

## 研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –

# 研究成果報告書（最終） <概要>

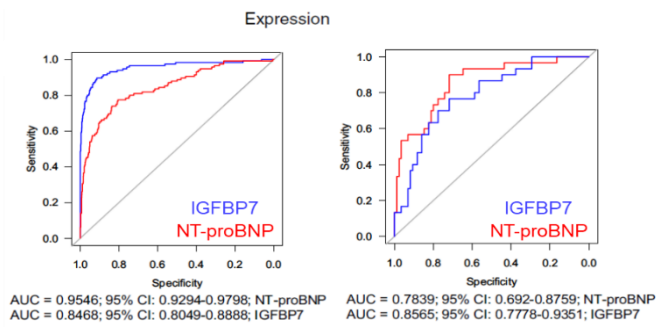
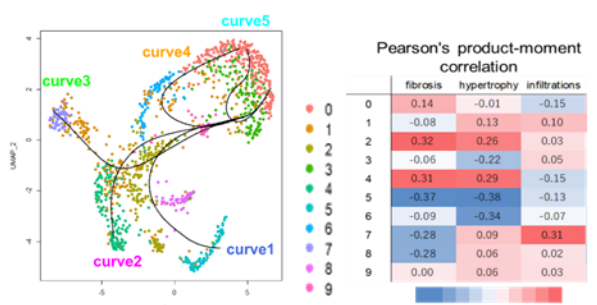
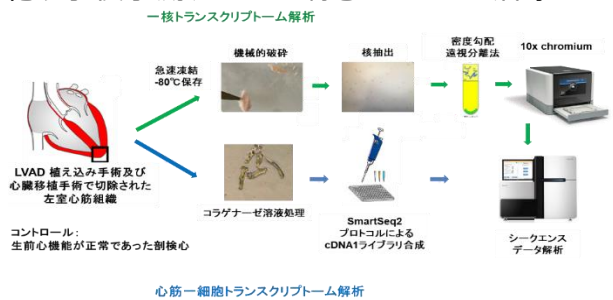
<b>所 属</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科
<b>氏 名</b>	藤田 寛奈
<b>研究テーマ</b>	一細胞マルチオミクス解析によるヒト心不全の分子病態解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
( 図表、写真などの貼付を含む )

【研究目的】 ヒト心不全における心不全・心筋症の分子病態を包括的かつより詳細に理解し、疾患の表現型を構成する複合的な因子を多面的に解析するため、重症心不全患者心筋組織・血液を用いた一細胞レベルのトランスクリプトーム解析、エピゲノム解析、空間組織学的解析を行い、遺伝子変異データおよび臨床病型と統合した解析を行い、病態の層別化や予後予測、さらには病態に基づいた治療方法開発に結びつく知見を得る。

【研究手法】 心不全の臨床検体を最新の基礎的研究技術を用いて心不全の分子病態に迫り、心不全の表現型や予後を規定する因子をゲノム要因（ゲノミクス）、遺伝子発現状態（トランスクリプトミクス）及び遺伝子発現の制御状態（エピゲノミクス）、タンパク質の発現（プロテオミクス）の多面的アプローチで高解像度の解析を行い、ヒト心不全・心筋症の発症進展にかかわる分子病態を解明する。

【研究成果】 ヒト心不全患者から単離した心筋一細胞レベルの全遺伝子発現解析技術を確立し、また病理組織学的評価との統合解析、及びマウス心不全細胞一細胞トランスクリプトーム解析で得られた知見との統合解析を行った。心不全進行に伴って心筋細胞は多様な遺伝子発現状態を示し、その特徴が心筋肥大や組織の繊維化といった病理学的特徴に関連し、病理組織の解析から DNA ダメージ関連蛋白の発現が心不全の予後にも関与することが示された。またマウス非心筋細胞一細胞トランスクリプトーム解析との統合解析により、ミトコンドリア機能や DNA ダメージ応答遺伝子発現の変化のみならず Type1 IFN 関連遺伝子の発現が心不全発症進展における細胞間相互作用に関わることが示された。中でも IGFBP7 はヒト心筋においても不全心筋より発現し、ヒト血清プロテオーム解析でも NT-proBNP より優れた感度、同等の特異度で重症心不全を検出し得るマーカーである可能性が示唆された。今後トランスクリプトームを制御するエピゲノム解析や時間空間的解析を追加する予定であり、これらの解析により心不全発症進展のメカニズムを詳細に明らかにし、分子病態に基づいた病理組織学的評価や予後・治療応答を規定する指標を確立すること、心不全臨床における「精密医療」の基盤的技術として確立を目指す。



研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	東京大学医学部附属病院循環器内科
氏 名	藤田 寛奈

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	Toshiyuki Ko, Seitaro Nomura, Shintaro Yamada, <u>Kanna Fujita</u> , Takanori Fujita, Masahiro Satoh, Chio Oka, Manami Katoh, Masamichi Ito, Mikako Katagiri, Tatsuro Sassa, Bo Zhang, Satoshi Hatsuse, Takanobu Yamada, Mutsuo Harada, Haruhiro Toko, Eisuke Amiya, Masaru Hatano, Osamu Kinoshita, Kan Nawata, Hiroyuki Abe, Tetsuo Ushiku,7 Minoru Ono, Masashi Ikeuchi, Hiroyuki Morita, Hiroyuki Aburatani, and Issei Komuro. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF-β-IGFBP7 axis. <i>Nat Commun.</i> 13, 3275 (2022);. 査読あり
2	Shintaro Yamada, Toshiyuki Ko, Satoshi Hatsuse, Seitaro Nomura, Bo Zhang, Zhehao Dai, Shunsuke Inoue, Masayuki Kubota, Kosuke Sawami, Takanobu Yamada, Tatsuro Sassa, Mikako Katagiri, <u>Kanna Fujita</u> , Manami Katoh, Masamichi Ito, Mutsuo Harada, Haruhiro Toko, Norifumi Takeda, Hiroyuki Morita, Hiroyuki Aburatani & Issei Komuro, Spatiotemporal transcriptome analysis reveals critical roles for mechano-sensing genes at the border zone in remodeling after myocardial infarction. <i>Nat Cardiovasc Res</i> 1, 1072–1083 (2022) 査読あり
3	
4	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年11月	AHA Scientific Sessions 2021 Cardiac Fibroblasts Are Critically Involved in the Development of Heart Failure by Inducing Cardiomyocyte Senescence. Toshiyuki Ko*, Seitaro Nomura, <u>Kanna Fujita</u> , Shintaro Yamada, Bo Zhang, Satoshi Hatsuse, Masahiro Satoh, Masaru Hatano, Hiroyuki Morita and Issei
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		