

2023 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	先端循環器医科学講座
役職名	特任准教授
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	2023 年 4 月 1 日～2024 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、検討している。これまでの研究によって、DNA 損傷の上流因子として、TGF- β シグナル (Ko, Nomura et al. Nat Commun. 2022)、メカノストレス (Yamada, Nomura et al. Nat Cardiovasc Res. 2022) の存在が明らかとなった。2023 年度は、DNA 損傷の原因として核ラミナ機能破綻の存在を追求し、その際に転写因子 TEAD1 の核膜トラッピングによる転写ネットワークの異常が生じることを解明した (Yamada, Nomura et al. Science Adv. 2023)。さらに、心筋細胞の DNA 損傷の原因として非心筋細胞の老化によって誘導される分泌因子の存在を解明した。具体的には、血管内皮細胞が複製ストレスによって老化して IGFBP7 というサイトカインを分泌し、それが心筋細胞のインスリンシグナルを抑制してミトコンドリア代謝を破綻して DNA 損傷の蓄積を亢進する機序を解明した (Kato, Nomura et al. Circulation. in press)。さらに、上記で説明した核ラミナ機能破綻の分子機序をさらに追求して解析し、転写因子ビタミン D2 による転写ネットワークの破綻、それに伴う DNA 修復関連遺伝子の発現低下、という機序も解明した。