

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	静岡特産のマグロ・カツオ含有機能性成分アンセリンの心不全に対する効果検討				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 分子病態学分野・講師	氏名	砂川 陽一
	研究分担者	所属・職名	薬学部 分子病態学分野・教授	氏名	森本 達也
		所属・職名	薬学部 分子病態学分野・講師	氏名	刀坂 泰史
		所属・職名	東海大学 海洋学部・准教授	氏名	浅川 倫宏
		所属・職名	焼津水産工業株式会社	氏名	上野 友哉
		所属・職名	開発センター長	氏名	久保村 大樹
		所属・職名	京都医療センター 展開医療研究部・部長	氏名	長谷川 浩二
	発表者	所属・職名	薬学部 分子病態学分野・講師	氏名	砂川 陽一

講演題目	イミダゾールペプチドであるアンセリンは p300-HAT 活性阻害を介して心筋細胞肥大を抑制した
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>心筋細胞肥大が心不全発症のリスクファクターの一つであることから、これを制御することが新たな心不全治療戦略となり得る可能性がある。当研究室ではヒストンアセチル化酵素活性を有する核内転写コアクチベーターp300 が心筋細胞肥大や心不全発症に重要な役割を果たしていること、ウコン由来天然成分であるクルクミンが p300-HAT 活性を抑制することで心不全発症を抑制することをこれまでに報告してきた。このことから、心筋細胞肥大や p300-HAT 活性が新たな心不全治療の標的となることが示唆された。</p> <p>我々は天然由来化合物のライブラリーを用いて、心筋細胞肥大を指標にスクリーニングを行い、アンセリンに着目した。アンセリンやカルノシンはβアラニンとヒスチジンからなるイミダゾールペプチドであり、静岡特産のマグロやカツオに多く含まれている。抗疲労活性、尿酸値低減作用、血糖降下作用など、その健康長寿に寄与する有用な生理活性を有する機能性成分である。本研究の目的は、アンセリン・カルノシンやその構成アミノ酸であるβアラニン、ヒスチジン、1メチルヒスチジンの心筋細胞肥大に対する直接的な効果及びその作用メカニズムを検討することである。</p> <p>ラット初代培養心筋細胞にアンセリンを処理後、フェニレフリン (PE) で刺激し心筋細胞肥大を誘導、48時間培養した。α-actinin 抗体を用いた蛍光免疫染色の結果、PE 刺激によって亢進した心筋細胞面積をアンセリンは 10 mM で有意に抑制した。また、アンセリンは心肥大反応遺伝子である ANF, BNP の転写活性、ヒストン H3K9 のアセチル化を有意に抑制した。一方、カルノシン、βアラニン、ヒスチジン、1メチルヒスチジンにはこれら抑制作用は認められなかった。次に <i>in vitro</i> p300-HAT assay を行ったところ、アンセリンが直接 p300-HAT 活性を阻害し、その IC50 は 1.9 mM であることが判明した。</p> <p>以上から、アンセリンは心筋細胞核内に存在する p300 の HAT 活性を阻害することで、心筋細胞肥大を抑制することが示唆された。アンセリンはβアラニンと1メチルヒスチジンがペプチド結合していること、カルノシンとの差異はイミダゾール環の1位のN基のメチル化修飾の有無であることから、アンセリンの p300-HAT 阻害作用には、イミダゾール環1位のN基のメチル化とペプチド結合が重要であることが考えられる。今後、さらなる検討を進めることでアンセリンが新規心不全予防薬・治療薬に繋がることが期待される。</p>