

27J-am07S

WDR5/MLL1 メチル化酵素複合体阻害剤は心臓線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を抑制した

○村田 磨行¹, 天野 七菜¹, 刀坂 泰史^{1,2,3}, 宮崎 雄輔^{1,2,3}, 砂川 陽一^{1,2,3}, 船本 雅文^{1,2}, Sari NURMILA¹, 清水 聡史¹, 清水 果奈^{1,2}, 和田 啓道², 長谷川 浩二^{1,2}, 森本 達也^{1,2,3}
(¹静岡県大葉, ²京都医療センター, ³静岡県立総合病院)

【目的】心不全は予後不良であり、慢性的なストレスにより生じる心筋細胞肥大、心臓線維化の2つが主な要因であると言われている。当研究室ではこれまでに WDR repeat-containing protein 5 (WDR5)が、心筋細胞肥大に関与していることを見出している。WDR5 はリジンメチル化酵素 mixed lineage leukemia (MLL) と複合体を形成し、その酵素活性を制御しているが、心臓線維化に対する影響は不明である。そこで本研究の目的は心臓線維化に対する WDR5 の機能を明らかにすることである。

【方法】新生児ラットから単離した初代培養心臓線維芽細胞を WDR5 と MLL の結合阻害剤である MM102 (1, 3, 10 μ M) で前処理し、トリチウム標識した L-Proline を添加後、線維化を誘導する transforming growth factor-beta (TGF- β) で刺激した。その後コラーゲン合成の指標となる L-Proline の細胞取込み量を液体シンチレーションカウンターにて測定した。また、alpha-smooth muscle actin (α -SMA) の発現を Western blot 法にて検討した。

【結果】Tgf- β 刺激で、心臓線維芽細胞の L-Proline 細胞取込み量は増加するが、MM102 10 μ M で前処理することにより抑制された。また、筋線維芽細胞への分化の指標となる α -SMA の発現は、Tgf- β 刺激により増加するが、MM102 10 μ M 処理で抑制された。さらに、WDR5 の関与を確認するため、心臓線維芽細胞の WDR5 を siRNA にてノックダウンし、刺激に対する応答の変化を検討したところ、TGF- β 刺激によって誘導された α -SMA の発現増加が、WDR5 をノックダウンした細胞ではみられなかった。

【考察】以上の結果から、MM102 処理により心臓線維化に対して抑制効果がみられ、WDR5 が新たな心不全治療のターゲットとなる可能性が示唆された。