

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（基盤研究（S））中間評価

課題番号	21H05045	研究期間	令和3(2021)年度 ～令和7(2025)年度
研究課題名	非分裂細胞である心筋細胞のDNA A損傷と老化による心不全発症機 序の解明と応用	研究代表者 (所属・職)  (令和5年3月現在)	小室 一成  (東京大学・医学部附属病院・病 院診療医(出向))

【令和5(2023)年度 中間評価結果】

評価		評価基準
○	A+	想定を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
	A	順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要であるが、概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる
	B	研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
<p>(研究の概要)</p> <p>本研究は、心筋細胞の老化・不全化における p53 シグナル活性化の重要性に注目して、心筋細胞において DNA 損傷が生じる機序や p53 シグナルが心筋機能を破綻させる機序、心筋リプログラミングの機序、心筋不全の病的意義などについて、マルチオミックス解析システムやゲノム編集技術を用いて解明することを目指す。</p>		
<p>(意見等)</p> <p>心筋細胞における DNA 損傷蓄積の誘導機序として、圧負荷を受けた線維芽細胞からの TGF-β 及び NOX4 の活性化をはじめ、ビタミン D2 受容体を介した DNA 修復関連遺伝子発現の変化や、遺伝性心不全の関連分子 LMNA の機能低下などを、シングルセル解析等により明らかにした。また、細胞老化を起こした心筋細胞では IGFBP7 によりミトコンドリア代謝が破綻する事など、老化細胞による心不全誘導機構についての研究成果も得られ、ヒト検体における検証も推進されている。さらに、転写因子 ELK1 の発現による心筋収縮力の回復などといった心不全に対する健全化機構の理解など、想定を超える研究成果が得られている。</p>		