

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

研究テーマ	心筋梗塞後の心不全の進展における不飽和脂肪酸 EPA・DHA の効果検討				
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	薬学部分子病態学分野・助教	氏名	浜辺 俊英
		所属・職名	備前化成 油脂事業本部 油脂開発部	氏名	三澤 嘉久
		所属・職名	関西大学化学生命工学部・准教授	氏名	細見 亮太
		所属・職名	NHO 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
不飽和脂肪酸 EPA・DHA は p300-HAT 阻害を介して心筋梗塞後の心不全の進展を抑制した
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>心不全は生命予後が極めて悪く、そのため、発症を予防する取り組みが極めて重要である。そのため、心不全発症を防ぐ機能性成分を含む食品の活用が望まれている。我々は転写コアクチベーターである p300 のヒストンアセチル化酵素 (Histone acetyltransferase: HAT) 活性が左室肥大・心不全発症と進展に重要な役割を担っていること、p300-HAT 活性の制御が心不全治療の標的となりうることを報告してきた。今回、天然由来化合物ライブラリーを用いて p300-HAT 活性阻害作用を有する化合物のスクリーニングを行い、ω-3 系多価不飽和脂肪酸である EPA と DHA を見出した。EPA や DHA の心血管疾患保護作用は既に知られているが、心筋細胞に対する EPA および DHA の直接的な作用は不明である。本研究では、EPA と DHA が p300 を介した心筋細胞肥大を抑制するのか、心筋梗塞後の心不全進行を抑制するのかなどを比較検討した。</p> <p><i>In vitro</i> p300-HAT assay の結果、EPA と DHA は Acetyl-CoA に拮抗して p300-HAT 活性を直接阻害していた。心筋細胞において、フェニレフリン刺激や p300 過剰発現により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 のアセチル化を EPA と DHA はともに有意に抑制した。SD ラットに心筋梗塞 (MI) 手術を施し、術後 1 週間に Vehicle、EPA (1 g/kg)、DHA (1 g/kg) に群分けし、6 週間連日経口投与した。その結果、EPA 群、DHA 群はともに MI により低下した FS や拡張した左室内腔、MI により増加した個々の心筋細胞肥大、血管周囲の線維化、心肥大反応・線維化マーカー遺伝子の転写、ヒストン H3K9 のアセチル化を有意に抑制した。DHA 群は血漿 DHA 量のみ高値であったのに対し、EPA 群では血漿 EPA・DHA 量がともに高値であった。心筋組織では MI 群で心筋 DHA 量の有意な減少がみられた。また、心筋 DHA 量は MI 群と比較して DHA 群、EPA 群で有意に高値であったのに対し、心筋 EPA 量はどの群も有意な変化が見られなかった。</p> <p>以上より、EPA と DHA は p300 の HAT 活性を直接阻害することで心筋細胞肥大および心筋梗塞後心不全の増悪を抑制することが見出した。また、EPA の <i>in vivo</i> での効果には DHA への変換や EPA の代謝産物の寄与が大きい可能性が示された。EPA・DHA ともに心不全進行抑制作用を有することから、EPA・DHA の臨床的での活用が期待される。</p>