

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

研 究 テーマ	アルギニンメチル化酵素 PRMT5 を介した心筋細胞肥大メカニズムの解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・分子病態学分野 ・准教授	氏名	刀坂 泰史
	研究協力者	所属・職名	薬学部・分子病態学分野 ・講師	氏名	砂川 陽一
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・分子病態学分野 ・准教授	氏名	刀坂 泰史

講演題目
アルギニンメチル化酵素 PRMT5 を介した心筋細胞肥大メカニズムの解析
研究の目的、成果及び今後の展望
心不全は種々の心疾患の共通最終像であり予後不良な疾患で、十分な治療法は未だ確立されていない。申請者はこれまでに、アルギニンメチル化酵素 PRMT5 が心臓線維芽細胞の遺伝子発現調節に重要であることを示し (Nat Commun 2024)、圧負荷心不全モデルマウスへの PRMT5 阻害剤投与により、心不全・心臓線維化・心肥大のいずれもが改善することを明らかにした。これらの結果より、PRMT5 は心肥大と線維化の両方を抑制できる新たな治療標的候補と考えられるが、心筋細胞肥大における PRMT5 の具体的な機能と分子機序は依然として不明であった。そこで本申請研究では心筋細胞特異的 PRMT5 トランスジェニックマウス (PRMT5-TG) を作製し、圧負荷応答性心肥大における PRMT5 の役割およびエピジェネティック制御機構を明らかにすることを目的とした。 【研究成果】 本研究により、心筋細胞特異的 PRMT5 過剰発現は圧負荷刺激下において心筋細胞肥大および左室収縮機能障害を顕著に増悪させることが明らかとなった。大動脈縮窄モデルにおいて、PRMT5 過剰発現マウスは心重量比および肺重量比の有意な増加、心筋細胞径の拡大、ならびに肥大関連遺伝子発現の亢進を示した。分子機序解析の結果、PRMT5 は転写共役因子 p300 と相互作用し、p300 のアルギニン残基 R200 をメチル化することでヒストンアセチル化酵素活性を増強し、H3K9 アセチル化を介した肥大遺伝子転写を促進することを見出した。一方、PRMT5 阻害剤 EPZ015666 および PRMT5 ノックダウンは、培養心筋細胞におけるフェニレフリン誘導性肥大反応を有意に抑制した。これらの成果は、PRMT5 が心筋細胞肥大を促進する新規エピジェネティック制御因子であることを示すものであり、Journal of Biomedical Science（2025 年）に原著論文として発表した。 【今後の展望】 本研究により PRMT5-p300 軸を介した心筋細胞肥大制御機構の一端が明らかとなった。今後は、PRMT5 活性の時間的・空間的制御が心機能維持に果たす役割を詳細に解析するとともに、心筋細胞以外の細胞種との相互作用を含めた心不全病態全体への影響を検討する予定である。またがん領域で開発が進む低分子 PRMT5 阻害剤を基盤として、安全性評価を含む前臨床研究を推進することで、エピジェネティクス制御因子を標的とした新規心不全治療の創出に貢献する。