欠損マウスを得た (Fig. 4A, B)。MCU ホモ欠損マウスは, 胎生致死となるため, 実験にはヘテロ欠損マウスを使用した。MCU ヘテロ欠損マウスの体重は野生型と同程度であり, 心重量/体重比も両マウスで差はなく, 心臓の形態的变化は見られなかった (Fig. 4C)。また, MCU ヘテロ欠損マウスの大

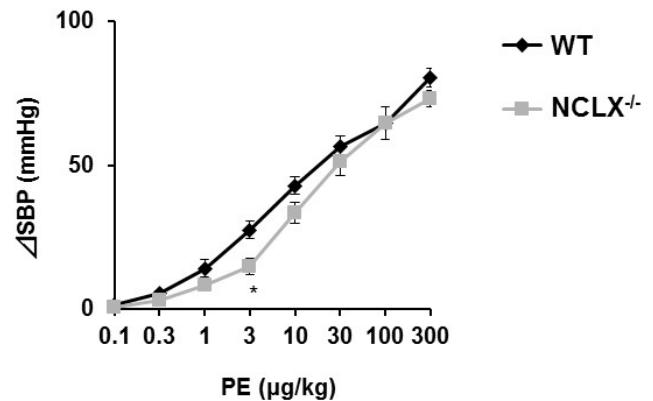


Fig. 3. NCLX ホモ欠損マウスのフェニレフリンに対する血圧反応性

NCLX ホモ欠損マウスにおいてフェニレフリン (PE) による血圧上昇は, 野生型マウスと比較して低濃度フェニレフリンの場合に有意に低下した。(WT: 野生型マウス, NCLX^{-/-}: NCLX ホモ欠損マウス) **p*<0.05 vs. WT

動脈リング標本のフェニレフリン収縮は, 野生型マウスの収縮反応とほぼ同じであった。

4. 考 察

申請者らは, これまでに Na⁺/Ca²⁺交換体 (NCX) の遺伝子改変マウスや特異的阻害薬を開発, 応用することにより, 食塩感受性高血圧や狭心症⁽⁶⁾, ナトリウム利尿や高カルシウム尿症⁽⁷⁾に NCX を介する Ca²⁺輸送が関与することを明らかにしてきた。また, 病的な心肥大・心不全モデルマウスおよび培養心筋細胞を用いて, 心不全病態においてオーファン受容体である sigma-1 受容体が不活化され, sigma-1 受容体/IP3 受容体を介した筋小胞体からミトコンドリアへの Ca²⁺輸送が障害されていること, さらに, sigma-1 受容体アゴニスト (SA4503, fluvoxamine) は心肥大・心不全時のミトコンドリア Ca²⁺輸送障害を改善し, 心筋保護作用を示すことを明らかにしてきた^(8,9)。近年, ミトコンドリアのマトリクスに Ca²⁺を輸送する mitochondrial Ca²⁺ uniporter (MCU) が同定された^(1,2)。また, ミトコンドリアには細胞膜と異なる NCX が発現しており (遺伝子名: NCLX), 主要なミトコンドリア Ca²⁺排出系としてミトコンドリア Ca²⁺シグナルに深く関与することが報告された⁽⁵⁾ (Fig. 1)。MCU を介したミトコンドリアへの Ca²⁺輸送を促進するタンパク質である mitochondrial calcium uniporter regulator 1

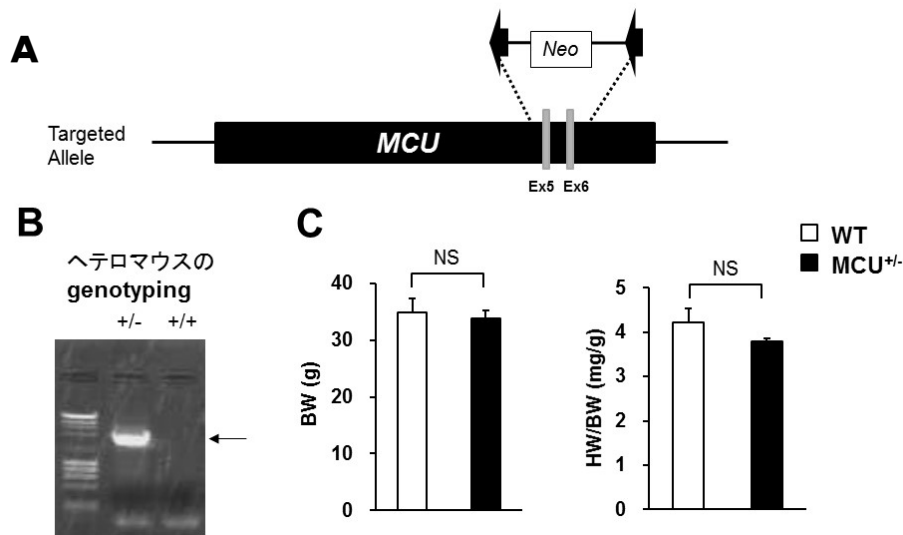


Fig. 4. MCU 欠損マウスの作製

(A,B) MCU 欠損マウスの作製には、MCU の野生型ゲノム断片をクローニングし、その exon 5,6 を loxP 配列で挟み、ネオマイシン耐性遺伝子 (*neo*) を挟んだ配列を挿入した相同組換え用ベクターを作製した。ES 細胞で相同組換えを行い、相同組換え確認した後、遺伝子欠損マウスを得た。このホモ欠損マウスは、胎生致死のため、ヘテロ欠損マウスを使用することにした。(C) MCU ヘテロ欠損マウスでは体重 (BW) および心重量/体重比 (HW/BW) に変化は見られなかった。(WT: 野生型マウス, MCU^{+/-}: MCU ヘテロ欠損マウス)

(MCUR1)⁽³⁾ や逆に抑制するタンパク質である mitochondrial Ca²⁺ uptake (MICU)⁽⁴⁾、制御タンパク質と MCU との複合体形成に必須なタンパク質である essential MCU regulator (EMRE) も同定され⁽¹⁰⁾、MCU の機能調節機構についてはある程度理解されつつあるが、心血管病の病態発症・進展機序におけるミトコンドリア Ca²⁺ 輸送体の役割については、現在まだ明らかにされていない。そこで、申請者らは、ミトコンドリア Ca²⁺ 制御機構とその破綻による心血管病態機序を明らかにするため、MCU および NCLX 欠損マウスを作製し、解析を行った。

本研究において、作出した MCU ヘテロ欠損マウスは、心重量に変化が認められなかった。近年、MCU ホモ欠損マウスにおいて骨格筋における細胞死に影響しないことや、心肥大を含む病態が現れないことが近年報告されており、本研究結果と一致している⁽⁷⁾。これに加え、フェニレフリン収縮に対する血管収縮機能について検討したが、野生型マウスに比較して MCU ヘテロ欠損マウスにおいてフェニレフリンによる血管収縮反応も変化が見られなかった。興味深い知見として、本研究で作製した MCU ヘテロ欠損マウスは、C57BL/6 バックグラウンドで作製・維持しており、胎生致死であるが、Pan らの報告⁽¹¹⁾では、C57BL/6 と CD1 の混合バックグラウンドで作製するとホモ欠損マウスが

得られている。この結果は、ミトコンドリアへの Ca²⁺ 流入に寄与が大きい MCU を欠損させることによって、何らかの代償機構が働いている可能性が考えられる。また、ミトコンドリア Ca²⁺ 輸送体、特に MCU の心疾患に対する解析については、近年報告されてきている。例えば、Kwong らによる心筋特異的 MCU 欠損マウスを用いた解析では、生理的条件下においては心機能や心重量は変化してこないのに対し、虚血・再灌流処置を施した際に、野生型マウスに比較して心筋壊死領域が減少し、心機能の低下が抑制されるが圧負荷による心肥大・心不全に対しては野生型と変わらない⁽¹²⁾。一方で、Rasmussen らは MCU の Ca²⁺ 透過機能を抑制した心筋特異的 MCU ドミナントネガティブ高発現マウスを用いて解析しているが、虚血・再灌流処置を施した際に、野生型と変わらない⁽¹³⁾。これらの相反する結果報告からも、ミトコンドリア Ca²⁺ 輸送体を介したミトコンドリア Ca²⁺ 濃度破綻と病態進展との関連については他のミトコンドリア Ca²⁺ 輸送体の代償反応も含め、今後詳細に検討していく必要がある。

興味深いことに、NCLX 欠損マウスにおいてフェニレフリンによる血圧上昇は、野生型マウスに比較して低濃度フェニレフリンで有意に抑制した (Fig. 3)。さらに、野生型マウスおよび NCLX ホモ欠損マウスより大動脈リング標本を

作製し、フェニレフリン添加による血管収縮反応について比較したところ、NCLX遺伝子欠損マウスの血管では血管収縮反応の低下傾向がみられたことから、NCLXが高血圧などの病態に関与する可能性が考えられた。このことから、NCLXを介したミトコンドリアCa²⁺輸送は、細胞内Ca²⁺濃度調節に関与していることが考えられ、心血管病態の発症・進展に大きく寄与していることが明らかとなった。これらの成果は、MCUおよびNCLX欠損マウス、心筋特異的NCLX高発現マウスを用いて見出された新知見である。

本研究により、ミトコンドリアCa²⁺濃度維持機構の崩壊は、心血管病態の発症・進展に重要な役割を果たすことが示唆されたが、その詳細なメカニズムについては現在解析中である。今後、Ca²⁺ imaging法による血管平滑筋細胞内局所Ca²⁺濃度の測定、ミトコンドリア酸素消費量やATP産生の測定によるミトコンドリア機能解析、real-time PCR法、western blot法によるCa²⁺シグナル関連因子の解析を行い、心血管病態発症・進展機構との関連メカニズムを解明していく予定である。

5. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成を頂いた公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団に厚く御礼申し上げます。

6. 文献

1. Baughman JM, Perocchi F, Girgis HS, Plovanich M, Belcher-Timme CA, Sancak Y, Bao XR, Strittmatter L, Goldberger O, Bogorad RL, Kotliansky V, Mootha VK. Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter. **Nature**. 476(7360): 341-345, 2011.
2. De Stefani D, Raffaello A, Teardo E, Szabò I, Rizzuto R. A 40 kDa protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. **Nature**. 476(7360): 336-340, 2011.
3. Mallilankaraman K, Cárdenas C, Doonan PJ, Chandramoorthy HC, Irrinki KM, Golenár T, Csordás G, Madireddi P, Yang J, Müller M, Miller R, Kolesar JE, Molgó J, Kaufman B, Hajnóczky G, Foskett JK, Madesh M. MCUR1 is an essential component of mitochondrial Ca²⁺ uptake that regulates cellular metabolism. **Nat Cell Biol**. 14(12): 1336-1343, 2012.
4. Mallilankaraman K, Doonan P, Cárdenas C, Chandramoorthy HC, Müller M, Miller R, Hoffman NE, Gandhirajan RK, Molgó J, Birnbaum MJ, Rothberg BS, Mak DO, Foskett JK, Madesh M. MICU1 is an essential gatekeeper for MCU-mediated mitochondrial Ca²⁺ uptake that regulates cell survival. **Cell**. 151(3): 630-644, 2012.
5. Palty R, Silverman WF, Hershinkel M, Caporale T, Sensi SL, Parnis J, Nolte C, Fishman D, Shoshan-Barmatz V, Herrmann S, Khananshvil D, Sekler I. NCLX is an essential component of mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchange. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 107(1):436-441, 2010.
6. Iwamoto T, Kita S, Zhang J, Blaustein MP, Arai Y, Yoshida S, Wakimoto K, Komuro I, Katsuragi T. Salt-sensitive hypertension is triggered by Ca²⁺ entry via Na⁺/Ca²⁺ exchanger type-1 in vascular smooth muscle. **Nat Med**. 10(11):1193-1199, 2004.
7. Gotoh Y, Kita S, Fujii M, Tagashira H, Horie I, Arai Y, Uchida S, Iwamoto T. Genetic knockout and pharmacologic inhibition of NCX2 cause natriuresis and hypercalciuria. **Biochem Biophys Res Commun**. 456(2):670-675, 2015.
8. Tagashira H, Zhang C, Lu YM, Hasegawa H, Kanai H, Han F, Fukunaga K. Stimulation of σ_1 -receptor restores abnormal mitochondrial Ca²⁺ mobilization and ATP production following cardiac hypertrophy. **Biochim Biophys Acta**. 1830(4):3082-3094, 2013.
9. Tagashira H, Bhuiyan MS, Shioda N, Fukunaga K. Fluvoxamine rescues mitochondrial Ca²⁺ transport and ATP production through $\sigma(1)$ -receptor in hypertrophic cardiomyocytes. **Life Sci**. 95(2):89-100, 2014.
10. Sancak Y, Markhard AL, Kitami T, Kovács-Bogdán E, Kamer KJ, Udeshi ND, Carr SA, Chaudhuri D, Clapham DE, Li AA, Calvo SE, Goldberger O, Mootha VK. EMRE is an essential component of the

- mitochondrial calcium uniporter complex. **Science**. 342(6164):1379-1382, 2013.
11. Pan X, Liu J, Nguyen T, Liu C, Sun J, Teng Y, Fergusson MM, Rovira II, Allen M, Springer DA, Aponte AM, Gucek M, Balaban RS, Murphy E, Finkel T. The physiological role of mitochondrial calcium revealed by mice lacking the mitochondrial calcium uniporter. **Nat Cell Biol**. 15(12):1464-1472, 2013.
 12. Kwong JQ, Lu X, Correll RN, Schwanekamp JA, Vagnozzi RJ, Sargent MA, York AJ, Zhang J, Bers DM, Molkenin JD. The mitochondrial calcium uniporter selectively matches metabolic output to acute contractile stress in the heart. **Cell Rep**. 12(1): 15-22, 2015.
 13. Rasmussen TP, Wu Y, Joiner ML, Koval OM, Wilson NR, Luczak ED, Wang Q, Chen B, Gao Z, Zhu Z, Wagner BA, Soto J, McCormick ML, Kutschke W, Weiss RM, Yu L, Boudreau RL, Abel ED, Zhan F, Spitz DR, Buettner GR, Song LS, Zingman LV, Anderson ME. Inhibition of MCU forces extramitochondrial adaptations governing physiological and pathological stress responses in heart. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 112(29):9129-9134, 2015.

The Regulation of Mitochondrial Na⁺ and Ca²⁺ Concentration and Pathological Mechanism of Cardiovascular Diseases for Its Abnormality

Hideaki Tagashira, Satomi Kita, Takahiro Iwamoto

Fukuoka University

Summary

Cardiovascular disease including heart failure is a one of the most important health problem owing to its significant morbidity and mortality. One of the most important factor causing heart disease including cardiac hypertrophy and heart failure is dysregulation of Ca²⁺ signaling. Recently, mitochondrial calcium uniporter (MCU) and mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCLX) was identified, and possessed mitochondrial Ca²⁺ signaling study in many different cells and organs. However, physiological and pathological roles of mitochondrial Ca²⁺ signaling in cardiovascular function are still unclear. To study the functional role of mitochondrial Ca²⁺ signaling in cardiovascular diseases, we developed NCLX and MCU-knockout mice. We found that phenylephrine-induced contraction was reduced in isolated aorta from NCLX-knockout mice. Furthermore, we investigated phenylephrine-induced pressor response. Interestingly, phenylephrine-induced increased pressure response was reduced in NCLX-knockout mice. On the other hand, phenylephrine-induced contraction was not significantly changed in isolated aorta from NCU-knockout mice. These result suggested that the disruption of mitochondrial Ca²⁺ signaling contribute to the onset and progression of cardiovascular diseases. Further study will be required to define the pathological mechanisms of cardiovascular disease progression by mitochondrial Ca²⁺ signaling disruption.