

## **Inhibition of Histone Deacetylase Activity Aggravates Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis by Promoting Viral Replication and Myocardial Apoptosis.**

Zhou L, He X, Gao B, Xiong S.

J Virol. 2015 Oct;89(20):10512-23.

炎症性疾患は、病因により惹起される炎症や免疫応答が異なる。炎症性心疾患の代表である心筋炎においても、感染、薬剤、代謝、浸潤、自己免疫等複数の原因があげられ、免疫応答については複雑な展開が引き起こされる。また、炎症が慢性化し心筋症へと進行していく病態が存在するが、病因によりメカニズムは異なる。

ウイルス性心筋炎モデルは代表的な感染性モデルであり、治癒効果が期待される薬剤については抗炎症作用薬、抗ウイルス薬等々、古くから研究されている。結果については、各動物モデル、使用薬剤、投与時期により結果はさまざまであり、一定の結論が導かれていない。

HDAC 阻害薬：ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 は既に関節炎、大腸炎、SLE など炎症を基盤とする疾患や graft vs host disease においても抗炎症作用ありと報告されている。

本論文では、Balb/c マウス、CVB3(Nancy) 感作心筋炎モデルにおいて、HDACI の効果を検討している。HDACI は 2 種類検討されており、それぞれ、化学構造的に異なる SAHA と TSA である。

SAHA：スベロイルアニリドヒドロキサム酸

TSA：トリコスタチン A

投与結果は投与前予想とは逆に、各々 CVB3 心筋炎を悪化させる結果となった。

HDACI による効果は炎症性サイトカイン、少なくとも TNF- $\alpha$ 、IL-6 は mRNA, タンパクレベルで抑制されていた。

心筋細胞での CVB3 量を調べた結果 HDACI 投与群では CVB3 量が増殖しており、すなわち、カプシドタンパク VP1 と新生 CVB3 が増加していることより (progeny)、細胞内での CVB3 複製増殖が亢進している結果と考えられた。

HDCAI により CAR (Coxsackie adenovirus receptor)がある種の細胞株で増殖することが報告されている。本論文では実験に使用した心筋分離細胞や繊維芽細胞での CAR の変化を検討したが、HDACI による CAR 発現量に変化はなかった。

つまり HDACI により感染しやすい細胞が増えるといった感染拡大による心筋炎の増悪ではなく、細胞内での増殖強化 (悪化) による心筋炎の増悪と考えられた。

細胞内増殖のメカニズムを考察した際、本論文では autophagy にヒントがあると考えた。

SAHA 投与群では autophagy のマーカーである LC3 転写レベル増加が認められた。

一方で wortmannin 投与 (autophagy inhibitor) では CVB3 増幅は抑制された。同様に ATG5 (autophagosome formation の隔離膜を構成する) 遺伝子を標的とした RNAi を行ったところ LC3-I から LC3-II への変化が抑制され、autophagosome formation が抑制された。

HDACI 投与において autophagosome formation 促進され、CVB3 増殖が促されることが分かったが、心筋炎増悪に際し、さらにアポトーシスが引き起こされている可能性が示唆された。高濃度の SAHA 投与下 CVB3 感染マウスでは Bcl-2 タンパクの発現が低下し、caspase3 が増加、病理像では TUNEL 染色法で陽性であった。

#### Key point

- 抗炎症作用が報告されている HDAC 阻害薬は CVB3 感染を増悪させた。
- オートファジーは防御的に働くと考えられるが、少なくとも HDACI 投与下の CVB3 には増幅因子となり、細胞のアポトーシスが誘発され、心筋炎が増悪した。
- ウイルス性心筋炎は不顕在感染が一定の割合で存在している。本論文のような HDACI は原疾患の治療において予想外の心筋炎を惹起する可能性がある。
- 日常診療でドキソルビシン投与量が心毒性未満でも心不全状態に陥る事を経験する。薬剤性心筋症も直接的な心筋障害作用よりも、むしろ本論文のような autophagosome formation 促進により、不顕性心筋炎の顕在化を推察する必要があるかもしれない。(Ref, Life Sci., 2013;93:913-6)