

GS01-2 RACK1 による p300/GATA4 経路を介した心肥大反応抑制機構の解析

○鈴木 秀敏¹, 砂川 陽一^{1,2}, 刀坂 泰史^{1,2}, 和田 啓道², 長谷川 浩二², 森本 達也¹

¹静岡県大塚薬, ²京都医療センター

我々は心筋細胞核内情報伝達経路を検討し、ヒストンアセチル化酵素活性を持つ p300 が心筋特異的転写因子 GATA4 をアセチル化することにより、心筋細胞肥大反応を制御することを見出した。さらにプロテオミクス解析により GATA4 結合因子として Receptor for activated protein kinase C1 (RACK1) を新たに同定した。そこで、本研究では心筋細胞肥大における RACK1 の p300/GATA4 に対する役割について詳細に検討した。ラット初代培養心筋細胞にレンチウイルスを用いて RACK1 を過剰発現させたところ、RACK1 はフェニレフリン (PE) 刺激による p300 と GATA4 の結合及び GATA4 のアセチル化や DNA 結合能を抑制した。さらに、RACK1 は PE による肥大反応遺伝子の転写活性の亢進を抑制し、心筋細胞肥大を抑制した。次に RACK1 の翻訳後修飾ならびに GATA4 との結合変化を検討したところ、PE 刺激は RACK1 のチロシン残基のリン酸化を亢進させ、RACK1 と GATA4 の結合を減少させた。この RACK1 のリン酸化並びに RACK1 と GATA4 の結合の減少はチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブによって阻害された。以上の結果より、RACK1 は p300/GATA4 複合体に対して抑制的に働くことが示された。さらに、RACK1 のチロシン残基がリン酸化され、GATA4 から解離することにより、GATA4 と p300 の結合が亢進し、心筋細胞肥大反応が進行する可能性が示された。p300/GATA4 複合体を詳細に解析することにより、より有効な新規心不全治療薬の確立に役立つものと考えられる。