

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	心不全治療を志向したヒストンアセチルトランスフェラーゼ分子の同定				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	森本 達也
	研究分担者	薬学部・講師	砂川 陽一	薬学部・6年	眞鍋 智弘
		薬学部・講師	刀坂 泰史	薬学部・4年	品川 統也
		薬学部・助教	浜辺 俊秀	徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野・教授	池田 康将
		薬学研究院・博士2年	川瀬 裕斗	徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野・助教	船本 雅文
		薬学研究院・修士1年	鈴木 悠斗	国立病院機構京都医療センター・部長	長谷川 浩二
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	森本 達也

講演題目	心不全治療を志向したヒストンアセチルトランスフェラーゼ分子の同定
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>我々は、成人心筋細胞における遺伝子発現調節において、ヒストントランスフェラーゼ (HAT) 活性を持つp300が中心的な役割を果たしていることを世界で初めて見出した (<i>J Biol Chem.</i> 2004;279(36):37640-50, <i>Mol Cell Biol.</i> 2003;23:3593-606, <i>J Biol Chem.</i> 1999;274: 34096-102)。また、心臓特異的にp300を過剰発現したトランスジェニック (TG) マウスでは心不全が引き起こされ、野生型 (WT) マウスと比べて心筋梗塞後の左室リモデリングが増悪する。しかし、HAT活性を欠如した変異体p300の心臓特異的過剰発現TGマウスでは、心筋梗塞後の左室リモデリングの増悪はWTマウスと同程度にまで抑えられた (<i>Circulation.</i> 2006;113: 679-90.)。</p> <p>HAT分子は25個報告されており、その中でもCBP (<i>J Biol Chem.</i> 2003)、PACF (<i>Mol Cell Biol.</i> 2011)、GCN5 (<i>Cell Death Dis.</i> 2022) が心筋細胞肥大を誘導すること、MOFが心筋細胞肥大を抑制すること (<i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2014) が報告されている。しかしながら、p300以外のHAT分子のアセチル化酵素活性の心不全に対する詳細な役割は明らかになっていない。</p> <p>そこで本研究の目的は、<u>培養心筋細胞を用いて、HAT分子をノックダウンすることにより、フェニレフリン刺激による肥大が抑制されるかどうかを検討し、肥大に関するHAT分子を同定することである。</u></p> <p>ラット初代培養心筋細胞に各種HAT分子でノックダウンし、フェニレフリン刺激による肥大が抑制される分子を検討したところ、HAT1が肥大を抑制することを見出した。さらには、肥大反応遺伝子 (ANF、BNPなど) の発現をmRNAレベルは、PE刺激で増大するが、HAT1のノックダウンで抑制されることを見出した。</p> <p>p300以外のHAT分子の心不全での役割を同定し、そこをターゲットとした心不全治療法の開発は、今まで行われてきた細胞内伝達機構の上流を標的とした治療とは異なり、より根本的な治療となり、極めて新規な治療法の開発にも貢献できると考える。</p>