

**研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	国立循環器病研究センター研究所 心血管老化制御部
<b>氏 名</b>	蕭 詠庭
<b>研 究 テーマ</b>	拡張不全型心不全に対する次世代の治療法開発
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 （図表、写真等の貼付を含む）</li> </ul>	
<p><b>【目的】</b>          本研究の目的は、加齢関連線維性疾患（A-FiD）に対する疾患横断的な治療法を開発することであり、PCPE-1を標的とした治療法の開発を目指した。特に拡張不全型心不全（HFpEF）の病態に着目し、PCPE-1抑制による新規治療法の開発に挑戦した。HFpEFの分子機序は未だ未解明な点が多いが、心臓の線維化による拡張不全が主たる病態である。HFpEFの治療法は極めて限定され新規治療法の開発は急務である。そこで、本研究課題においてHFpEFにおけるPCPE-1の病的意義を明らかにし、同分子を標的とした新規治療法の開発を目指した。</p> <p><b>【方法】</b>  <b>PCPE-1を標的としたHFpEF治療法の開発</b>          本研究課題に先行する形で行なった検討において、様々な遺伝子改変動物を用いた検討の結果、MASH における、PCPE-1の病的意義が明らかになりつつあった。そこで、PCPE-1を抑制するスクリーニングの系の確立も目指した。また、ヒト化PCPE-1過剰発現モデルマウスを作製し、PCPE-1中和抗体により心臓の線維化が抑制されるか検討することを目指した。</p> <p><b>PCPE-1制御メカニズムの検討</b>          バイオインフォマティクス的手法等を用いた検討の結果、PCPE-1が主に褐色脂肪（BAT）で産生されること、PCPE-1のプロモーター領域に転写因子であるc-Fosが結合し、発現を生に制御する可能性が示唆されていた。肥満マウスの褐色脂肪を用いc-Fosのレベルを検討したところ、高脂肪食負荷時には褐色脂肪のc-Fosの発現が上昇することがわかった。そこで、代謝ストレス→c-Fosの核への移行→PCPE-1発現レベルの上昇、という経路を検討することとした。老化に伴い褐色脂肪でPCPE-1が増加することも確認されているが、詳細な機序の解明に挑んだ。</p> <p><b>【結果】</b>          加齢に伴い血中PCPE-1レベルが有意に上昇することから、PCPE-1を「老化促進タンパク」と定義した。肝臓線維化に関する我々の先行研究はすでに EMBO Journal に報告しており（EMBO J. (2024) 43: 4846-4869）。さらに、老化褐色脂肪組織では活性酸素種（ROS）およびDNA損傷マーカーの増加が認められた。また、in vitro解析から、ROS/DNA損傷/c-Fos/c-Jun経路が褐色脂肪細胞における線維化促進性分泌蛋白PCPE-1産生に関与することが示された。BAT特異的欠失モデルの検討により、PCPE-1の主要な産生源がBATであることが確認された。さらに、時間的加齢に加え、食餌性肥満によっても心筋PCPE-1蛋白レベルが上昇した。機能喪失モデル（BAT特異的PCPE-1 KO）および機能獲得モデル（ヒト化PCPE-1 KI）を用いた解析では、PCPE-1が肥満HFpEFモデルにおける左室線維化および拡張不全を増悪させることが明らかとなった。加えて、ヒト検体の解析においても、加齢に伴う血漿PCPE-1の上昇が確認されました。以上より、ROS/DNA損傷/c-Fos/c-Jun経路を介したBAT由来PCPE-1産生増加が、肥満あるいは加齢HFpEFモデルにおける心筋線維化および拡張不全の増強に寄与することが示された。</p>	

**研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –**
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

<b>現 所 属</b>	国立循環器病研究センター研究所 心血管老化制御部
<b>氏 名</b>	蕭 詠庭
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線を引く</u>こと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めないこと。</li> </ul>	
1	<u>Yung-Ting Hsiao</u> , Yohko Yoshida, Hirotsugu Tsuchimochi, Jingyuan Tang, Tin May Aung, Chun-Han Chang, Agian Jeffilano Barinda, Zhihong Li, Nur Syakirah Binti Othman, Tom Yoshizaki, Yiwei Ling, Shujiro Okuda, Manabu Abe, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi, Takayuki Inomata, Hidetaka Kioka, Yasushi Sakata, Daichi Maeda, Yuya Matsue, Takaaki Furihata, Hiroshi Iwata, James T Pearson, Kinya Otsu, Kenneth Walsh, Akihito Ishigami, Tohru Minamino, Ippei Shimizu. PCPE-1 promotes cardiac fibrosis with aging and obesity, JCI Insight (2025), in press, 査読有
2	<u>Yung Ting Hsiao</u> , Yohko Yoshida, Shujiro Okuda, Manabu Abe, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi, Hironori Nakagami, Ryuichi Morishita, Kenya Kamimura, Shuji Terai, Tin May Aung, Ji Li, Takaaki Furihata, Jing Yuan Tang, Kenneth Walsh, Akihito Ishigami, Tohru Minamino & Ippei Shimizu. PCPE-1, a brown adipose tissue-derived cytokine, promotes obesity-induced liver fibrosis, EMBO J. 43: 4846 – 4869 (2024). 査読有
3	
4	
5	
6	
7	
8	

様式 4-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<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、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2024年10月19日	日本心脈管作動物質学会若手研究者交流シンポジウム、蕭 詠庭、Brown adipose tissue-derived aging associated pro-fibrotic protein promotes liver and heart fibrosis
2	2024年12月7-8日	CVMW2024 心血管代謝週間、第41回国際心臓研究学会日本部会、Yung-Ting Hsiao、A Novel Circulating Aging-Associated Profibrotic Protein as a SASP Promotes Heart and Liver Fibrosis
3	2025年3月28-30日	第89回日本循環器学会学術集会、Yung-Ting Hsiao、A Novel Brown Adipose Tissue-Derived Aging-Associated Profibrotic Protein Promotes Fibrosis in Heart and Liver
4	2025年5月10日	CREATE-Global symposium、Yung-Ting Hsiao、PCPE-1 promotes pathogenesis in cardiovascular-metabolic diseases
5	2025年5月11-14日	XXV World Congress International Society for Heart Research (ISHR 2025 NARA)、Yung-Ting Hsiao、Brown adipose tissue-derived SASP factor promotes cardiac fibrosis
6	2025年5月22-25日	22nd Annual Meeting of the Society for Heart and Vascular Metabolism (SHVM)、Yung-Ting Hsiao、A brown adipose tissue-derived aging-associated profibrotic protein, as a SASP promotes heart fibrosis
7	2025年12月13-14日	BCVR2025、第9回日本循環器学会基礎研究フォーラム、Yung-Ting Hsiao、A Novel BAT-derived Pro-Fibrotic Protein Promotes Pathogenesis in Cardiovascular-metabolic Diseases
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1	2026年5月14-17日	The 30th edition of the Asian Pacific Society of Cardiology Congress (APSC 2026)