

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	野村 征太郎
研究機関名	東京大学医学部附属病院
所属部署名	循環器内科
役職名	特任助教
研究課題名	心筋細胞の可塑性に着目した心不全の層別化と治療法の開発
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

これまで我々は、心筋細胞において生じる DNA 損傷およびその後の p53 シグナル活性化が不全心筋細胞を誘導する、ということを明らかにしてきた。本研究では、シングルセル解析を中心とした各種研究手法によって、その上流因子の同定、および下流で生じる心不全誘導機序を模索、検討した。まず圧負荷心不全モデルマウスの心臓のシングルセル RNA-seq 解析を実施して心臓に存在する全ての細胞種の新全遺伝子の発現プロファイルを抽出し、そのデータからリガンド受容体の遺伝子発現を抽出して細胞間相互作用ネットワークを取り出した。その結果、線維芽細胞と心筋細胞における TGF-beta シグナルのやりとりが心不全になると顕著に亢進することを見出した。さらに、心臓線維芽細胞の遺伝子発現ネットワークを解析すると、その中心には Htra3 というセリンプロテアーゼ遺伝子が存在していた。そのため、Htra3 のノックアウトマウスを作製したところ、このマウスの心臓は負荷を加える前から肥大しており、かつ軽度の負荷で速やかに心不全を発症した。また生化学実験を行うことによって、Htra3 が TGF-beta1 と直接結合してそれを分解することを明らかにした。また Htra3 ノックアウトマウスの心臓から心筋細胞を単離してシングルセル RNA-seq 解析を実施すると、TGF-beta シグナル・DNA 損傷・p53 シグナルが活性化して不全心筋へと誘導されていることを確認した。また興味深いことに、この不全心筋細胞において多様なサイトカイン遺伝子の発現亢進が認められたため、心不全患者の血液プロテオーム解析と統合して解析したところ、不全心筋細胞から分泌される IGFBP7 が重症心不全に特徴的であることを見出すことができた。以上の内容について論文としてまとめて、Nature Communications 誌に報告した (Ko, Nomura et al. Nat Commun. 2022;13(1):3275)。