79　心不全進展におけるエピゲノム制御因子の意義の解明	桑原　宏一郎

【目的】慢性心不全の病態形成においては、病的ストレスにより惹起される心筋の形態学的、機能的な変化である心筋リモデリングが重要な役割を果たす。こうした病的心筋リモデリング過程での心筋遺伝子発現変化の中で、特によく知られている現象が、胎児期の心室に認められるが、生後心臓の成熟と共に低下する一連の遺伝子発現プログラムが再誘導される、心筋胎児型遺伝子再活性化である。このような心筋胎児型遺伝子群の再活性化は、心不全の病態進行と相関するのみならず、心不全の進行そのものにも関与すると考えられている。したがって、心不全に至る過程における心筋胎児型遺伝子再活性化をはじめとする心筋遺伝子発現変化の分子メカニズムを明らかにすることが、慢性心不全の発症・進展に深く関わる分子機序の解明、さらには心不全に対する新規予防法、治療法確立のための標的分子の同定に繋がりうる。しかしいまだ最終分化した心筋細胞における遺伝子発現制御経路、特にその病的プロセスに関わる転写・エピゲノム制御因子の役割は明らかで無い点が多い。そこで本研究では、現在までに心不全発症・進展に関わる意義を我々が明らかにしてきたNRSF転写抑制複合体に関して、同複合体を構成するエピゲノム制御因子の役割に注目し、最近得た未発表の知見や新規モデル動物を解析することにより、心筋機能の維持と破綻における転写・エピゲノム制御因子の役割の詳細な解明とそれに基づく新規心不全治療標的同定をめざす。

【方法】NRSF転写抑制複合体を形成するエピゲノム因子である、*HDAC1/2*、*G9a*、*LSD1*それぞれの心筋特異的コンディショナルノックアウトを作製し、その心臓における表現形質と分子機序を解析した。

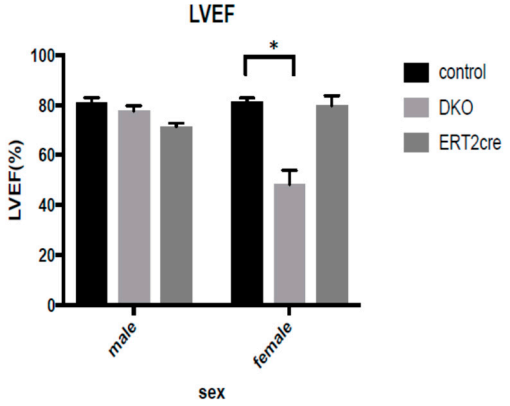
【結果】1. *HDAC1/2* 心筋特異的コンディショナルノックアウトマウス（HDAC1/2 dcKO）の解析

HDAC1/2 flox マウスと心筋特異的タモキシフェン誘導性 CRE マウスを交配し、成体マウス心筋において心筋特異的に HDAC1/2 dcKO を誘導し、その表現型を解析した。タモキシフェン投与後、一部の心筋胎児型遺伝子の発現誘導が観察され、投与 8 週後に HDAC1/2 dcKO メスでは対照マウスに比べて顕著な左室収縮力の低下が認められた（下図）。HDAC1/2 dcKO メスの心筋組織では対照マウスに比べて明らかな線維化の亢進を認め、1 年以内に約半数が死亡した。またマイクロアレイ解析にて、HDAC1/2 dcKO メスの心室筋では心筋胎児型遺伝子および心房特異的遺伝子の発現亢進が認められ、その少なくとも一部は NRSF 転写抑制複合体により制御される遺伝子であることが確認された。本結果により NRSF-HDAC1/2 複合体の心筋恒常性維持における重要性が確認された。

2. *G9a* 心筋特異的コンディショナルノックアウトマウス（G9a cKO）の解析

G9a cKO を作製しその心機能を解析した。G9a cKO は心機能に明らかな差を対照マウスと比較して認めなかったが、心筋において一部胎児型遺伝子の発現誘導が起きていることを確認した。現在、本マウス心臓に種々のストレスをかけその反応を解析している。

3. *LSD1* 心筋特異的コンディショナルノックアウトマウス（LSD1 cKO）の作製

LSD1 flox マウスと心筋特異的タモキシフェン誘導性 CRE マウスの交配を行い、心筋特異的誘導性 LSD1 ノックアウトマウスの作製、解析を開始し、現在継続中である。

タモキシフェン投与 8 週後の HDAC1/2 dcKO の左室収縮能