

210-am04S

新規 Nobiletin 標的因子 (NBPI) は p300/GATA4 経路を介して心筋細胞肥大を抑制する

○江部 綾華¹, 砂川 陽一^{1,2,3}, 藪田 亜沙美¹, 佐々木 華¹, 船本 雅文^{1,2}, 清水 果奈^{1,2}, 清水 聡史¹, Sari NURMILA¹, 刀坂 泰史^{1,2,3}, 宮崎 雄輔^{1,2,3}, 和田 啓道², 長谷川 浩二^{1,2}, 森本 達也^{1,2,3} (静岡県大薬,² 京都医セ,³ 静岡県総病院)

【目的】当研究室では柑橘類果皮成分の Nobiletin が圧負荷や心不全の進展を抑制すること、Nobiletin の標的因子として同定した Nobiletin Binding Protein1 (NBPI) のノックアウトマウスでは、Nobiletin による心筋細胞肥大抑制、心不全進行の抑制が消失することを見出した。本研究では NBPI の詳細な心筋細胞肥大抑制機構の解明のため、心筋核内で肥大応答を制御する p300/GATA4 経路に対する NBPI の関与を検討した。

【方法・結果】HEK293T 細胞に ANF や ET-1 のレポーターアッセイを行ったところ、NBPI は p300/GATA4 により亢進した ANF や ET1 のプロモーター活性を有意に抑制した。各タンパク質を過剰発現させた HEK293T 細胞から核タンパクを抽出、免疫沈降-ウエスタンブロット法により、GATA4 のアセチル化、NBPI と p300 の結合および p300 のアセチル化活性の指標である p300 や GATA4 自己アセチル化を検討したところ、NBPI の過剰発現は p300 の発現量に影響を及ぼさず、p300 による GATA4 のアセチル化および p300 の自己アセチル化レベルを減少させた。次に、培養心筋細胞に ANF や ET-1 のプロモーターコンストラクトと NBPI 発現ベクターをトランスフェクションし、フェニレフリン (PE) 刺激を行い、レポーターアッセイを行ったところ、NBPI 過剰発現は PE 刺激で誘導された ANF や ET1 のプロモーター活性を抑制した。また、NBPI を過剰発現させた心筋細胞に PE 刺激を与え、免疫染色及び細胞面積測定により心筋細胞肥大を評価したところ NBPI 過剰発現は PE 刺激で誘導された心筋細胞肥大を抑制した。

【考察】NBPI が心筋細胞肥大抑制作用を持つこと、その抑制メカニズムの1つとして、NBPI による p300 の HAT 活性の抑制機構が示唆された。