

21O-am01S

大動脈縮窄術を用いた心不全モデルマウスにおいて、クルクミン類似体 Y030 はクルクミンよりも低用量で心保護作用を示した

○清水 果奈^{1,2}, 船本 雅文^{1,2}, 砂川 陽一^{1,2,3}, 刀坂 泰史^{1,2,3}, 宮崎 雄輔^{1,2,3}, 源平 麻衣¹, 清水 聡史¹, Sari NURMILA¹, 柴田 浩行⁴, 和田 啓道², 長谷川 浩二^{1,2}, 森本 達也^{1,2,3} (静岡県大院薬,² 京都医療センター,³ 静岡県立総合病院,⁴ 秋田大院医)

【目的】我々は天然物クルクミン (CUR, (1E,6E)-1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione) が p300 のヒストンアセチル化酵素 (HAT) を阻害することで心不全の進展を抑制することを見出した。本研究では CUR より高い抗がん作用を持つ CUR 類似体 GO-Y030 (1,5-bis-(3,5-bismethoxymethoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one) に着目し、心不全治療効果について CUR との比較検討を行った。

【方法&結果】*in vitro* HAT アッセイの結果、p300-HAT に対する CUR の IC₅₀ は 9.4 μM であり、GO-Y030 の IC₅₀ は 1.1 μM であった。また、GO-Y030 の p300-HAT 阻害作用の増強には GO-Y030 が有する芳香環 3,5 位のアルコキシル基が重要であることが判明した。初代培養心筋細胞において、1 μM の GO-Y030 は PE 刺激によって増加するヒストン H3K9 や GATA4 のアセチル化、肥大反応因子である ANF や BNP の mRNA 量、心筋細胞面積を、10 μM の CUR と同程度に抑制した。最後に C57BL/6j マウスに大動脈縮窄術 (TAC) を行い、溶媒 (1%アカシアガム)、CUR (1, 50 mg/kg)、GO-Y030 (0.1, 0.5 mg/kg) の 5 群にランダムに振り分け、6 週間の連続経口投与を行った。TAC6 週間後の心臓超音波検査の結果、0.5 mg/kg の GO-Y030 は TAC による左室後壁の肥厚や左室内径短縮率の低下を 50 mg/kg の CUR と同程度に改善した。また、TAC によって増加した心体重比、心筋細胞径、血管周囲の線維化、ANF、BNP の mRNA 量及びヒストン H3K9 のアセチル化に対し、0.5 mg/kg の GO-Y030 は 50 mg/kg の CUR と同程度に抑制した。

【考察】GO-Y030 は CUR よりも効果的な新規心不全治療薬となりうることが示唆された。今後は、動物やヒトを対象とした薬物動態学的及び安全性についての検討を行うことで、GO-Y030 を新規心不全治療薬として応用できることが期待される。