

# 21O-am06S

EPA および DHA は p300-HAT 活性を直接阻害することで心筋梗塞後の心不全の進展を同様に抑制した

○片山 歩実<sup>1</sup>, 砂川 陽一<sup>1,2,3</sup>, 船本 雅文<sup>1,2</sup>, 清水 果奈<sup>1,2</sup>, 源平 麻衣<sup>1</sup>, 衣斐 遥<sup>1</sup>, 清水 圭貴<sup>1</sup>, Sari NURMILA<sup>1</sup>, 清水 聡史<sup>1</sup>, 宮崎 雄輔<sup>1,2,3</sup>, 刀坂 泰史<sup>1,2,3</sup>, 和田 啓道<sup>2</sup>, 長谷川 浩二<sup>1,2</sup>, 森本 達也<sup>1,2,3</sup> ( <sup>1</sup>静岡県大葉, <sup>2</sup>京都医療セン, <sup>3</sup>静岡県立総合病院)

【目的】虚血性心疾患や高血圧性心疾患をはじめとするあらゆる心疾患は最終的に心不全へと至る。この過程において個々の心筋細胞は肥大するため、これを抑制することが心不全の予防・治療へ繋がる。魚油に豊富な EPA, DHA は冠動脈疾患保護作用を示すことが臨床試験などにより明らかとなっている。しかし、心不全に対する EPA, DHA の直接的な作用は明らかでない。そこで本研究では、EPA, DHA の心不全に対する効果を心筋梗塞ラットモデルを用いて比較検討した。

【方法・結果】ラット初代培養心筋細胞に EPA または DHA を処理後、フェニレフリン (PE) で刺激を行った。PE 刺激によって亢進した心筋細胞面積、心肥大反応遺伝子の転写活性、ヒストン H3K9 のアセチル化は EPA, DHA により抑制された。また、*in vitro* histone acetyltransferase (HAT) assay の結果、EPA, DHA は p300 の HAT 活性を直接阻害していることが明らかとなった。さらに、培養心筋細胞内に p300 を過剰発現させたところ、増加した心筋細胞面積、心肥大マーカーの mRNA 量、ヒストン H3K9 のアセチル化は EPA, DHA により有意に抑制された。また、ラットに心筋梗塞 (MI) 手術を施し、術後 1 週にて収縮力の指標である左室内径短縮率 (FS) が 40%以下のラットをランダムに群分けし、Vehicle、EPA および DHA (1 g/kg) を 6 週間連日経口投与した。心臓超音波検査の結果、EPA, DHA 投与群では MI 手術による FS の低下および心肥大を有意に、そして同程度に改善した。

【考察】以上から、EPA, DHA は p300 の HAT 活性を直接阻害することで、心筋細胞の肥大や心筋梗塞後の心機能の低下を改善することが明らかとなった。今後さらに詳細な検討を進めることで、EPA, DHA が心不全治療薬・予防薬として用いられることが期待される。