

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

研究テーマ	BRG1による心不全発症メカニズムの解明				
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	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
		薬学部・講師	刀坂 泰史	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
		薬学部・助教	浜辺 俊秀	国立病院機構京都医療センター・部長	長谷川 浩二
		薬学研究院・博士1年	川瀬 裕斗	薬学部・6年	山本 みずほ
		薬学部・5年	眞鍋 智弘		
発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	森本 達也	

講演題目	BRG1による心不全発症メカニズムの解明
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>心不全はあらゆる心疾患の最終像であり、この問題を解決することは重要である。しかしながら標準治療薬を用いても5年生存率は50%程度であり、よりよい心不全治療薬の開発が待たれる。心肥大期から心不全期にかけて、SWI/SNF複合体の主要な構成因子であるBRG1とヒストンアセチル化酵素であるp300との相互作用が増強し、ヒストンの球状ドメインのH3K122のアセチル化が亢進することで、心不全が発症する事が報告されている。しかしながら、BRG1が心不全の進展や心筋細胞肥大時におけるヒストンのアセチル化にどのように関与しているかは詳細に検討されていない。そこで本研究ではBRG1の阻害剤であるPFI-3を用いて、培養心筋細胞ならびに圧負荷心不全モデルに対する効果を検討した。</p> <p>ラット初代培養心筋細胞にPFI-3を1,3,10<math>\mu</math>Mで処理後、フェニレフリン(PE)で刺激し心筋細胞の肥大を誘導した。心筋細胞を免疫染色し、心筋細胞の面積測定の結果、PE刺激による心筋細胞の肥大がPFI-3処理により抑制された。またqRT-PCR法の結果、心肥大反応遺伝子であるatrial natriuretic factor (ANF)とbrain natriuretic peptide (BNP)の発現はPE刺激により増加するが、PFI-3処理によりこれらの遺伝子の発現亢進が抑制された。さらに、ウエスタンブロッティング(WB)法の結果、PE刺激により球状ドメインのH3K122のアセチル化レベルは亢進するが、PFI-3処理によりこのアセチル化レベルの亢進は抑制された。次に、心不全モデルマウスにおけるPFI-3の効果を検討するため、大動脈弓縮窄術(TAC)を施したマウスをPFI-3の低濃度群(3 mg/kg)、高濃度群(10 mg/kg)及び溶媒群(2%DMSO, 30% PEG300, 2% Tween80)の3群にランダムに分け、手術の翌日から8週間連日腹腔内投与を行った。8週後に心臓超音波検査を行ったところ、PFI-3はTACによる左室後壁の肥厚を有意に抑制し、左室内径短縮率の低下を濃度依存的に改善した。さらに、TACにより心体重比は増加するが、PFI-3の投与によりこの増加を有意に抑制した。ヘマトキシリン・エオジン染色後、個々の心筋細胞面積を測定した結果、TACにより細胞面積は増加するが、PFI-3の投与によりこの増加を有意に抑制した。また、qRT-PCRによりmRNAレベルを測定した結果、TACによりANF及びBNPのmRNAレベルは増加するが、PFI-3の投与により濃度依存的に抑制した。最後にWBの結果、TACによりヒストンのアセチル化レベルは増加するが、PFI-3はこの増加を有意に抑制した。</p> <p>心不全発症に、クロマチンリモデリング因子であるp300/BRG1経路が重要な役割を果たしていることは、申請者が世界で初めて見出したことであり、極めて独創性が高い。さらに、BRG1の活性を阻害し、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することができると思われる。</p>