

# 心臓老化における PERK と PD-L1 の役割の解明

清水峻志

昭和大学 臨床薬理研究所

## 【研究の背景】

心筋細胞では加齢に伴いタンパク質恒常性維持機構 (proteostasis, PS) が破綻する。タンパク質凝集体の基となる異常タンパク質が小胞体内に蓄積すると、小胞体ストレス応答 (unfolded protein response; UPR) が誘発される。UPR の支流である PERK シグナリングは PS を維持し、細胞老化を抑制することが分かっている。申請者は、PERK シグナリングは心保護的に作用することを報告してきた<sup>1)</sup>。

## 【目 的】

そこで、心臓老化に内在する分子メカニズムを PERK と PS の観点から解明することを本研究の目的とした。とりわけ、最近老化マーカーとして注目されている PD-L1、SGLT2 などの発現の差異から検証することとした。

## 【方 法】

心臓における老化マーカーである PD-L1 の発現解析、高齢 PERK WT/KO マウス由来の PD-L1+単離心筋細胞に対するトランスクリプトーム解析及び単離心筋細胞に対するプロテオーム解析を行った。

## 【結 果】

高齢 PERK KO マウスで老化マーカー (PD-L1) の発現が亢進していた。高齢 PERK KO マウス由来 PD-L1+単離心筋細胞ではタンパク質翻訳開始因子の発現が RNA レベルで亢進していた。高齢 PERK KO マウス由来の単離心筋細胞の細胞膜分画では、FLNA の発現がタンパク質レベルで亢進していた。

## 【考 察】

心臓における PD-L1 の発現は PERK シグナリング及びタンパク質翻訳開始因子、FLNA などにより制御されている可能性が考えられた。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

免疫チェックポイント阻害薬 (抗 PD-1/PD-L1 抗体など) の重篤な副作用として心筋炎が知られているが、これまで心臓には PD-L1 は発現していないと考えられており、心筋炎が生じる分子病理的背景は未解明であった。本研究により、心臓における PD-L1 の発現は PERK シグナリング等により制御されることが解明されれば、心筋炎予測バイオマーカーの開発などに寄与する可能性が考えられる。

**【参考・引用文献】**

- (1) T Shimizu, A Taguchi, et al.: PERK-mediated suppression of microRNAs by sildenafil improves mitochondrial dysfunction in heart failure. *ISCIENCE*. 2020;10410