

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08279

研究課題名(和文) 転写複合体活性化機構をターゲットとした新規心不全治療薬の探索

研究課題名(英文) Investigation of novel heart failure therapy targeting transcription complex

研究代表者

森本 達也 (Morimoto, Tatsuya)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：50390779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、天然物化合物ライブラリーや既知薬ライブラリーを用いて、*in vitro*のスクリーニング系で検討したところ、心不全の治療ターゲットであるp300のHAT活性を強力に抑制する化合物を見出した。これら心不全治療薬候補化合物を用いて、新生児ラット培養心筋細胞における肥大抑制効果を指標としたスクリーニングを行い、より心筋特異的で、低濃度で心筋細胞肥大抑制効果を示す、細胞毒性の少ない、化合物を同定した。さらに、心筋梗塞ラットを用いて検討したところ、 ω -3系脂肪酸が心不全の進行を抑制することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は高血圧性心疾患、弁膜症、虚血性心疾患など種々の心疾患の共通最終像であり、この問題を解決することは極めて重要である。現在に薬物治療を用いても心不全の生命予後は悪く、あらたな心不全治療薬の開発が必要である。我々は、 ω -3系脂肪酸が動物モデルの心不全の進行を抑制することを見出した。すでに臨床で用いられる薬物を心不全治療に応用できれば、開発期間や費用も削減できるだけでなく、新たな心不全治療法の開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We examined the *in vitro* screening system using natural product compound libraries and known drug libraries and found compounds that strongly suppress the HAT activity of p300, which is a therapeutic target for heart failure. Next, we performed whether these candidate compounds for the treatment of heart failure could inhibit the cardiomyocyte hypertrophy in cultured neonatal rat cardiomyocytes. We identified some of these compounds that possessed the more strongly and more myocardial-specific hypertrophic inhibitory effect at low concentrations. Furthermore, we found that ω -3 fatty acids suppressed the progression of heart failure in myocardial infarction rat model.

研究分野：循環器学、薬理学、薬物治療学

キーワード：心筋細胞肥大 心不全 p300 エピジェネティック ヒストン ヒストンアセチルトランスフェラーゼ
ドラッグリポジショニング ω -3系脂肪酸

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯

心不全は高血圧性心疾患、弁膜症、虚血性心疾患など種々の心疾患の共通最終像であり、この問題を解決することは極めて重要である。**心不全の治療法開発のために最も必要とされていることは、治療薬のターゲットを解明することである。**高血圧や心筋梗塞などのストレスが心臓に加わると、様々な神経・体液性因子に変換される。これらの液性因子刺激は種々の細胞質内情報伝達経路を経て最終的に心筋細胞核に到達し、核内において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肥大を起し、心不全を発症する。受容体遮断薬やアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬などこれまでの心不全の薬物治療は細胞外の神経・体液性因子を標的としたものであったが、1つ1つの情報伝達経路をブロックするのではなく、**核における共通経路をターゲットする方がより根本的な治療となりうる**と考えた。我々はこれまでに、**心不全発症における心筋細胞核内情報伝達機構の解明と治療の応用を目的として、多くの研究成果をあげてきた。**

(A) p300/GATA4経路の心不全発症における役割

我々は心不全発症において、心筋特異的転写因子GATA4が重要な役割を果たしていること(*J Biol Chem.* 1999;274:12811-8、*J Biol Chem.* 1999;274:34096-102)を見出した。次に我々は内因性ヒストンアセチル化酵素(HAT)活性を有するp300とGATA4の協力(p300/GATA4経路)が心不全発症における遺伝子発現調節に極めて重要であり、p300のHAT活性が心不全治療の重要なターゲットなる可能性を示した(*Mol Cell Biol.* 2003;23:3593-606、*Circulation.* 2006;113:679-690、*J Biol Chem.* 2008;283:9828-35、**国際特許WO2002-005633**)。

(B) p300/GATA4経路が心不全治療ターゲットとなる可能性

最近、健康食品やカレーに用いる香辛料として使用されている天然物ウコンの主成分であるクルクミンがp300の特異的アセチル化阻害作用を持つということが明らかになり(*J Biol Chem.* 2004;279:51163-71)、心不全に対する効果を検討した。我々は、**p300特異的HAT阻害作用を持つクルクミンが心不全の進行を抑制する**ことを高血圧性心疾患ならびに心筋梗塞後の2つの慢性心不全ラットモデルにおいて証明した(*J Clin Invest.* 2008;118:868-78、*J Pharmacol Sci.* 2014;126:329-36)。さらに、クルクミンは心不全の進展・増悪を抑制するのみならず、高血圧から高血圧性心肥大への移行も抑制すること(**欧州循環器学会(ESC)学術集会**にて発表)、クルクミンが心筋梗塞後心不全に対して心不全の標準的治療薬として臨床で広く用いられているACE阻害薬(エナラプリル)に相乗効果のあることを示した(*Circ J.* 2011;75:2151-9)。また新たに、Drug delivery systemを用いて吸収効率の良い経口コロイダルディスパーション型クルクミン(高吸収クルクミン)の作成に成功し(*Biol Pharm Bull.* 2011;34:660-5)、極めて低用量で心筋梗塞後心不全の心機能を改善することを示した(*Biol Pharm Bull.* 2012;35:139-44、**特許第5416472号:2013年**)。さらに、ヒトを対象とした臨床試験で、高吸収クルクミンが左室拡張能を有意に改善する可能性を示した(**米国心臓病学会(ACC)学術集会**にて発表)。

(C) p300/GATA4複合体活性化メカニズムと治療ターゲットの同定

以上のように、**p300のHAT活性抑制が心不全治療のターゲットとなりうる**ことを見出したが、さらに、p300/GATA4複合体の制御メカニズムの全容を解明することにより、新たな治療ターゲットが同定でき、より画期的な薬物治療の開発につながる可能性がある。我々は、GATA4の上流にはCalcineurin-NFATc(*J Biol Chem.* 2001;276:34983-9)及びRho-ROCK(*J Biol Chem.* 2002;277:8618-25)が存在して、GATA4の転写活性を制御しているだけでなく、GATA4の結合因子である**ERKによるGATA4のセリン残基のリン酸化が転写活性を亢進すること**(*J Biol Chem.* 2000;275:13721-6)を見出した。次に、**p300とGATA4の結合が肥大反応に重要**であり(*J Biol Chem.* 1999;274:34096-102)、GATA4の結合因子であるFOG2(*J Biol Chem.* 2004;279:37640-50)やRACK1(*Biochim Biophys Acta.* 2016;1862:1544-57)が、p300とGATA4の結合を阻害することで心肥大反応を制御することも見出した。**GATA4と肥大反応遺伝子のプロモーターの結合能が転写制御に重要である**ことも見出した(*J Biol Chem.* 2000;275:13721-6、*Mol Cell Biol.* 2003;23:3593-606)。最近、**GATA4が2量体を形成することで肥大反応に重要な役割を果たす**ことも見出した(未発表データ)

2. 研究の目的

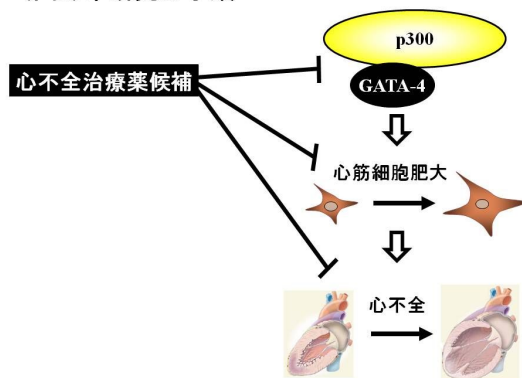
以上の研究結果をもとに、より効率のよい心不全治療薬開発のため、我々は**p300のHAT活性化機構を指標とした薬物スクリーニング系を構築**した。すなわち、我々は、リコンビナントタンパクを用いた*in vitro*でスクリーニングする系を確立した。これらの系を用いて、健康維持に重要な役割を果たしていると考えられる**柑橘類に着目し、柑橘類ライブラリーから、心筋細胞肥大を抑制し、心不全の進展を改善する成分の同定にも成功した。**(**特許第5596317号:2015年**)

そこで本研究の目的は、これら**薬物スクリーニング系を用いて、本学創薬探索センターが保持する化合物ライブラリーから、p300/GATA4経路を直接抑制し、心不全を改善するシーズの探索**

を行うことである。

3. 研究の方法

(図1)本研究の手順



まずは、化合物ライブラリーから、*in vitro* の系で p300/GATA4 経路を抑制する化合物を同定する。次に培養心筋細胞、さらには心不全ラットモデルを用いて、どの候補化合物が心不全治療薬となりうるかを検討する(図1)。

(1) p300/GATA4 経路の活性化を指標とした、化合物ライブラリーから心不全治療薬候補化合物のスクリーニング

我々は内因性ヒストンアセチル化酵素活性を有する p300 により GATA4 がアセチル化されることにより、その DNA 結合能が増加し、転写を亢進するという、p300 と GATA4 の協力 (p300/GATA4 経路) が心不全発症における遺伝子発現調節に極めて重要であり、心不全治療のターゲットとなることを示した。特に、**p300 の HAT 活性** (*Mol Cell Biol.* 2003;23:3593-606、*Circulation.* 2006;113:679-90、*J Biol Chem.* 2008;283: 9828-35、*J Clin Invest.* 2008;118:868-78)、が関与することを見出した。そこで、大腸菌によりリンコンビナントタンパク質を作成し、p300 の HAT 活性を *in vitro* で評価する系を確立した。

化合物ライブラリーの各成分で、上記の系でスクリーニングを行い、**活性を抑制する化合物を同定**する。さらに、容量設定試験にて、より低濃度で、強力に活性を抑制する化合物を同定する。

(2) 培養心筋細胞を用いて、心筋細胞肥大抑制効果を持つ化合物のスクリーニング

新生児ラット初代培養心筋細胞における肥大抑制効果を指標とした化合物ライブラリーのスクリーニング研究を行う。培養心筋細胞にエンドセリンやフェニレフリンなどの心肥大刺激と同時に、(1)で同定した p300/GATA4 経路を阻害する化合物を投与し心筋細胞肥大が抑制されるかどうかを心筋細胞肥大マーカー (β -MHC など)での免疫染色や細胞面積の変化、肥大反応遺伝子プロモーターの転写活性 (ANF、ET-1、 β -MHC など)や蛋白レベルなどで検討する。すでに p300/GATA4 経路を阻害し心不全改善効果を持つことが明らかとなっているクルクミンも投与し、**より心筋細胞特異的で、低濃度で心筋細胞肥大抑制効果を示す、細胞毒性の少ない、化合物を複数同定**する。

これらの化合物による p300 の HAT 活性抑制効果を培養心筋細胞で検討する。また、p300 過剰発現による、肥大反応遺伝子プロモーターの転写活性を抑制するかも検討する。

(3) モデル動物を用いた、心不全治療薬候補化合物による心不全進行抑制効果の検討

上記(2)の培養心筋細胞での実験結果より、細胞毒性が少なく、かつ心筋細胞肥大抑制効果を有する、心不全治療薬候補である化合物 3 - 5 個程度に関して、齧歯類心不全モデルに投与し、心不全抑制効果を *in vivo* で検討する。すなわち、心筋梗塞モデルラットに投与し、心不全の発症抑制が可能かを検討する。

心筋梗塞ラットモデルを用いた効果判定

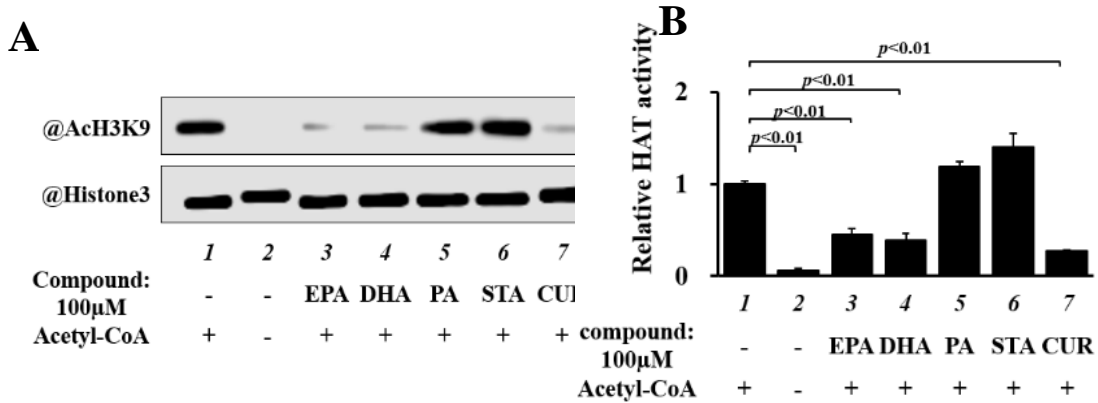
心不全治療薬候補化合物による心不全抑制効果を心筋梗塞のラットモデルを用いて検討する。雌性 SD ラット 8-9 週齢を開胸し、冠動脈左前下枝の近位部を結紮し、心筋梗塞モデルを作成する。術後 1 週間後に心臓超音波検査を行い、収縮能の指標である左室内径短絡率 (FS) が 40% 以下の中等度の心筋梗塞ラットをランダムに群分けし(各群 10 匹)、コントロールおよび心不全治療薬候補化合物を 6 週間連日経口投与する。

以上から、心不全ラットモデルで心不全の進行を抑制する化合物を同定する。

4. 研究成果

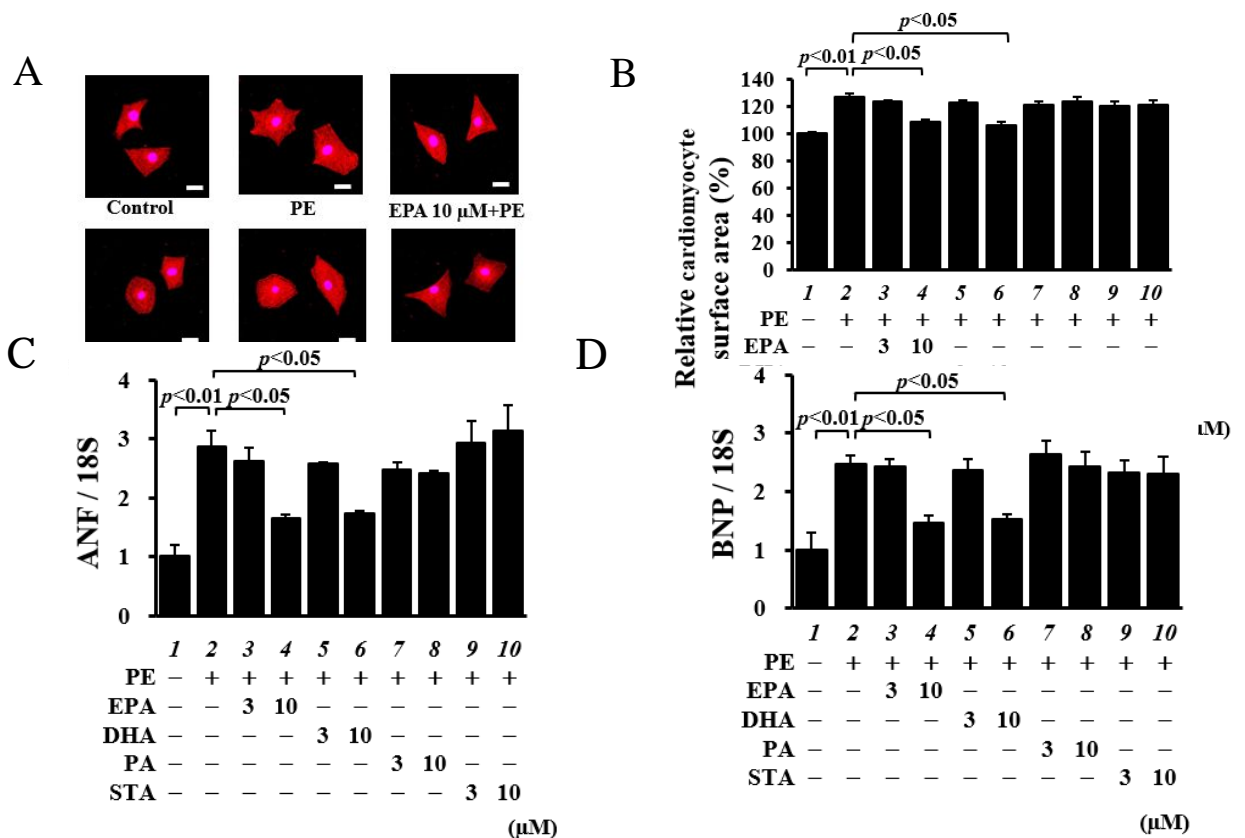
EPA および DHA は *in vitro* において p300 の HAT 活性を直接阻害した

EPA と DHA が p300 の HAT 活性を直接阻害するか *in vitro* にて検討した。リコンビナント p300-HAT (1284-1673) を用いて *in vitro* p300-HAT assay を行い、ウエスタンブロットによりヒストン H3K9 のアセチル化を評価した。その結果、EPA と DHA はいずれも p300 の HAT 活性を直接阻害した (Figure 1)。クルクミンの IC₅₀ は 9.4 μM と報告されているのに対して、EPA の IC₅₀ は 37.8 μM であり、DHA では 30.6 μM であった。



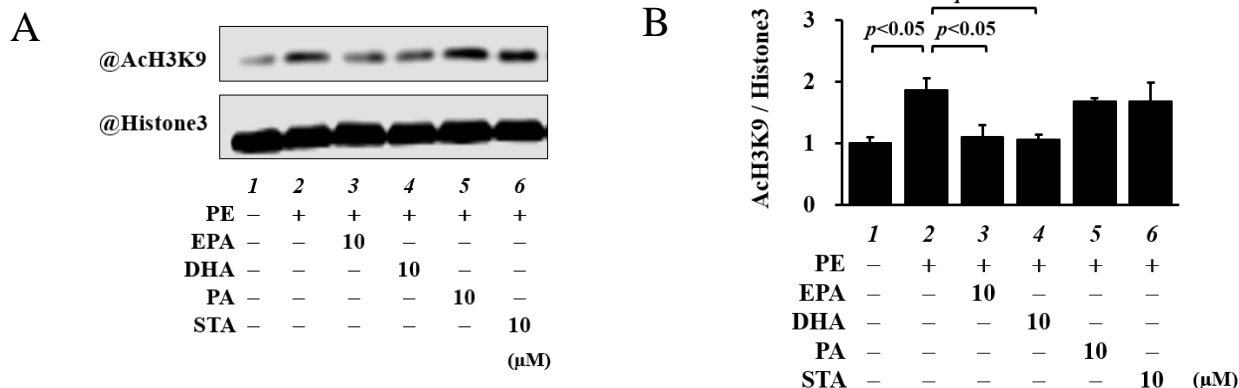
EPA 及び DHA はフェニレフリン誘導性の心筋細胞肥大を有意に抑制した

EPA と DHA が心筋細胞肥大抑制作用を有するか検討を行った。初代培養心筋細胞に EPA、DHA、PA、STA を終濃度が共に 3, 10 μM となるように処理し、PE 刺激後、48 時間培養した。その後、心筋細胞マーカーである anti-β-MHC antibody で免疫染色を施し、心筋細胞の面積を測定した。EPA と DHA を終濃度 3, 10 μM で処理し、肥大刺激を加えると 10 μM 処理において、心筋細胞の面積はコントロールとほぼ同程度であったため、使用した濃度を 3, 10 μM と設定した。その結果、EPA および DHA で処理したものでは 10 μM で心筋細胞の肥大を抑制した (Figure 2A, B)。また、48 時間の培養後、mRNA を抽出し、定量的リアルタイム PCR 法により ANF と BNP の転写活性を測定した。その結果、PE 刺激により ANF と BNP の mRNA レベルはともに上昇したが、10 μM EPA および 10 μM DHA を処理することで心肥大マーカー遺伝子の mRNA レベルは抑制された (Figure 2C, D)。



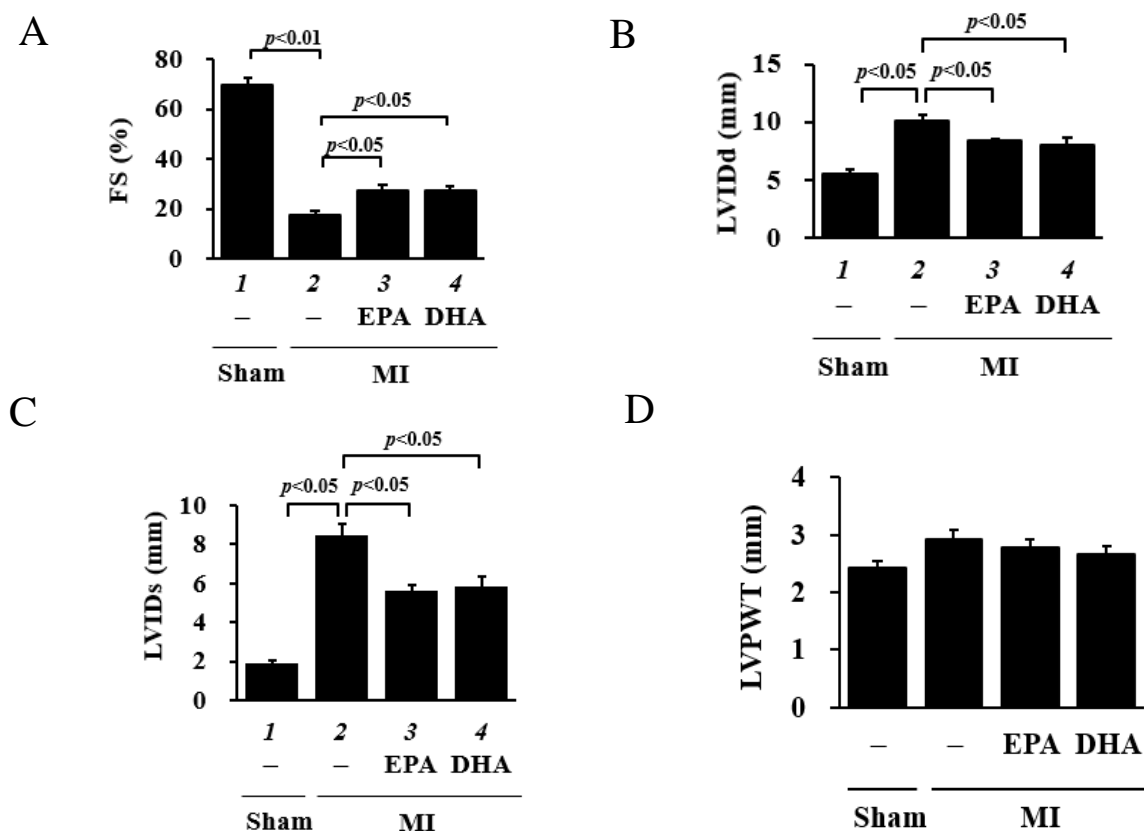
EPA 及び DHA は心筋細胞内でヒストン H3K9 のアセチル化を抑制した

心臓肥大刺激により増加するヒストン H3K9 のアセチル化に EPA と DHA が関与しているか検討を行った。初代培養心筋細胞に EPA, DHA, PA, STA を終濃度が 10 μM となるように処理し、PE 刺激後、48 時間培養した。心筋細胞を酸抽出することでヒストン画分を回収し、WB を行った。その結果、10 μM EPA と 10 μM DHA では PE 刺激後のヒストン H3K9 のアセチル化を同程度に抑制した (Figure 3)。



EPA および DHA は MI による心機能の低下を同程度に改善した

SD ラットへの Sham または MI 手術後 1 週間より EPA と DHA を 6 週間連日経口投与した。投与後に、心臓超音波検査を行った結果、収縮力の指標である左室内径短縮率 (FS) は MI により低下したが、EPA と DHA 投与により有意に改善した (Figure 4A)。また、MI により左室拡張末期径 (LVIDd) と左室収縮末期径 (LVIDs) はいずれも有意に低下したが、脂肪酸投与により左室内腔の拡張は抑制された。左室後壁厚 (LVPWT) は各群において有意な変化は示さなかった。



今後さらに検討することにより、p300/GATA4 経路を制御する化合物が新規心不全治療薬となる可能性が示唆された。さらに、すでに臨床で用いられる薬物を心不全治療に応用できれば、開発期間や費用も削減できるだけでなく、新たな心不全治療法の開発に貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Shimizu K, Sunagawa Y, Funamoto M, Wakabayashi H, Genpei M, Miyazaki Y, Katanasaka Y, Sari N, Shimizu S, Katayama A, Shibata H, Iwabuchi Y, Takeya H, Wada H, Hasegawa K, Morimoto T. | 4. 巻 10(1) |
| 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 Sci Rep. | 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 Yamamura S, Izumiya Y, Araki S, Nakamura T, Kimura Y, Hanatani S, Ishida T, Onoue Y, Arima Y, Yamamoto E, Sunagawa Y, Yoshizawa T, Ianni A, Nakagata N, Bober E, Braun T, Sakamoto K, Kaikita K, Morimoto T, Yamagata K, Tsujita K. | 4. 巻 75(1) |
| 2. 論文標題 Cardiomyocyte Sirt (Sirtuin) 7 ameliorates stress-induced cardiac hypertrophy by interacting with and deacetylating GATA4. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Hypertension | 6. 最初と最後の頁 98-108 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13357. Epub 2019 Nov 18. | 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 該当する |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Gorski PA, Jang SP, Jeong D, Lee A, Lee P, Oh JG, Chepurko V, Yang DK, Kwak TH, Eom SH, Park ZY, Yoo YJ, Kim DH, Kook H, Sunagawa Y, Morimoto T, Hasegawa K, Sadoshima J, Hajjar RJ, Park WJ, Kho C. | 4. 巻 124(9) |
| 2. 論文標題 Role of SIRT1 in Modulating Acetylation of the Sarco-Endoplasmic Reticulum Ca ²⁺ -ATPase in Heart Failure. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Circ Res. | 6. 最初と最後の頁 63-80 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCRESAHA.118.313865. Erratum in: Circ Res. 2019 Jun 7;124(12):e149. | 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 該当する |

〔学会発表〕 計69件（うち招待講演 0件/うち国際学会 7件）

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 森本達也 |
| 2. 発表標題 心不全予防食品であるクルクミンの基礎及び臨床研究 |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、源平麻衣、宮崎雄輔、刀坂泰史、Nurmila Sari、清水聡史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 EPAおよびDHAは同程度にp300のHAT活性を直接阻害し、心筋梗塞後心不全の進展を抑制した |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 "杉山優雅、刀坂泰史、村田騰行、Nurmila Sari、船本雅文、清水果奈、清水聡史、宮崎雄輔、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也" |
| 2. 発表標題 ハナショウガ成分Zeruboneによる心筋細胞肥大および心臓線維化抑制効果の検討 |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水果奈、船本雅文、砂川陽一、刀坂泰史、宮崎雄輔、Nurmila Sari、清水聡史、柴田浩行、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 クルクミン類似体G0-Y030のp300-ヒストンアセチル化酵素活性阻害作用の増強には芳香環3,5位のアルコキシ基が重要であった |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 江部綾華、砂川陽一、刀坂泰史、宮崎雄輔、船本雅文、清水果奈、Nurmila Sari、清水聡史、村上明、和田啓道、島津章、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 柑橘類由来の天然物Nobiletinは心筋細胞肥大抑制作用を持つ |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 前川健也、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、刀坂泰史、宮崎雄輔、清水聡史、Nurmila Sari、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 心筋細胞肥大抑制効果を持つ機能性成分の探索 |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 曾布川実里、刀坂泰史、本多大樹、宮崎雄輔、船本雅文、Nurmila Sari、清水果奈、清水聡史、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 カカオポリフェノールの圧負荷心不全モデルマウスに対する改善効果の検討 |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茂木光、清水聡史、砂川陽一、船本雅文、Nurmila Sari、清水果奈、宮崎雄輔、刀坂泰史、小郷尚久、浅井章良、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 初代培養心筋細胞肥大を指標とした心不全治療薬候補探索ハイスループットスクリーニングの確立 |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水圭貴、片山歩実、砂川陽一、源平麻衣、船本雅文、清水果奈、清水聡史、Nurmila Sari、宮崎雄輔、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 糖尿病治療薬メトホルミンは肥大した心筋細胞に対してp300-HAT活性を抑制することで肥大を抑制した |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 森本達也、砂川陽一、宮崎雄輔、刀坂泰史、長谷川浩二 |
| 2. 発表標題 天然物クルクミンを用いた新規心不全治療の可能性 |
| 3. 学会等名 第4回J- ISCP年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水圭貴、片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、清水聡史、Nurmila Sari、宮崎雄輔、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 糖尿病治療薬メトホルミンはp300-HAT活性阻害により心筋細胞肥大を抑制した |
| 3. 学会等名 第4回J- ISCP年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nurmila Sari, Yasufumi Katanasaka, Yuga Sugiyama, Yusuke Miyazaki, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Satoshi Shimizu, Kana Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto |
| 2. 発表標題 Natural products derived from Jamu, prevent the development of cardiomyocyte hypertrophy and fibrosis phenotype in primary cultured cells |
| 3. 学会等名 第4回J- ISCP年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉山優雅、Nurmila Sari、刀坂泰史、砂川陽一、宮崎雄輔、船本雅文、清水聡史、清水果奈、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 ハナショウガ成分Zeruboneによる心筋細胞肥大及び心臓線維化抑制効果の検討 |
| 3. 学会等名 第4回J- ISCP年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水果奈、船本雅文、砂川陽一、刀坂泰史、宮崎雄輔、Nurmira Sari、清水聡史、柴田浩行、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 クルクミン類似体G0-Y030は強力にp300のヒストンアセチル化酵素活性、心筋細胞肥大及び心不全の進行を抑制した |
| 3. 学会等名 第4回J- ISCP年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、源平麻衣、清水圭貴、前川健也、Nurmila Sari、清水聡史、宮崎雄輔、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 EPA、DHAは同レベルに心筋梗塞モデルラットの心不全を抑制した |
| 3. 学会等名 第4回J- ISCP年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 前川健也、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、刀坂泰史、宮崎雄輔、清水聡史、Nurmila Sari、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 抗心筋細胞肥大作用を有する天然物化合物の探索 |
| 3. 学会等名 第4回J- ISCP年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水果奈、船本雅文、砂川陽一、刀坂泰史、宮崎雄輔、Nurmira Sari、清水聡史、柴田浩行、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 心肥大に重要であるp300のヒストンアセチル化酵素活性を指標としたクルクミンの構造活性相関の検討 |
| 3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 砂川陽一 |
| 2. 発表標題 柑橘系果皮由来ポリメトキシフラボノイドであるノビレチンの心不全進行抑制効果及びその作用機序の解明 |
| 3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、源平麻衣、宮崎雄輔、刀坂泰史、Nurmila Sari、清水聡史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 -3 系多価不飽和脂肪酸である EPA および DHA は心筋細胞肥大および心筋梗塞後心不全の進展を同程度に抑制した |
| 3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茂木光、清水聡史、砂川陽一、船本雅文、Nurmila Sari、清水果奈、宮崎雄輔、刀坂泰史、小郷尚久、浅井章良、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 心不全治療薬探索を目的とした心筋細胞面積測定ハイスループットスクリーニング系の確立 |
| 3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水圭貴、片山歩実、砂川陽一、源平麻衣、船本雅文、清水果奈、清水聡史、Nurmila Sari、宮崎雄輔、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 糖尿病治療薬 Metformin は心筋細胞肥大に関わる p300-HAT 活性を直接抑制した |
| 3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水圭貴、片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、Nurmila Sari、清水聡史、宮崎雄輔、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 Metforminはp300-HAT活性を直接阻害することで心筋細胞の肥大を抑制する |
| 3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 "杉山優雅、刀坂泰史、Nurmila Sari、船本雅文、清水果奈、清水聡史、宮崎雄輔、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 " |
| 2. 発表標題 ハナショウガ成分Zeruboneによる心不全抑制効果の検討 |
| 3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 前川健也、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、刀坂泰史、宮崎雄輔、清水聡史、Nurmila Sari、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 天然物抽出ライブラリーを用いた抗心筋細胞肥大作用を有する化合物の探索 |
| 3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nurmila Sari、刀坂泰史、本多大樹、船本雅文、清水果奈、清水聡史、宮崎雄輔、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 A Jamu component, -mangostine, prevented cardiomyocyte hypertrophy and fibrosis responses |
| 3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、源平麻衣、清水圭貴、前川健也、宮崎雄輔、刀坂泰史、Nurmila Sari、清水聡史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 EPAとDHAは心筋細胞肥大反応および心筋梗塞モデルラットの心不全進展を抑制した |
| 3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水果奈、船本雅文、砂川陽一、刀坂泰史、宮崎雄輔、Nurmila Sari、清水聡史、柴田浩行、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 構造活性相関により同定したクルクミン類似体G0-Y030は心不全の進行を効果的に抑制した |
| 3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水圭貴、片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、清水聡史、Nurmila Sari、宮崎雄輔、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 糖尿病治療薬 Metformin はp300-HAT活性を阻害することにより心筋細胞の肥大反応を抑制した |
| 3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、清水圭貴、前川健也、宮崎雄輔、刀坂泰史、Nurmila Sari、清水聡史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 EPAとDHAの心不全に対する効果の比較検討 |
| 3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉山優雅、刀坂泰史、Nurmila Sari、船本雅文、清水果奈、清水聡史、宮崎雄輔、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 圧負荷応答性心不全に対するZerumboneの薬理作用の検討 |
| 3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 前川健也、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、刀坂泰史、宮崎雄輔、清水聡史、Nurmila Sari、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 心筋細胞肥大抑制作用を有する天然化合物の探索 |
| 3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nurmila Sari, Yasufumi Katanasaka, Hikaru Sato, Yuga Sugiyama, Yusuke Miyazaki, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Kana Shimizu, Satoshi Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto |
| 2. 発表標題 An Anti-Hypertrophic Effect On An Active Edible Ginger Components, Zerumbone In Heart Failure Model Mice |
| 3. 学会等名 Bandung International Conference on Food and Health (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 片山歩実、砂川陽一、船本雅文、清水果奈、源平麻衣、清水圭貴、前川健也、宮崎雄輔、刀坂泰史、Nurmila Sari、清水聡史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 EPAとDHAはp300-HAT活性を直接阻害し、同レベルに心筋梗塞モデルラットの心不全進展を抑制した |
| 3. 学会等名 第23回日本心不全学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水圭貴、片山歩実、砂川陽一、船本雅文、Nurmila Sari、清水果奈、清水聡史、宮崎雄輔、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 Metforminは直接p300を阻害することで、心筋細胞肥大反応を抑制した |
| 3. 学会等名 第23回日本心不全学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuga Sugiyama, Nurmila Sari, Yasufumi Katanasaka, Yoichi Sunagawa, Yusuke Miyazaki, Masafumi Funamoto, Satoshi Shimizu, Kana Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto |
| 2. 発表標題 Zerubone Inhibits Cardiac Remodering and Dysfunction in Pressure Overload-induced Heart Failure Model Mice |
| 3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿フォーラム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tatsuya Makawa, yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Kana Shimizu, Nurmila Sari, Satoshi Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto |
| 2. 発表標題 The effect of natural extracts on cardiomyocyte hypertrophy |
| 3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿フォーラム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ayumi Katayama, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Kana Shimizu, Mai Genpei, Yusuke Miyazaki, Yasufumi Katanasaka, Nurmila Sari, Satshi Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto |
| 2. 発表標題 Omega-3 fatty acids, EPA and DHA, Repress p300-HAT-induced Hypertrophic Responses and Prevent MI-induced Development of Heart Failure |
| 3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿フォーラム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Shimizu, Ayumi Katayama, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Yusuke Miyazaki, Yasufumi Katanasaka, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto |
| 2. 発表標題 Metformin suppresses cardiomyocyte hypertrophy and p300 histone acetyltransferase activity |
| 3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿フォーラム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nurmila Sari, Yasufumi Katanasaka, Yuga Sugiyama, Yusuke Miyazaki, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Satoshi Shimizu, Kana Shimizu, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto |
| 2. 発表標題 Effects of Jamu component on cardiomyocyte hypertrophy and fibrotic pheotype in primary cultured cells |
| 3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿フォーラム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉山優雅、刀坂泰史、Nurmila Sari、船本雅文、清水果奈、清水聡史、宮崎雄輔、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 ハナショウガ成分Zerumboneによる心不全抑制効果の検討 |
| 3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2019 |
| 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 AHA 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 川上由輝、清水果奈、砂川陽一、船本雅文、刀坂泰史、宮崎雄輔、本多大樹、サリ ヌーミラ、清水聡史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 5-HT2A受容体拮抗薬サルボグレラートは心筋細胞肥大を抑制した |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水果奈、砂川陽一、船本雅文、刀坂泰史、宮崎雄輔、本多大樹、川上由輝、サリ ヌーミラ、清水聡史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也 |
| 2. 発表標題 5-HT2A受容体アンタゴニストであるサルボグレラートの心不全抑制効果についての検討 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 本多大樹 |
| 2. 発表標題 カカオ豆ポリフェノールCBPはERKのリン酸化抑制を介して心筋細胞肥大を抑制した |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ayumi Katayama |
| 2. 発表標題 Epa and Dha, Omega-3 Fatty Acids, Possess Anti-Hypertrophic Effects in Cultured Cardiomyocytes |
| 3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Shimizu |
| 2. 発表標題 Metformin Suppresses Cardiomyocyte Hypertrophy by Inhibiting p300 Histone Acetyltransferase Activity |
| 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 Ayumi Katayama |
| 2. 発表標題 Comparative analysis of the effects EPA and DHA |
| 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 片山歩実 |
| 2. 発表標題 魚油に豊富な脂肪酸であるEPA、DHAによる心筋細胞肥大抑制作用の比較検討 |
| 3. 学会等名 第20回応用薬理シンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水圭貴 |
| 2. 発表標題 メトホルミンは心筋細胞肥大およびHAT活性を直接抑制した |
| 3. 学会等名 第20回応用薬理シンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 森本達也 |
| 2. 発表標題 カカオポリフェノールによる心不全改善効果 |
| 3. 学会等名 第23回チョコレート・ココア国際栄養シンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 片山歩実 |
| 2. 発表標題 -3系多価不飽和脂肪酸であるEPA、DHAによる心筋細胞肥大抑制作用の比較検討 |
| 3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水圭貴 |
| 2. 発表標題 ピグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミンはフェニレフリン刺激による心筋細胞肥大を抑制した |
| 3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 片山歩実 |
| 2. 発表標題 EPA及びDHAはp300-HAT活性を直接阻害し、心筋細胞肥大を抑制した |
| 3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会2018 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水圭貴 |
| 2. 発表標題 糖尿病薬メトホルミンはp300HAT活性及び心筋細胞肥大を抑制した |
| 3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会2018 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ayumi Katayama |
| 2. 発表標題 EPA and DHA suppresses cardiomyocyte hypertrophy by directly inhibiting p300-HAT activity |
| 3. 学会等名 The 4th International Conference on Pharma-Food (ICPF 2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Shimizu, |
| 2. 発表標題 The Antidiabetic Agent, Metformin, Suppresses p300 Histone Acetyltransferase Activity and Cardiomyocyte Hypertrophy |
| 3. 学会等名 The 4th International Conference on Pharma-Food (ICPF 2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ayumi Katayama |
| 2. 発表標題 EPA and DHA inhibit cardiomyocyte hypertrophy through the direct inhibition of p300-HAT activity in cultured cardiomyocyte |
| 3. 学会等名 第23回静岡健康・長寿学術フォーラム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茂木光 |
| 2. 発表標題 心筋特異的転写因子GATA4はホモ二量体を形成し心筋細胞肥大に関与する |
| 3. 学会等名 第三回 J-1SCP学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茂木光 |
| 2. 発表標題 肥大反応を司るGATA4のホモ二量体形成にはp300によるアセチル化修飾が関与する |
| 3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水聡史 |
| 2. 発表標題 The dimerization domain of GATA4 is a therapeutic target for heart failure |
| 3. 学会等名 第22回静岡健康・長寿学術フォーラム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茂木光 |
| 2. 発表標題 Image-based high throughput screening analysis using neonatal rat cardiomyocytes |
| 3. 学会等名 第22回静岡健康・長寿学術フォーラム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水圭貴 |
| 2. 発表標題 Metformin suppresses phenylephrine-induced hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes |
| 3. 学会等名 第22回静岡健康・長寿学術フォーラム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 片山歩実 |
| 2. 発表標題 脂肪酸による心筋細胞肥大抑制作用の検討 |
| 3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2017 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茂木光 |
| 2. 発表標題 培養心筋細胞肥大を指標としたハイスループットスクリーニング法の確立 |
| 3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2017 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水圭貴 |
| 2. 発表標題 メトホルミンはフェニレフリンによる心筋細胞肥大を抑制した |
| 3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2017 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水聡史 |
| 2. 発表標題 Dimerization of GATA4 plays an important role in the development cardiomyocyte hypertrophy |
| 3. 学会等名 第一回日本循環器学会基礎研究フォーラム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水聡史 |
| 2. 発表標題 The dimerization domain of the hypertrophy-responsive transcription factor GATA4 is a therapeutic target for heart failure |
| 3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水聡史 |
| 2. 発表標題 心肥大応答を司る転写因子GATA4の二量体形成・DNA結合部位の同定と結晶化 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茂木光 |
| 2. 発表標題 新規心不全治療薬探索を目指したイメージングに基づくハイスループットスクリーニング法の確立 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2017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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|