

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	ドキシソルピシン心筋症発症に関わる p300 の蛋白分解制御機構の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	森本 達也
	研究分担者	薬学部・講師	刀坂 泰史	薬学研究院・博士3年	清水 聡史
		薬学部・講師	砂川 陽一	薬学研究院・博士2年	清水 圭貴
		薬学部・助教	宮崎 雄輔	自治医科大学・博士後研究員	Nurmila Sari
		薬学部・研究補助員	船本 雅文	国立病院機構京都医療センター・部長	長谷川 浩二
		薬学研究院・博士4年	清水 果奈	米国ハーバード大学医学部・教授	Steven P. Gygi
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	森本 達也

講演題目	ドキシソルピシン心筋症発症に関わる p300 の蛋白分解制御機構の解明
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>我々は、成人心筋細胞における遺伝子発現調節において、p300-GATA経路が中心的な役割を果たしていることを世界で初めて見出した (<i>J Biol Chem.</i> 2004;279(36):37640-50, <i>Mol Cell Biol.</i>2003;23:3593-606, <i>J Biol Chem.</i>1999 :274: 34096-102)。一方、心不全の発症・進展に心筋細胞のアポトーシスが重要な役割を果たしている。心筋細胞において、p300が抗アポトーシス蛋白であるbcl-2の発現制御に関与することを見出した (<i>Circ Res.</i> 2004;94(11):1492-9.)。抗ガン剤ドキシソルピシンをマウスに投与すると心筋細胞はアポトーシスを生じ、心不全を呈するが、その過程で心筋p300蛋白量の低下を認めた。我々は、外因性のp300を発現させてp300蛋白量の低下を補うと心筋細胞アポトーシスが抑制されることを見出した。 (<i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2004;315(3):733-8)。従って、心筋p300の適当な発現量の維持が正常心機能を保つのに重要であることが示された。このp300の発現量の調節にはユビキチン化による分解が関与することを明らかにしてきたが (<i>Circ J.</i> 2008;72(9):1506-11.)、その詳細なメカニズムに関しては不明のままである。</p> <p>そこで本研究の目的は、<u>1) ドキシソルピシン心筋症発症の心筋細胞内で、p300 がどのようなタンパク質とコンプレックスを形成しているのかを解明し、2) p300 の分解制御を標的とした、心不全発症の抑制方法を確立することである。</u></p> <p><u>(1) 心筋 p300 コンプレックスの精製及び同定</u></p> <p>心不全発症における p300 の機能的コンプレックス精製を目的として、FLAG-HA タグのついた p300 を心臓に過剰発現するトランスジェニックマウスを作成した。このマウスの心臓から抽出したタンパク質を用いて p300 複合体を精製し、553 個の p300 結合タンパク質を同定した。なかでも、メチル化酵素活性を持つ p300BP1 に着目した。</p> <p><u>(2) p300BP1 のノックダウンと過剰発現による心筋細胞肥大および抗アポトーシスに対する効果の検討</u></p> <p>同定された蛋白についてその機能抑制を目的として、ラット胎児培養心筋細胞に p300BP1 の siRNA を発現させてノックダウンしたところ、フェニレフリン刺激による肥大反応が消失した。反対に p300BP1 を過剰発現させると心筋細胞肥大がみられた。</p> <p>以上から p300BP1 をターゲットとした 新しい心不全治療の可能性が示唆された。</p>