

210-am02S

糖尿病治療薬メトホルミンは p300-HAT 活性を阻害することで心筋細胞肥大を抑制した

○清水 圭貴¹, 片山 歩美¹, 砂川 陽一^{1,2,3}, 源平 麻衣¹, 船本 雅文^{1,2}, 清水 果奈^{1,2}, 清水 聡史¹, Sari NURMILA¹, 宮崎 雄輔^{1,2,3}, 刀坂 泰史^{1,2,3}, 和田 啓道², 長谷川 浩二^{1,2}, 森本 達也^{1,2,3} (1静岡県大薬, 2京都医療セ, 3静岡県立総合病院)

【目的】心疾患は日本人の主な死因の一つであり、心疾患は最終的に心不全へと進行する。当研究室では、p300-Histone Acetyltransferase (HAT)活性は、心肥大の進行や心不全の発症において重要な役割を果たし、さらに、p300-HAT を阻害するクルクミンが、心不全治療薬となりうることを見出しさらなる検討を行っている。しかし、コスト増加や臨床試験のハードルが高くなることに伴い新薬の開発が難しくなっている。そこで注目される方法として Drug repositioning がある。今回培養心筋細胞を用いて既知薬のスクリーニングを行ったところ、II型糖尿病治療薬である Metformin (Met)が新たに HAT 阻害作用を有する可能性が見出された。本研究の目的は、培養心筋細胞を用いて Met による心肥大を抑制するか解明を行った。

【方法と結果】*in vitro* HAT assay を行い Met が p300-HAT 活性を抑制するか検討した。この結果 Met は p300-HAT 活性を抑制することが分かった。続いて、ラット初代培養心筋細胞に Met 処理や、Phenylephrine (PE) 刺激を行い、心筋細胞肥大を誘導したのち、心筋細胞肥大の指標となるヒストン H3K9 のアセチル化評価、免疫染色による心筋細胞面積測定、qPCR による肥大反応遺伝子の発現量の検討を行った。Met 処理は PE 刺激により増加したヒストン H3K9 アセチル化や細胞面積の肥大、肥大反応遺伝子の増加を有意に抑制した。最後に p300 を過剰発現させた初代培養心筋細胞に対して Met 処理を行い、免疫染色により細胞面積を測定した。p300 過剰発現により増加した心筋細胞面積も、Met 処理によって肥大抑制された。

【考察】本研究により Met は p300-HAT 活性を抑制し、それによって心筋細胞肥大反応を抑制することが分かった。今後さらなる詳細なメカニズムの検討を行うことで、Met が新たな心不全治療薬となることが期待される。