

第 12 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <概要>

現 所 属	東京大学医学部附属病院循環器内科
氏 名	伊藤 正道
研究テーマ	心不全の予防的介入実現のための臓器特異的 DNA 損傷応答・修復機構の解明
<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。 ● 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) 	
<p>[背景] 心不全はあらゆる心疾患の終末像で、心臓の収縮力が低下して全身の需要に見合う拍出を維持できなくなった病的な状態である。本邦では心不全患者は爆発的に増加しており、予防法・治療法の開発が急務である。疫学研究では、高血圧、糖尿病などの生活習慣病の保因者は心不全発症のリスクが高いと報告されているが、発症前の早期段階の心臓における分子病態は十分理解されておらず、特異的な介入法は確立されていない。</p> <p>我々はこれまで、圧負荷心不全や遺伝性心筋症などの様々な心不全モデルを用いた研究の結果から、心機能異常出現の共通の分子機序として心筋細胞における DNA 損傷の蓄積とそれに伴う持続的な DNA 損傷応答(DNA damage response; DDR)の亢進が関与することを報告してきた。一般的に心臓では虚血に伴う活性酸素種の産生や DNA 毒性物質への曝露の結果 DNA 損傷を生じ、p53/p21 等の DDR 分子が活性化され、老化やアポトーシス等の変化を生じ心機能破綻に向かう。しかし、ヒト心臓における DDR においてどのような分子がその誘導・抑制に関与しているか、またどのような介入を行えば適切に DDR を抑制できるかは明らかになっていない。</p> <p>[目的] 本研究の目的は、心筋細胞の DDR の活性化・抑制に関与する分子機構を網羅的に明らかにし、DDR の適切な抑制方法を開発することである。</p> <p>[方法] 網羅的な遺伝子のスクリーニングを行うため、dCas9-KRAB 恒常発現ヒト iPS 心筋細胞を作成し、DNA 損傷応答関連分子 440 種類に対する sgRNA ライブラリーを構築して CRISPRi スクリーニングを実施した。各遺伝子のノックダウン誘導後、心筋細胞に DDR を誘導する負荷（H₂O₂ 投与、doxorubicin 投与）を与え、DNA 損傷マーカー分子であるγH2AX、DDR の下流分子である p21 の発現強度をリードアウトとしてヒット遺伝子の探索を行った。</p> <p>[結果] 1 次スクリーニングとして、H₂O₂ 投与下に上記の CRISPR スクリーニングを実施した。その結果、摂動によって DDR が抑制される遺伝子群が 42 個、DDR が亢進する遺伝子群が 30 個同定された。次に 2 次スクリーニングとして、doxorubicin 投与下に CRISPR スクリーニングを行った。その結果、H₂O₂ と共通してノックダウン後に心筋細胞の DDR マーカーの発現が上昇する遺伝子が 4 つあり、その中に SUMO 化に関与する分子 X が同定された。心筋細胞で X をノックダウンしたところ DNA 損傷の蓄積が亢進し、RNA-seq ではミトコンドリア機能の障害が誘導された。X の過剰発現は DNA 損傷の軽減をもたらした。さらにマウス圧負荷心不全モデルで X をノックダウンしたところ心機能の低下が助長され、一方で過剰発現によって心機能の改善をもたらした。免疫沈降による SUMO 化基質の探索の結果、酸化ストレス応答経路に関与する分子 Y を標的としていることが判明した。</p> <p>[まとめと今後の計画] 本研究により分子 X の心不全の DNA 損傷応答抑制作用、すなわち Y の SUMO 化を介した参加ストレス抵抗性の誘導機構が明らかになった。また X の活性化による心不全の予後改善の可能性が明らかになった。今後は心不全への臨床応用実装を目指し、X の他の基質の同定、ヒト心不全における X の発現解析、X の発現誘導・活性化手法の探索を目指す。</p>	

第 12 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（追加助成） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	東京大学医学部附属病院循環器内科
氏 名	伊藤 正道
<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。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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</u>を引くこと。 ● 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アブストラクトは含めないこと。 	
1	Heart failure-specific cardiac fibroblasts contribute to cardiac dysfunction via the MYC-CXCL1-CXCR2 axis. Komuro J, Hashimoto H, Katsuki T, Kusumoto D, Katoh M, Ko T, <u>Ito M</u> , Katagiri M, Kubota M, Yamada S, Nakamura T, Akiba Y, Kouka T, Komuro K, Kimura M, Ito S, Nomura S, Komuro I, Fukuda K, Yuasa S, Ieda M. Nat Cardiovasc Res . 2025 Sep;4(9):1135-1151. 査読あり
2	LMNA Q353R Mutation Causes Dilated Cardiomyopathy Through Impaired Vitamin D Signaling. <u>Ito M</u> , Katoh M, Sassa T, Ko T, Fujita K, Yamada S, Miura K, Toyoda M, Takada S, Tobita T, Katagiri M, Kubota M, Yamada T, Hatsuse S, Morita H, Ikeuchi M, Matsuura K, Umezawa A, Nomura S, Aburatani H, Komuro I. Circulation . 2024 Sep 17;150(12):971-974.
3	Myocardial DNA Damage Is Responsible for the Relationship Between Genotype and Reverse Remodeling in Patients With Dilated Cardiomyopathy. Dai Z, Ko T, Inoue S, Nomura S, Fujita K, Onoue K, Kuramoto Y, Asano Y, Katoh M, Yamada S, Katagiri M, Zhang B, Yamada T, Heryed T, Sawami K, Jimba T, Hori N, Kubota M, <u>Ito M</u> , Amiya E, Hatano M, Takeda N, Morita H, Saito Y, Takeda N, Komuro I. Circ Heart Fail . 2024 Nov;17(11):e011879.
4	Vaccine Therapy for Heart Failure Targeting the Inflammatory Cytokine Igfbp7. Katoh M, Nomura S, Yamada S, <u>Ito M</u> , Hayashi H, Katagiri M, Heryed T, Fujiwara T, Takeda N, Nishida M, Sugaya M, Kato M, Osawa T, Abe H, Sakurai Y, Ko T, Fujita K, Zhang B, Hatsuse S, Yamada T, Inoue S, Dai Z, Kubota M, Sawami K, Ono M, Morita H, Kubota Y, Mizuno S, Takahashi S, Nakanishi M, Ushiku T, Nakagami H, Aburatani H, Komuro I. Circulation . 2024 Jul 30;150(5):374-389.

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、本研究助成金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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2026年1月	Keystone Symposia: iPSC: Progress, Opportunities, and Challenge (Kyoto, Japan) Masayuki Kuobota, Masamichi Ito, Issei Komuro CRISPR screening identifies critical factors regulating DNA damage response in human cardiomyocytes under oxidative stress
3	2024年11月	AHA Scientific Session 2024 (Chicago, US) Masayuki Kuobota, Masamichi Ito, Issei Komuro CRISPR screening identifies critical factors regulating DNA damage
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2026/3	投稿予定 Kubota M, Ito Mt al. CRISPR screening identifies critical factors regulating DNA damage response in human cardiomyocytes under oxidative stress.
2		
3		
4		
5		