

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08121

研究課題名(和文) 心筋細胞核内情報伝達機構を標的とした新規心不全療法開発のための創薬展開医療研究

研究課題名(英文) Translational research for the development of novel heart failure therapy that targets signaling pathway in cardiac myocytes

研究代表者

長谷川 浩二 (Hasegawa, Koji)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・展開医療研究部・研究部長

研究者番号：50283594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心不全発症における心筋細胞核内情報伝達機構の解明において申請者らは先駆的役割を果たし、心筋細胞核を標的とした新規心不全治療法の開発を進めてきた。また、ヒストンアセチル化酵素阻害活性を有するクルクミンの活性増強を目的とした研究を行ってきた。今回、動物モデルにおいて心肥大から心不全期にヒストンのアセチル化ドメイン部位が変化することを見出した。また低濃度にて心筋細胞ヒストンアセチル化を抑制する化合物を見出した。これらの研究成果は、これまでの知見をさらに発展させ、細胞内情報伝達の最終共通経路を標的とした、心不全のより有用性・安全性が高い根本的な薬物療法の確立のために極めて重要な知見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧による圧負荷、心筋梗塞による細胞死などのストレスが心臓に加わると、そのシグナルは様々な神経・体液性因子に変換される。これらが心不全の発症ならびに増悪に関与しており、 β -交感神経遮断薬やアンジオテンシン拮抗薬が心不全の治療の基本として確立されたが、その後の薬物療法には著明な進展が見られてない。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を標的とした、より根本的な心不全発症・増悪抑制の薬物療法の確立が、21世紀の高齢化社会において是非必要である。

研究成果の概要(英文)：We have playing a pioneering role in elucidating signal transduction mechanisms in cardiomyocyte nuclei in the development of heart failure, aiming at establishing novel heart failure therapy targeting cardiomyocyte nuclei. In addition, we have conducted research in order to enhance the activity of curcumin, which possesses histone acetylation enzyme inhibitory activity. In an animal model, we found that the acetylation domain site of histone changed from cardiac hypertrophy to heart failure stage. We also found a compound that suppresses histone acetylation activity in cardiac myocytes at low concentrations. These findings are very important for the establishment of fundamental heart failure pharmacotherapy that targets the final common pathway of intracellular signal transduction.

研究分野：循環器内科、薬物療法学、予防医学

キーワード：心筋細胞 情報伝達 薬物療法 転写調節因子 心不全

1. 研究開始当初の背景

21世紀の高齢化社会の到来とともに、これからますます増加する高血圧性心疾患および虚血性心疾患による心不全に対し、その発症を抑制すると同時に、心不全に対する新たな治療法を確立することは、社会的・医療経済的急務である。申請者はこの20年間、心不全の根本的治療法開発のため心筋細胞肥大における核内情報伝達機構の解明を精力的に行ってきた。そして、ヒストンアセチル化酵素(HAT)活性を持つ転写調節因子p300がGATA4因子をアセチル化し(*Mol Cell Biol* 2003)、心筋梗塞後のリモデリング増悪させることを明らかにした(*Circulation* 2006)。さらに、天然物ウコンの主成分でp300のHAT活性を特異的に抑制するクルクミンが、心筋GATA4のアセチル化を抑制することにより心不全の増悪を抑制することを、高血圧心疾患及び梗塞後心不全の2つの動物モデルで確認した(*J Clin Invest* 2008)。こうして心筋細胞核の過剰なアセチル化が病的な心筋細胞肥大から心不全発症に重要であることが国際的に認識されてきた(*Circ J* 2010)。心筋核内においてp300/GATA4は巨大なコンプレックスを形成していると推測されるが、このコンプレックスは心不全シグナルによって、時間的、空間的に変化し、さまざまなクロマチン修飾因子がリクルートされることにより転写の活性・不活化を制御していると考えられる。これまで静岡県立大学 森本達也教授と協力し、成体不全心におけるp300複合体を解析し、病態プロテオミクスによるp300結合タンパク質の機能解析を行い、新規p300結合分子として、Cyclin-dependent kinase-9(*J Biol Chem* 2010)、Activated Protein Kinase C1(*BBA* 2016)を同定してきた。

2. 研究の目的

ヒストンアセチル化酵素活性を有するp300はヒストンのテールドメイン(H3K9)だけでなく球状ドメイン(H3K122)もアセチル化する。今回、高血圧性心疾患の肥大から収縮不全への進展において、ヒストンのアセチル化修飾部位の変化を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

高血圧性心不全モデルである食塩感受性ダールラットは、高食塩負荷により収縮能の保たれた肥大期から収縮不全へと移行する。対照として食塩抵抗性ダールラットを用いて、*in vivo* ChIP assayを行い、心房性利尿因子(ANF)、Bタイプ利尿ペプチド(BNP)、 α -ミオシン重鎖(α -MHC)などの肥大反応因子プロモーターにおけるヒストンのアセチル化を検討した。さらに免疫沈降-WBにより、クロマチンリモデリング因子 Brahma-related gene 1 (BRG1) と p300 との結合を検討した。

4. 研究成果

高血圧性心不全モデルのダールラット肥大反応因子プロモーターにおいて、ヒストンのテールドメイン(H3K9)のアセチル化は肥大期に、球状ドメイン(H3K122)のアセチル化は収

縮不全期に有意に増加した。さらに免疫沈降-WB の結果、収縮不全期にクロマチンリモデリング因子の BRG1 と p300 との結合が有意に増加した。本研究では、ヒストンのアセチル化修飾部位の違いに着目し、高血圧性心疾患の進展におけるエピジェネティックな転写制御機構について検討し、肥大期から収縮不全期に p300/BRG1 の複合体形成により球状ドメイン (H3K122) のアセチル化が増加することが示唆された (*Int J Mol Sci* 2021)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Funamoto Masafumi, Shimizu Kana, Sunagawa Yoichi, Katanasaka Yasufumi, Miyazaki Yusuke, Kakeya Hideaki, Yamakage Hajime, Satoh-Asahara Noriko, Wada Hiromichi, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 2019
2. 論文標題 Effects of Highly Absorbable Curcumin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/8208237	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Kana, Funamoto Masafumi, Sunagawa Yoichi, Shimizu Satoshi, Katanasaka Yasufumi, Miyazaki Yusuke, Wada Hiromichi, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Anti-inflammatory Action of Curcumin and Its Use in the Treatment of Lifestyle-related Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Cardiology Review	6. 最初と最後の頁 117~122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15420/ecr.2019.17.2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Kana, Sunagawa Yoichi, Funamoto Masafumi, Wakabayashi Hiroki, Genpei Mai, Miyazaki Yusuke, Katanasaka Yasufumi, Sari Nurmila, Shimizu Satoshi, Katayama Ayumi, Shibata Hiroyuki, Iwabuchi Yoshiharu, Kakeya Hideaki, Wada Hiromichi, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 10
2. 論文標題 The Synthetic Curcumin Analogue GO-Y030 Effectively Suppresses the Development of Pressure Overload-induced Heart Failure in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64207-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sari Nurmila, Katanasaka Yasufumi, Honda Hiroki, Miyazaki Yusuke, Sunagawa Yoichi, Funamoto Masafumi, Shimizu Kana, Shimizu Satoshi, Wada Hiromichi, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 86
2. 論文標題 Cacao Bean Polyphenols Inhibit Cardiac Hypertrophy and Systolic Dysfunction in Pressure Overload-induced Heart Failure Model Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Planta Medica	6. 最初と最後の頁 1304~1312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1191-7970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Funamoto Masafumi, Sunagawa Yoichi, Katanasaka Yasufumi, Shimizu Kana, Miyazaki Yusuke, Sari Nurmila, Shimizu Satoshi, Mori Kiyoshi, Wada Hiromichi, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Histone Acetylation Domains Are Differentially Induced during Development of Heart Failure in Dahl Salt-Sensitive Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1771 ~ 1771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22041771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計21件(うち招待講演 0件/うち国際学会 21件)

1. 発表者名 Kana Shimizu, Masafumi Funamoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Noriyuki Murai, Hiroki Honda, Yoshiki Kawakami, Satoshi Shimizu, Nurmila Sari, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 Sarpogrelate, a Selective Serotonin2aReceptor Antagonist, Suppresses Pressure Overload-induced Cardiac Hypertrophy and Systolic Dysfunction Through Inhibiting Erk1/2/gata4 Pathway
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masafumi Funamoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Kana Shimizu, Yusuke Miyazaki, Nurmila Sari, Satoshi Shimizu, Kiyoshi Mori, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 Epa and Dha Suppressed Myocardial Infarction-induced Systolic Dysfunction by Inhibiting P300 Hat Activity
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masafumi Funamoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Kana Shimizu, Ayaka Ebe, Yuga Sugiyama, Yusuke Miyazaki, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 Epigenetic modifications via histone acetylation by p300 are changed during the transition from cardiac hypertrophy to heart failure
3. 学会等名 ESC Congress 2019 together with World Congress Cardiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Shimizu, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Kana Shimizu, Yusuke Miyazaki, Yasufumi Katanasaka, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 GATA4 acetylation site is important for development cardiomyocyte hypertrophy
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasufumi Katanasaka, Yoichi Sunagawa, Yusuke Miyazaki, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 TBL1 suppresses cardiomyocyte hypertrophy by regulating the interaction between HDAC3 and GATA4
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kana Shimizu, Masafumi Funamoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Satoshi Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 The potent p300-HAT inhibitor GO-Y030 suppresses TAC-induced heart failure in vivo
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masafumi Funamoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Kana Shimizu, Yusuke Miyazaki, Satoshi Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 The interaction of p300 and BRG1 altered the acetylated sites of histone H3 in heart failure
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kana Shimizu, Masafumi Funamoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Satoshi Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2 . 発表標題 The Curcumin Analogue GO-Y030 Effectively Suppresses Cardiac Hypertrophy and Systolic Dysfunction through p300-HAT Inhibition
3 . 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Masafumi Funamoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Kana Shimizu, Yusuke Miyazaki, Satoshi Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2 . 発表標題 Histone H3 globular domain acetylation is promoted by the interaction of p300 with BRG1 during the transition from cardiac hypertrophy to heart failure
3 . 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Satoshi Shimizu, Yoichi Sunagawa, Yusuke Miyazaki, Yasufumi Katanasaka, Masafumi Funamoto, Kana Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2 . 発表標題 Inhibition of GATA4 Dimerization Suppresses Hypertrophic Responses in Cardiomyocytes
3 . 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Toshiyuki Kan, Tomohiro Asakawa, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2 . 発表標題 A Novel Target Molecule of Nobiletin has a Therapeutic Potency for the Development of Chronic Heart Failure in Mice
3 . 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Yoichi Sunagawa, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 Cacao Bean Polyphenols Inhibit Cardiac Hypertrophy and Dysfunction in Pressure Overload-Induced Heart Failure Model
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Miyazaki, Yasufumi Katanasaka, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Hiromichi Wada, Noriko Satoh-Asahara, Akira Shimatsu, Hajime Yamakage, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 Statins reduced atherogenic oxidatively modified low-density lipoprotein complexes: STAT-LVDF study
3. 学会等名 15th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kana Shimizu, Masafumi Funamoto, Katanasaka Yasufumi, Yusuke Miyazaki, Maki Komiyama, Hajime Yamakage, Noriko Satoh-Asahara, Hiromichi Wada, Tatsuya Morimoto, Koji Hasegawa
2. 発表標題 The reduction of serum level of cystatin C after smoking cessation was correlated with the serum levels of MCP-1
3. 学会等名 15th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masafumi Funamoto, Kana Shimizu, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Maki Komiyama, Hajime Yamakage, Noriko Satoh-Asahara, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 Effects of Highly Absorptive Curcumin on Impaired Glucose Tolerance Study
3. 学会等名 15th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Kana Shimizu, Satoshi Shimizu, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Hiromichi Wada, Toshiyuki Kan, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2 . 発表標題 A polymethoxy flavonoid, Nobiletin, Has a therapeutic potency against the development of heart failure through NBP1 activation
3 . 学会等名 ESC Congress 2019 together with World Congress Cardiology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 15.Satoshi Shimizu, Yoichi Sunagawa, Kodai Hara, Asami Hishiki, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Masafumi Funamoto, Nurmila Sari, Kana Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Hiroshi Hashimoto, Tatsuya Morimoto
2 . 発表標題 Inhibition of GATA4 dimerization suppress hypertrophic responses.
3 . 学会等名 ESC Congress 2019 together with World Congress Cardiology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2 . 発表標題 Novel GATA4 Binding Proteins, RbAp48/46, Regulate Cardiomyocyte Hypertrophy dependent on the phosphorylate state of GATA4
3 . 学会等名 ESC Congress 2019 together with World Congress Cardiology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Satoshi Shimizu, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Masafumi Funamoto, Nurmila Sari, Kana Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2 . 発表標題 Su1101 / 1101 - Dimerization of Gata4 Plays a Key Role in Hypertrophic Responses in Cultured Cardiomyocytes
3 . 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Kana Shimizu, Masafumi Funamoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Noriyuki Murai, Hiroki Honda, Satoshi Shimizu, Nurmila Sari, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 The 5-HT _{2A} Receptor Antagonist Sarpogrelate Suppresses Pressure Overload-Induced Development of Heart Failure in Mice
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 Acetylation of Histone H3 Globular Domain is involved in p300/BRG1 Complex during the Development of Heart Failure
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	森本 達也 (Morimoto Tatsuya)		
研究協力者	砂川 陽一 (Sunagawa Yoichi)		
研究協力者	刀坂 泰史 (Katanasaka Yasufumi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	船本 雅文 (Funamoto Masahumi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関