

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	心不全発症における GATA4 ホモ多量体形成の検討				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	森本 達也
	研究分担者	薬学部・講師	砂川 陽一	薬学部・5年	塚部 凌輔
		薬学部・講師	刀坂 泰史	薬学部・4年	色川 雄大
		薬学研究院・博士4年	清水 果奈	理化学研究所・博士後研究員	Nurmila Sari
		薬学研究院・博士3年	清水 聡史	国立病院機構京都医療センター・部長	長谷川 浩二
薬学研究院・博士2年	清水 圭貴	浜松医科大学先端医学教育研究センター・准教授	高林 秀次		
発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	森本 達也	

講演題目	心不全発症における GATA4 ホモ多量体形成の検討
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>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臨床的に極めて重要である。心不全の発症において、種々の遺伝子発現が変化することが報告されている。<u>心不全の治療のためにもっとも必要とされていることは、治療薬のターゲットとなる共通の核内経路を解明することである。</u>我々は転写因子GATA4と内因性ヒストンAセチル化酵素 (HAT) 活性を有する p300 との協力 (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ることを示し (<i>Mol Cell Biol.</i> 2003;23:3593-606、<i>Circulation</i> 2006;113:679-690、<i>J Biol Chem.</i> 2008;283:9828-35)、p300の特異的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慢性心不全ラットモデルにおいて証明した (<i>J Clin Invest.</i> 2008;118:868-878)。次に、GATA4による詳細な活性制御機構を解明する為に、その結合蛋白を精製し、質量分析法により新規結合蛋白73個同定した (<i>J Biol Chem.</i> 2010;285:9556-68)。さらに我々はGATA4が培養細胞内でホモ多量体を形成すること、その多量体化にはp300のHAT活性が関与し、転写活性を制御していることを見出した (<i>Int J Mol Sci.</i> 2022 Jan 1;18(3):1079-1095)。しかしながら、心筋細胞肥大や心不全発症時にGATA4がホモ多量体を形成しているかどうかは明らかではない。</p> <p>そこで本研究の目的は、<u>生体内で GATA4 がホモ多量体を形成しているかどうかを検討し、その多量体の阻害が心不全の新しい治療ターゲットとなるかどうかを検討することである。</u>そのためには、<u>1) GATA4 のC末端側に FLAG タグあるいは myc タグのついたノックインマウスを作成し、2) これらを掛け合わせたマウスに大動脈弓縮窄術 (TAC) などで心不全モデルを作成し、GATA4 の二量体化が増加するかどうか、3) さらには二量体を阻害するペプチドが心不全の進行を抑制するかどうか、</u>を検討することである。</p> <p>1) FLAG-GATA4マウスおよびmyc-GATA4のノックインマウスの作成</p> <p>GATA4のC末端側にFLAGタグのついた (FLAG-GATA4) ノックインマウスあるいはmycタグのついた (myc-GATA4) ノックインマウスを共同研究先の国立遺伝研所・小出剛先生にお願いして作成していただいた。現在、上記マウスを掛け合わせたマウス (FLAG-GATA4/myc-GATA4マウス) を作成しており、このマウスに大動脈弓縮窄術 (TAC) や心筋梗塞 (MI) 手術などで心不全モデルを作成する。心不全マウスと偽手術群のマウスの心臓を摘出し、FLAG抗体によるIPサンプルをmyc抗体によるWBにてGATA4の二量体化が変化するかどうかを検討する予定である。</p> <p>以上から、GATA4の2量体が心不全の発症・進展に関与することが明らかになれば、GATA4の2量体をターゲットとした 新規心不全治療の開発につながることを期待される。この新しい治療法の開発により、死亡原因の上位に位置する心臓病死の減少、心臓病患者のQOLの向上、さらには医療費の削減に貢献することができると考える。</p>