

研究内容（横江 俊一）

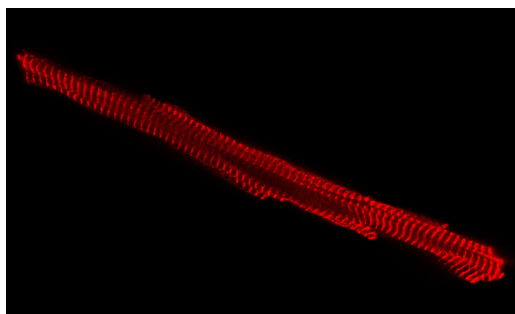
① 心不全病態時における SOCE 制御因子 SARAF の役割

生体内において、カルシウム (Ca^{2+}) は生体機能の維持や調節に重要な役割を果たしています。ストア作動性 Ca^{2+} 流入 (Store-operated calcium entry: SOCE) は、細胞の小胞体内 Ca^{2+} 枯渇時に、小胞体 Ca^{2+} センサー (STIM1) と Ca^{2+} チャネル (Orai1) が結合することで起こる細胞外からの Ca^{2+} 取り込み機構のことで、 Ca^{2+} 恒常性維持に関与しています。そのため、SOCE が異常をきたすと細胞内 Ca^{2+} シグナルが破綻し、心不全をはじめとした心疾患の発症や悪化に繋がります。私たちは、SOCE の抑制性制御分子である Store-operated calcium entry associated regulatory factor (SARAF) に着目し、心不全の発症・病態進行における SARAF の役割を明らかにすることで、SARAF を標的とした心不全の予防・治療戦略を構築することを目指しています。

② 心不全病態時におけるユビキチンリガーゼの役割

心臓の機能は多くのタンパク質によって維持・制御されているため、異常なタンパク質の蓄積が起こると心不全等の心疾患発症に繋がる原因の一つになります。そのため、生体は異常なタンパク質を分解・排除する仕組みを備えています。「ユビキチン・プロテアソーム系」とよばれるシステムにより、分解のための目印となるユビキチン鎖が付加されたタンパク質は分解されますが、心不全病態下では、ユビキチン鎖の付加に関与するユビキチンリガーゼの発現・活性が変化していることが分かってきています。私たちは、心不全病態下で発現の変化しているユビキチンリガーゼに着目し、心機能の維持・制御に重要なタンパク質の分解との関連について調べています。

上記テーマについて、心不全モデルマウス心臓の収縮能を超音波検査（心エコー）により観察したり、心臓から心筋細胞を単離して（図 1）、タンパク質の発現レベルやサルコメア構造の観察も行っています。



（図 1）マウス心臓から単離した心筋細胞