

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	静岡県立大学・薬学部・分子病態学分野
氏 名	刀坂 泰史
研究テーマ	心臓線維化におけるアルギニンメチル化酵素 PRMT5 の機能解析

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

[研究目的]

心臓リモデリング時、心臓線維芽細胞で様々な遺伝子発現が変化し、活性化さらに筋線維芽細胞へ分化する。その転写制御には、転写因子を中心に、メチル化やアセチル化といったエピジェネティックな機構が寄与している。申請者は、これまでにアルギニンメチル化酵素 PRMT5 を介した遺伝子発現制御機構に着目してきた。PRMT5 の心臓線維芽細胞における機能と線維化制御メカニズムは不明である。そこで本研究では「慢性心不全時の線維化におけるアルギニンメチル化酵素 PRMT5 の機能とその作用メカニズム」を明らかにすることを目的とする。

[研究手法]

これまでの研究成果より、申請者は「PRMT5 はヒストンのアルギニンメチル化反応を介して、心臓線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を制御している」と考えた。上記仮説を検証するため、本申請研究では遺伝子改変マウス、培養細胞、特異的阻害剤を用いて下記 3 点を検討した。

- (1) 線維芽細胞特異的 KO マウスを用いた心不全における PRMT5 の機能解析
- (2) PRMT5 による線維化制御メカニズムの解析
- (3) 慢性心不全モデルに対する PRMT5 特異的阻害剤の薬理効果

[研究成果]

本研究結果を総括する（図 1）。

- ・ 線維芽細胞 PRMT5 は心臓線維化に必須の機能的分子であり、心不全発症に寄与している
- ・ PRMT5 は Smad3 と結合し、ヒストン修飾クロストークを介して、線維化遺伝子発現を制御している
- ・ PRMT5 阻害剤投与により圧負荷応答性心不全が改善した

上記より、「PRMT5 はヒストンアルギニンメチル化反応、さらに MLL1/WDR5 によるリジンメチル化を介して、心臓線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を制御することで、心不全を促進する」ことを明らかとした。

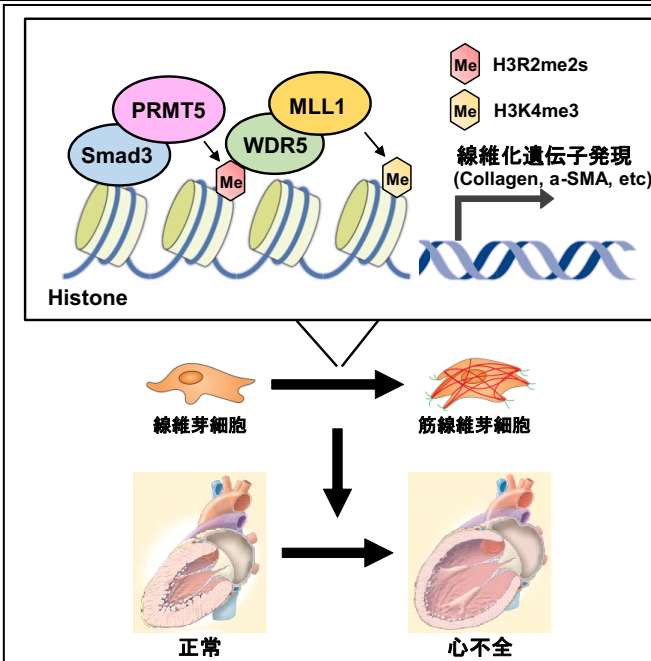


図 1. 本研究成果概要

PRMT5 はヒストンアルギニンメチル化反応、さらに MLL1/WDR5 によるリジンメチル化を介して、心臓線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を制御することで、心不全を促進する

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020 年	第 20 回抗加齢医学会総会、研究奨励賞受賞講演、インドネシア伝統薬 Jamu 機能性成分の心臓アンチエイジング効果の解析
2	2020 年	日本薬学会第 140 回年会、刀坂泰史、アルギニンメチル化酵素 PRMT5 を介した心臓線維化制御機構の解析
3	2018 年	第 28 回日本循環薬理学会、刀坂泰史、圧負荷応答性心不全に対する PRMT5 選択的阻害剤 EPZ015666 の薬理作用の検討
4	2018 年	AHA Scientific Session 2018、Yasufumi Katanasaka、Cacao Bean Polyphenols Inhibit Cardiac Hypertrophy and Dysfunction in Pressure Overload-Induced Heart Failure Model
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Phytomedicine
2	投稿中	HEART
3		
4		