

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	東京大学医学部附属病院先端循環器医科学講座
氏 名	高橋 佑弥
研究テーマ	心房心筋症の発症及び進行に老化が与える機序の解明： 心房生検検体の組織学的研究

- 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。
- 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)

<目的> 本研究では、心房細動 (AF) 患者における DNA 損傷応答マーカーを指標とした心房筋の細胞老化が、組織構築・心房機能・遺伝子発現に与える影響を多角的に明らかにすることを目的とした。

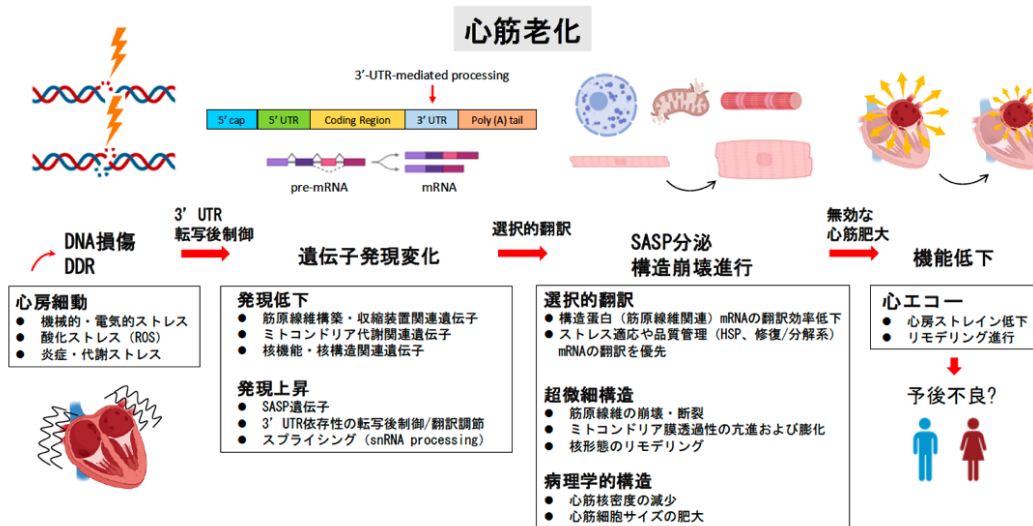
<研究方法> AF 患者の心房筋生検において、poly ADP-ribose (PAR) および γ H2A.X の双方が高発現の症例を老化群 (n=19)、低発現の症例を非老化群 (n=19) と定義し、さらに非 AF 症例 (n=27) を加えた 3 群で比較解析を実施した。病理学的には線維化率、間質率、粗鬆化率、心筋核密度、アミロイド沈着を光学顕微鏡下に定量評価した。電子顕微鏡では核構造、ミトコンドリア、筋原線維の超微細構造を半定量的に評価した。機能解析として、アブレーション前の左房リザーバーストレインを比較した。また、各群 6 例を対象に bulk RNA-seq 解析を行い、老化に伴う分子変化を網羅的に評価した。

<結果・考察> 老化群では非老化群と比較し、心筋細胞肥大を伴い心筋核密度が有意に低下し、クロマチン凝集、核小体消失、ミトコンドリアの腫脹と膜構造の崩壊、筋原線維の断裂といった所見が確認された。

機能解析では非 AF → 非老化群 → 老化群の順に左房ストレインの段階的かつ有意な低下を認めた。

トランスクリプトーム解析では、老化群では、筋構築維持・ミトコンドリア代謝・DNA 修復に関与する遺伝子の発現が低下する一方で、3'UTR 依存的 mRNA 再編成・snRNA3'末端プロセッシング・転写後制御系に関わる遺伝子群の発現が有意に亢進していた。老化心筋では 3'UTR を介した mRNA 転写後制御ネットワークが再構築され、SASP やストレス応答関連 mRNA の翻訳が優先される一方で、筋原線維維持に重要な mRNA の翻訳効率が低下することを示唆する。すなわち、老化心筋では「選択的翻訳」が生じ、結果として無効な心筋肥大が進行し機能が低下している可能性が考えられた。

これらの多層的な異常は、心房リモデリングの進展と AF の発症・維持を結びつける新たな分子病態として位置づけられ、将来的な治療標的探索に資する知見となる。



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>

現 所 属	東京大学医学部附属病院先端循環器医科学講座
氏 名	高橋 佑弥
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 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。 	
1	Nakashima K, Yamaguchi T, <u>Takahashi Y</u> , Otsubo T, Shichida S, Osako R, Shinzato K, Tsuruta K, Nishimura Y, Edayoshi M, Kawano Y, Shintani-Domoto Y, Miyazaki K, Fukui A, Kawaguchi A, Aoki S, Nomura S, Takahashi N, Soejima K, Ito K, Node K. Sex differences in atrial fibrillation-related atrial remodeling assessed by electroanatomics mapping and biopsy. Eur Heart J. 2025:ehaf768. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf768. 査読あり
2	Otsubo T, Shinzato K, Yamaguchi T, Nakashima K, <u>Takahashi Y</u> , Tsuruta K, Edayoshi M, Shichida S, Osako R, Nishimura Y, Kawano Y, Yokoi K, Fukui A, Hirota K, Takigawa M, Miyazaki K, Shintani-Domoto Y, Ito K, Aoki S, Kawaguchi A, Nomura S, Sasano T, Takahashi N, Node K. Feasibility and Safety of Atrial Biopsy – Evidence From 1,000 Cases –. Circ Rep. 2025 doi: 10.1253/circrep.CR-25-0101. 査読あり
3	Shinzato K, <u>Takahashi Y</u> , Yamaguchi T, Otsubo T, Nakashima K, Yoshioka G, Yokoi K, Tsuruta K, Osako R, Shichida S, Nishimura Y, Edayoshi M, Kawano Y, Shintani-Domoto Y, Miyazaki K, Fukui A, Kawaguchi A, Aoki S, Nomura S, Takahashi N, Ito K, Node K. Atrial amyloidosis identified by biopsy in atrial fibrillation: prevalence and clinical presentation. Eur Heart J. 2025 May 20:ehaf332. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf332. 査読あり

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年9月27日	2025年度日本心脈管作動物質学会若手研究者交流シンポジウム、高橋佑弥、心房細動患者の心房筋間質拡大の機序解明
2	2024年10月19日	2024年度日本心脈管作動物質学会若手研究者交流シンポジウム、高橋佑弥、心房細動患者における心房心筋症の進行とHFpEF発祥の関連性-心房筋生検検体による組織学的見地から
3	2024年3月9日	<p>The 88th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, Japan, March 2024.</p> <p><u>Takahashi Y</u>, Takanori Yamaguchi, Toyokazu Otsubo, Kana Nakashima, Shigeki Shichida, Kodai Shinzato, Yuki Nishimura, Kotaro Tsuruta, Ryosuke Oosako, Makoto Edayoshi, Yuuki Kawano, Akira Fukui, Naohiko Takahashi, Shigehisa Aoki, Koichi Node. Decrease in Myocardial Nuclear Density as a New Histological Feature of Atrial and Ventricular Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation.</p>
4	2024年3月9日	<p>The 88th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, Japan, March 2024.</p> <p><u>Takahashi Y</u>, Yamaguchi T, Otsubo T, Nakashima K, Shichida S, Shinzato K, Nishimura Y, Tsuruta K, Oosako R, Edayoshi M, Kawano Y, Fukui A, Takahashi N, Aoki S, Node K.</p> <p>Profiling of Patients with Atrial Fibrillation Based on Atrial and Ventricular Cardiomyocyte Density: Evidence from Endocardial Biopsy.</p>
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		