

27J-am05

アルギニンメチル化酵素 PRMT5 を標的とした心不全分子標的療法

○刀坂 泰史^{1,2,3}, 佐藤 光¹, 櫻井 涼賀¹, 宮崎 雄輔^{1,2,3}, 砂川 陽一^{1,2,3}, 和田 啓道², 長谷川 浩二², 森本 達也^{1,2,3} (静岡県大葉,²京都医療セ,³静岡県立総合病院)

【目的】我が国の主な死亡原因の 1 つである心不全はあらゆる心疾患の最終像であり、その発症メカニズムにアセチル化やメチル化を介した遺伝子発現制御が重要である。このような機能解析が進められているが、Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT 5) の心不全における機能は不明である。本研究では心臓特異的に PRMT5 を過剰発現するトランスジェニックマウス (TG) を作製し、圧負荷誘導性心不全における PRMT5 の機能について検討した。

【方法】8-10 週齢の雄性 C57BL/6J 野生型マウス (WT) 及び TG に大動脈縮窄術 (TAC) を施し、心臓超音波検査にて、心機能の評価を行った。マウスから心臓を摘出し、心体重比、HE 染色にて TAC 術後の心筋細胞径と qPCR 法にて心肥大マーカーの遺伝子発現を検討した。また初代培養心筋細胞に PRMT5 特異的阻害剤を添加し、心筋細胞肥大と心肥大マーカーの遺伝子発現を評価した。

【結果】心エコー検査にて左室内径短縮率 (FS) を評価した結果、TAC 術後の FS が WT 群と比較して TG 群では有意に低下していた。TAC 術後の心体重比は WT 群と比較して TG 群では有意に増加していた。また、HE 染色の結果、TAC 術後の心筋細胞径が TG 群で WT 群に比べて有意に増大した。培養心筋細胞を用いた実験の結果、PRMT5 阻害剤の添加によりフェニレフリンによって誘導される心筋細胞肥大および心肥大マーカーの遺伝子発現亢進が抑制された。

【考察】PRMT5 は圧負荷による心肥大を促進させ、心不全を引き起こす可能性があること、また PRMT5 阻害剤によって心筋細胞肥大が抑制できることが示唆された。今後さらに研究をすすめることで PRMT5 を標的とする新規心不全治療の開発に繋がることが期待される。