

心筋梗塞の新たな治療ターゲットを発見
——心筋梗塞の後に生じる時間的・空間的な遺伝子発現の変化を網羅的に解析——

1. 発表者：

- 候 聡志 (東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座／東京大学医学部附属病院循環器内科 特任助教)
- 野村 征太郎 (東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座／東京大学医学部附属病院循環器内科 特任助教)
- 山田 臣太郎 (東京大学医学部附属病院循環器内科 特任研究員)
- 初瀬 慧 (東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 医学博士課程／東京大学医学部附属病院循環器内科 医師)
- 油谷 浩幸 (東京大学名誉教授／東京大学先端科学技術研究センター シニアリサーチフェロー)
- 小室 一成 (東京大学大学院医学系研究科循環器内科学／東京大学医学部附属病院循環器内科 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆心筋梗塞後に心臓の各領域の細胞で活性化する遺伝子の経時的な変化を網羅的に明らかにしました。
- ◆心筋梗塞後の急性期において、梗塞領域の周辺的心筋細胞では *Csrp3* のようなメカニカルストレス応答遺伝子が活性化し、それが慢性期の心機能悪化を防ぐ役割があることを解明しました。
- ◆本研究成果は心筋梗塞の新たな治療法開発に貢献するだけでなく、本研究のデータは今後の心筋梗塞研究に大きく貢献すると期待されます。

3. 発表概要：

心筋梗塞は、心臓に血液を供給する冠動脈が閉塞することで生じる代表的な循環器疾患の一つです。発症後の急性期にうまく救命できても、その後に慢性心不全（注1）を来すことが多く、その医療費負担は日本のみならず世界的な問題となっています。

本研究で、東京大学医学部附属病院循環器内科の候聡志特任助教、野村征太郎特任助教、山田臣太郎特任研究員、初瀬慧医師、小室一成教授、東京大学の油谷浩幸名誉教授らの研究グループは、シングルセル解析（注2）と空間的遺伝子発現解析（注3）を活用し、心筋梗塞後に心臓の中のどこにある細胞がどのような遺伝子を働かせているかを経時的に明らかにしました。そして、心筋梗塞後の急性期に梗塞領域の周辺的心筋細胞で *Csrp3*（注4）というメカニカルストレス応答遺伝子（注5）が活性化し、それが慢性期に生じる心機能の悪化を防ぐ役割を果たすことを解明しました（図）。本研究は心筋梗塞の新しい治療法の開発に寄与するのみならず、本研究によって得られたシングルセル解析や空間遺伝子発現解析のデータは同分野の新たな研究開発に役立つと期待されます。

本研究成果は日本時間11月18日に英国科学雑誌 *Nature Cardiovascular Research* にて発表されました。なお、本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「心筋梗塞における時空間的シングルセル解析による病態解

明と治療法開発」(研究開発代表者:野村征太郎)、同事業「空間的シングルセル解析によるHFpEFの病態解明」(研究開発代表者:小室一成)、革新的先端研究開発支援事業(PRIME)「心臓ストレス応答における個体シングルセル四次元ダイナミクス」(研究開発代表者:野村征太郎)、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現」(研究開発代表者:小室一成)、革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)「心筋メカノバイオロジー機構の解明による心不全治療法の開発」(研究開発代表者:小室一成)、再生医療実現拠点ネットワークプログラム「心筋細胞を標的とした遺伝子治療・変異修復治療による心臓疾患治療法の開発」(研究代表者:野村征太郎)、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究S「非分裂細胞である心筋細胞のDNA損傷と老化による心不全発症機序の解明と応用」(21H05045, 研究代表者:小室一成)、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究A「複合的アプローチによる心臓システム構造の統合的理解とその制御」(22H00471, 研究代表者:野村征太郎)、日本学術振興会科学研究費助成事業若手研究「心筋梗塞後組織修復及びリモデリングにおける一細胞レベル病態ダイナミクスの解明」(19K17587, 研究代表者:候聡志)、科学技術振興機構創発的研究支援事業「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」(JPMJFR210U, 研究代表者:野村征太郎)等の支援により行われました。

4. 発表内容:

<研究の背景>

心筋梗塞は、心臓に血液を供給する冠動脈が閉塞することで生じる代表的な循環器疾患の一つです。日本では年間7万人以上が罹患し、カテーテル治療をはじめとした急性期治療の進歩により救命率は向上しているものの、依然として年間6千人以上が亡くなっているのが実情です。また、たとえ急性期でうまく救命できても、その後に慢性心不全を来すことが多く、その医療費負担は日本のみならず世界的に問題となっています。心筋梗塞のこれまでの基礎研究は心臓全体で生じる変化を解析する研究がほとんどであり、心筋梗塞が生じた領域・その周囲の領域・遠隔領域といった心臓の各領域で生じる変化の違いを時系列的に解析する研究はほとんどありませんでした。

<研究の内容>

研究グループはシングルセル解析と空間的遺伝子発現解析という手法を用い、心筋梗塞後に心臓の各領域に存在する細胞で時系列的に働く遺伝子の変化を網羅的に調べました。通常シングルセル解析では、分析した細胞が元々組織内のどこに存在していたかが分からなくなってしまうのですが、空間的遺伝子発現解析の手法を併用することで、この制約を克服しました。その結果、心筋梗塞後翌日の心臓では、梗塞領域の周辺に存在する心筋細胞で特異的にメカノストレス応答遺伝子が活性化することが明らかとなりました。そのうちの代表的な遺伝子としてCsrp3に着目し、心筋梗塞後のマウスの心臓でその働きを活性化もしくは抑制するとメカノストレス応答が活性化もしくは抑制され、慢性期に生じる心不全が改善もしくは悪化することが分かりました。つまり、心筋梗塞後の梗塞領域周囲で急性期に生じるメカノストレス応答の活性化は心機能の悪化を防ぐ役割があると考えられました。

<本研究の社会的意義と今後の予定>

本研究で見出されたCsrp3は、心筋梗塞における新しい治療標的分子と考えられ、その働きを活性化させることで慢性期の心機能悪化を防ぐ治療法開発につながると期待されます。ま

た、本研究により報告されたシングルセル解析や空間遺伝子発現解析のデータは同分野の新たな研究開発に役立つと期待されます。本研究ではマウスを用いて心筋梗塞の病態を解析しましたが、今後はヒト組織検体をシングルセル解析と空間的遺伝子発現解析の統合解析によって様々な循環器疾患の病態を明らかにしていきます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature Cardiovascular Research」（オンライン版：11月17日（英国時間））

論文タイトル：Spatiotemporal transcriptome analysis reveals critical roles for mechanosensing genes at the border zone in remodeling after myocardial infarction

著者：Shintaro Yamada^{*}, Toshiyuki Ko^{*}, Satoshi Hatsuse^{*}, Seitaro Nomura^{*†}, Bo Zhang, Zhehao Dai, Shunsuke Inoue, Masayuki Kubota, Kosuke Sawami, Takanobu Yamada, Tatsuro Sassa, Mikako Katagiri, Kanna Fujita, Manami Katoh, Masamichi Ito, Mutsuo Harada, Haruhiro Toko, Norifumi Takeda, Hiroyuki Morita, Hiroyuki Aburatani[†] and Issei Komuro[†]

*：共筆頭著者

†：共責任著者

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 循環器内科
教授 小室 一成（こむろ いっせい）

循環器内科／重症心不全治療開発講座
特任助教 野村 征太郎（のむら せいたろう）

循環器内科／重症心不全治療開発講座
特任助教 候 聡志（こう としゆき）

<広報に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) 慢性心不全

心不全とは、心臓の機能が低下することで息切れやむくみを来とし、寿命を縮める病気です。心臓の機能が低下する原因は多岐にわたりますが、心不全が突然発症する場合や症状が急激に悪化する場合を“急性心不全”、心臓の機能が低下した状態が続いて症状や容態が安定ないしは徐々に進行している場合を“慢性心不全”と言います。治療としては、個々の患者さんの病状に応じて内科的治療（薬物治療）やカテーテル治療、デバイス治療、外科的治療（手術治療）などが行われます。

(注2) シングルセル解析 (Single-cell RNA sequencing)

生命活動を担うために、生体を構成する細胞は必要に応じてタンパク質の設計図である遺伝子を基にメッセンジャーRNA と呼ばれる物質を作ります。こうした全てのメッセンジャーRNA の情報を次世代シーケンサーと呼ばれる機器を用いて調べることを網羅的遺伝子発現解析と呼びます。本研究で行ったように、細胞一つ一つを区別して網羅的遺伝子発現解析を行うことをシングルセル解析 (Single-cell RNA sequencing) と呼びます。すなわち、シングルセル解析では一つの細胞に含まれる全てのメッセンジャーRNA の量を解析する手法となります。

(注3) 空間的遺伝子発現解析

シングルセル解析では、まず細胞を一つ一つに分ける作業が必要になるため、個々の細胞が元々組織内のどこに存在していたのかという位置情報が失われます。一方で、空間的遺伝子発現解析では組織の形を保った状態で組織をたくさんの微小な領域に分割し、その領域ごとに網羅的遺伝子発現解析を行います。本研究ではシングルセル解析と空間的遺伝子発現解析のデータを統合することにより、結果的に組織内における位置情報を保持したまま一つ一つの細胞における全メッセンジャーRNA の量を解析することに成功しました。

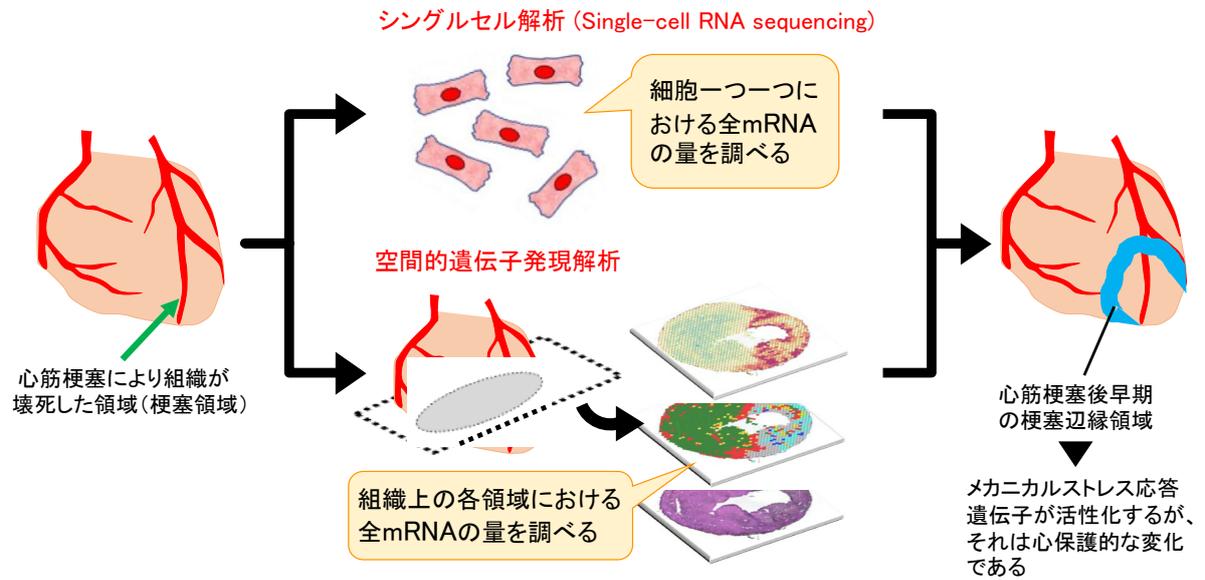
(注4) Csrp3 (Cysteine and glycine-rich protein 3)

心筋や骨格筋における収縮単位であるサルコメアを構成するタンパク質 MLP (Muscle LIM protein) をコードする遺伝子。細胞が周囲から機械的な刺激を受けるとそれを感受してこの遺伝子の働きが活性化します。また、この遺伝子の変異は肥大型心筋症や拡張型心筋症といった心臓疾患の発症につながることが知られています。

(注5) メカノストレス応答遺伝子

細胞が周囲からの機械的な刺激を受けた際に発現する遺伝子のこと。

8. 添付資料：



図：心筋梗塞前後の心臓を用いたシングルセル解析および空間的遺伝子発現解析
心筋梗塞後の急性期において、梗塞領域の周辺的心筋細胞では *Csrp3* のようなメカニカルストレス応答遺伝子が活性化し、それが心筋梗塞後慢性期の心機能悪化を防ぐ役割があることが明らかとなった。