

氏 名	みやもと しょういち 宮 本 昌 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2956 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling following myocardial infarction in adult mice <i>in vivo</i> (マウスにおいて p300 のヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性は心筋梗塞後左室リモデリングの進行に重要である)
論文調査委員	(主 査) 教 授 和 田 洋 巳 教 授 野 間 昭 典 教 授 米 田 正 始

論 文 内 容 の 要 旨

心不全は種々の心疾患の共通最終像であり、この問題解決は臨床的に極めて重要である。心筋梗塞後左室拡大及び左室収縮機能低下(左室リモデリング)では個々の生存した心筋細胞の肥大がみられ、このプロセスを経て心不全へと到る。生体において心筋梗塞のようなストレスが心臓に加わると様々な神経・体液性因子が作動し、心不全の発症並びに悪化に関与するという事実に基づき心不全治療として β -交感神経遮断薬やアンギオテンシン拮抗薬が用いられる。しかしながら自ずとその効果には限界があり、心不全の予後は依然として不良である。様々な液性因子刺激は種々の細胞質内情報伝達を経て最終的に心筋細胞核に到達し核内において何らかの転写調節因子が活性化されることにより、心筋細胞はその遺伝子発現パターンを変化させる。心不全のより根本的治療を確立するためには、情報伝達の最終到達点である核において共通経路を見出す必要がある。心不全発症の核内情報伝達において p300/GATA-4 経路が中心的役割を果たしていると以前我々は報告してきた。

p300 は内因性ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)の一つであり、GATA-4 や MEF-2 のような肥大応答転写因子のコアクチベーターとして作用する。心筋細胞において p300 の HAT 活性は肥大により誘導されるアセチル化と GATA-4 の DNA 結合に不可欠である。しかしながら、*in vivo* における心筋梗塞後左室リモデリングにおける p300 の HAT 活性の作用は不明である。この問題解決のため、我々は心臓特異的に intact p300 あるいは mutant p300 を過剰発現した2種類のトランスジェニックマウス(TG)を作成した。この mutant は p300 の HAT ドメインの2つのアミノ酸の点変異により、ほぼ HAT 活性が消失しており、GATA-4 依存性の転写活性を活性化出来ない。この2種のトランスジェニックマウスとそれぞれに対応する野生型マウス(WT)に開胸による左前下行枝結紮術もしくはシャム手術を施行した。5週間後に心臓超音波及び心臓カテーテル検査を施行したところ、intact p300 TG では WT に比較して有意に左室リモデリングの進行が認められた。対照的に mutant p300 TG では WT と同程度の左室リモデリングしか見られなかった。これらのマウス3群間で梗塞サイズに差は見られなかった。WT では p300 は心筋梗塞後に発現が増強した。次に GATA-4 のアセチル化は WT や mutant p300 TG では心筋梗塞後わずかに増強したにすぎないが、intact p300 TG ではシャムでも心筋梗塞群でもはっきりと増強していた。また、GATA-4 の DNA 結合能は心筋梗塞後増強した。しかも心筋梗塞群では intact p300 TG で WT や mutant p300 TG に比べ有意に GATA-4 の DNA 結合能が増強した。さらに p300/GATA-4 経路の下流のターゲットの左室エンドセリン濃度の心筋梗塞に伴う増加は mutant p300 TG に比べ intact p300 TG で著明に認められた。以上より p300 の心臓特異的過剰発現はマウス心筋梗塞後左室リモデリングを促進するが、これには p300 の HAT 活性が重要であることが示唆された。それにより、p300 は個々の心筋細胞肥大を促進することにより心筋梗塞後リモデリングを増強するのである。

このように無数の細胞外液性因子を標的とするよりも、細胞内情報伝達の最終共通経路の一つである p300 の HAT 活性

を標的とした、より根本的な治療を目指す薬物療法の確立が期待される。

論文審査の結果の要旨

p300 は内因性ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) の一つであり、GATA-4 のような肥大応答転写因子のコアクチベーターとして作用する。心筋細胞で p300 の HAT 活性は肥大により誘導されるアセチル化と GATA-4 の DNA 結合に不可欠であるが、in vivo における心筋梗塞後左室リモデリングにおける p300 の同作用は不明である。このため、申請者は心臓特異的に intact p300 あるいは mutant p300 を過剰発現した 2 種類のトランスジェニックマウス (TG) を作成した。この mutant は p300 の HAT ドメインの 2 つのアミノ酸の点変異により、ほぼ HAT 活性が消失しており、GATA-4 依存性の転写活性を活性化出来ない。この 2 種の TG とそれぞれに対応する野生型マウス (WT) に開胸による左前下行枝結紮術もしくはシャム手術を施行した。5 週後に心機能を評価したところ、intact p300 TG では WT に比べ有意に左室リモデリングの進行が認められたが、mutant p300 TG では WT と同程度のリモデリングしか見られなかった。以上より p300 の心臓特異的過剰発現はマウス心筋梗塞後左室リモデリングを促進するが、p300 の HAT 活性が重要と思われた。

以上の研究は細胞内情報伝達の最終共通経路の一つである p300 の HAT 活性を標的とした、根本的な治療を目指す薬物療法の確立に寄与することが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成18年1月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。