



研究課題名 非分裂細胞である心筋細胞の DNA 損傷と老化による心不全発症機序の解明と応用

東京大学・医学部附属病院・教授

こむろ いっせい
小室 一成

研究課題番号： 21H05045

研究者番号： 30260483

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 145,600千円

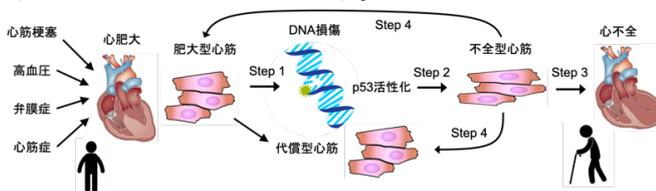
キーワード： 心不全、DNA 損傷、老化

【研究の背景・目的】

多くの循環器疾患の終末像である心不全は、その患者数・死亡者数が世界的に急増しており大きな問題となっています。心不全の主な原因疾患は心筋梗塞・高血圧・弁膜症・心筋症ですが、どの疾患も心不全を発症する前に心肥大を呈します。心肥大は、心臓の壁にかかるストレスを減らして心機能を維持するための代償機構ですが、その代償機構が破綻すると心臓の機能が低下し心不全へと移行します。

我々は、心臓を構成する細胞を単離して、一つ一つの細胞に含まれる全ての遺伝子の発現を解析する手法（シングルセル RNA-seq 解析）を世界で初めて開発しました。この手法で心不全モデルマウス・心不全患者の心臓を解析することで、DNA 損傷およびその後の p53 シグナルの活性化が心筋細胞機能を破綻させて心筋細胞の老化・不全化を招き、最終的には心不全を誘導することを解明しました。さらに、心臓の DNA 損傷の程度は心不全患者の重症度・治療応答性を規定していることを世界に先駆けて明らかにしてきました。

そこで本研究では、(1) 心筋細胞で DNA 損傷が生じる機序、(2) DNA 損傷・p53 シグナルによる老化機序の解明、(3) 老化・不全化心筋が心不全を誘導する機序の解明と心筋リプログラミング法の開発、(4) 心不全患者における老化・不全化心筋の病的意義、について我々が独自に開発してきた技術を駆使して解明することを目的としています。



【研究の方法】

(1) 心筋細胞で DNA 損傷が生じる機序の解明

ゲノム編集技術を用いて個々の細胞に異なった遺伝子を抑制し、その細胞の遺伝子発現をシングルセル RNA-seq で解析することで、網羅的に遺伝子機能を個体で解析できます。我々はこの手法を用いて、心筋細胞で DNA 損傷が生じる機序を網羅的に明らかにします。

(2) DNA 損傷・p53 シグナルによる老化機序の解明

DNA 損傷が細胞を老化に導くには、p53 遺伝子が活性化することが重要と知られています。我々は p53 遺伝子を制御して細胞の老化を個体で誘導するシステムを用いて、個体において DNA 損傷・p53 シグナルがいかに心筋細胞機能を破綻させるかを解明します。

(3) 老化・不全化心筋が心不全を誘導する機序の解明と心筋リプログラミング法の開発

老化心筋が周囲の細胞に与える影響を空間的な遺伝子発現解析で明らかにし、心臓リモデリングの機序を解明します。また、不全化した心筋の機能的なリプログラミングを起こす手法の開発に取り組みます。

(4) 心不全患者における老化・不全化心筋の病的意義の解明

心不全患者の心臓や血液のシングルセル解析により老化・不全化心筋の意義を解析し、心不全の新たなバイオマーカーを同定し、治療法を開発します。

【期待される成果と意義】

我々は世界に先駆けて、DNA 損傷が心不全の原因であることを明らかにしてきました。本研究はその DNA 損傷の発生要因・それに伴った老化誘導機序・心不全発症機序・臨床的意義について革新的な技術を用いて解明する学術的独自性の高いものです。これまで分裂細胞で語られてきた老化の概念を拡張して、「非分裂細胞における DNA 損傷と老化による恒常性の破綻」という概念を新たに提唱し、それに基づいた心不全の治療法を開発します。DNA 損傷によって発症することが知られる神経変性疾患や老化関連疾患など、多くの疾患の病態の理解にも貢献すると期待されます。

我々は世界で初めて心筋細胞のシングルセル解析技術を確立しました。本研究はそれをさらに拡張して、網羅的な遺伝子機能解析・空間的シングルセル解析・個体レベルのシングルセル解析により心不全の分子病態を解明することで、シングルセル研究を時間・空間・機能という点で大きく革新します。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Nomura S, Satoh M, Aburatani H, Komuro I et al. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. *Nat Commun.* 2018;9(1):4435.
- ・ Yamaguchi T, Sumida TS, Nomura S, Naito AT, Komuro I et al. Cardiac dopamine D1 receptor triggers ventricular arrhythmia in chronic heart failure. *Nat Commun.* 2020;11(1):4364.
- ・ Ko T, Fujita K, Nomura S, Aburatani H, Komuro I et al. Quantification of DNA Damage in Heart Tissue as a Novel Prediction Tool for Therapeutic Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(6):670-680.

【ホームページ等】

<https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/>