

27Q-pm12S

心筋細胞肥大抑制作用における p 300 H A T 活性阻害剤クルクミンとクルクミン
デメトキシ誘導体の比較検討

○源平 麻衣¹, 砂川 陽一^{1,2,3}, 宗野 匠吾¹, 清水 果奈¹, 船本 雅文^{1,2}, 刀坂 泰史¹, 宮
崎 雄輔¹, 掛谷 秀昭⁴, 和田 啓道², 長谷川 浩二², 森本 達也^{1,2,3} (1静岡県大薬, 2京
都医療センター, 3静岡県立総合病院, 4京大薬)

【目的】我々は p300 特異的 HAT 活性阻害作用を持つ Curcumin (CUR)が心筋細胞
肥大及び心不全の進展を抑制することを見出した。しかし、より強力な心不全治
療薬の開発のため CUR の詳細な構造活性相関を行う必要がある。天然のウコン中
には CUR のほかに、Demethoxycurcumin (DMC) 、Bisdemethoxycurcumin (BDMC) が
含まれておりこれらは Curcuminoids と総称される。本研究ではこれら Curcuminoids
を用いて p300HAT 活性阻害作用及び心筋細胞肥大抑制作用の比較検討を行った。

【方法】*in vitro* HAT アッセイ法により、Curcuminoids の HAT 活性阻害作用を評価
した。次に、初代培養心筋細胞に Curcuminoids 処理を加え、心筋細胞肥大を誘導
するためにフェニレフリン(PE)刺激を行った。その後、ヒストン H3K9 のアセチル
化を WB にて、肥大反応遺伝子である ANF、BNP の mRNA 量を RT-PCR にて、抗
β-MHC 抗体による免疫染色及び心筋細胞面積測定にて心筋細胞肥大を評価した。

【結果】*In vitro* HAT アッセイ法の結果、DMC と BDMC は同濃度の CUR と同程度
の p300 HAT 活性阻害作用を示した。また、DMC と BDMC は PE 刺激により増加
したヒストン H3K9 のアセチル化や、ANF と BNP の mRNA 発現量及び心筋細胞
肥大を同濃度の CUR と同程度に抑制していた。

【考察】以上より、DMC と BDMC は CUR と同程度の p300HAT 活性阻害作用及
び心筋細胞肥大抑制作用を有することが明らかとなった。Curcuminoids の構造の差
異は、両端のフェノール基の 3 位のメトキシ基であることから、このメトキシ基
が p300 HAT 活性阻害作用及び心筋細胞肥大抑制作用に関与していないことが示唆
された。今後、さらに構造活性相関を行うことで、より良い心不全治療薬の開発
に繋がるのが期待される。