

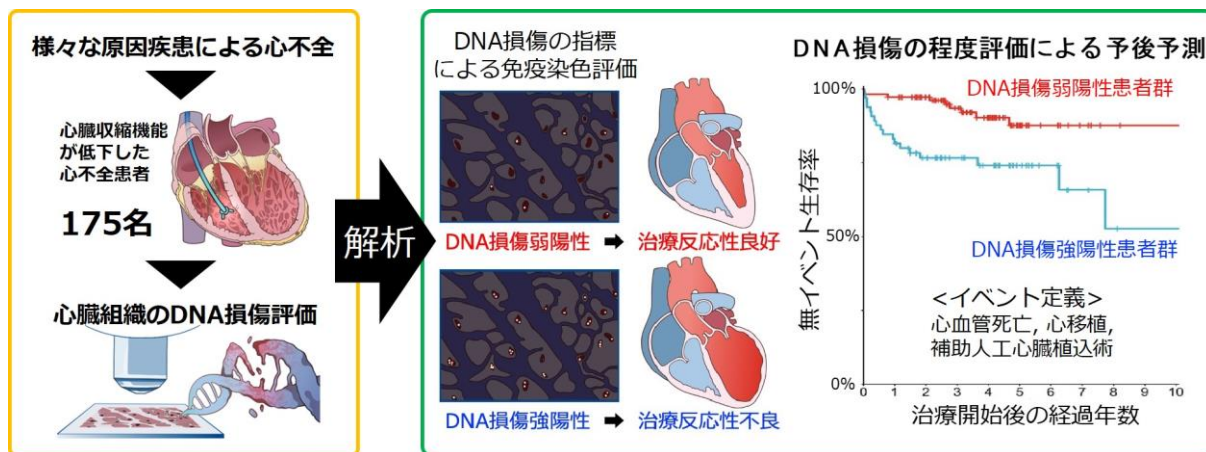
2023年11月6日  
東京大学  
奈良県立医科大学  
国際医療福祉大学

## 心筋 DNA 損傷を指標とした心不全患者の 治療応答性や生命予後の高精度予測法を開発

——心臓収縮機能の低下した心不全に共通する心筋 DNA 損傷の重要性の解明——

### 発表のポイント

- ◆背景にある原因疾患に関係なく、心臓収縮機能が低下した心不全を呈する患者の治療前の心筋 DNA 損傷の程度を定量評価することで、治療応答性や病状の経過を高精度で予測できることを明らかにしました。
- ◆心筋 DNA 損傷の定量評価による予後予測法の有用性を検証できたほか、多岐に渡る心不全の原因疾患の何れにおいても DNA 損傷は共通して見られる病態であることが示唆されました。
- ◆心不全患者の予後予測を可能にする DNA 損傷定量評価法の有用性を確認することができ、近年叫ばれている個別化医療・精密医療を心不全臨床において実践する上で大事な基盤的技術になると期待されます。



心不全患者の治療応答性を心筋 DNA 損傷の評価によって事前予測する手法の開発

### 概要

東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座の候聡志特任助教、同大学大学院医学系研究科の戴哲皓大学院生（医学博士課程）、同大学大学院医学系研究科先端循環器医学講座の野村征太郎特任准教授、小室一成特任教授と、奈良県立医科大学附属病院循環器内科の尾上健児講師、奈良県立病院機構奈良県西和医療センターの斎藤能彦総長らによる研究グループは、心不全（注1）患者において心筋 DNA 損傷（注2）の程度を調べることにより生命予後の予測が可能となることを明らかにしました。

本研究では心筋生検（注3）組織を用いて DNA 損傷の程度を評価する方法を開発し、それにより心不全の原因疾患に関係なく、心臓収縮機能の低下した心不全患者では DNA 損傷の程度に

比例して治療応答性や生命予後が悪化することが明らかとなりました。本研究は心不全領域における個別化医療・精密医療（注4）の実践に直結するのみならず、DNA 損傷が多岐にわたる原因疾患によって生じる心不全の共通した病態であることを示唆しており、今後の心不全研究に役立つことが期待されます。

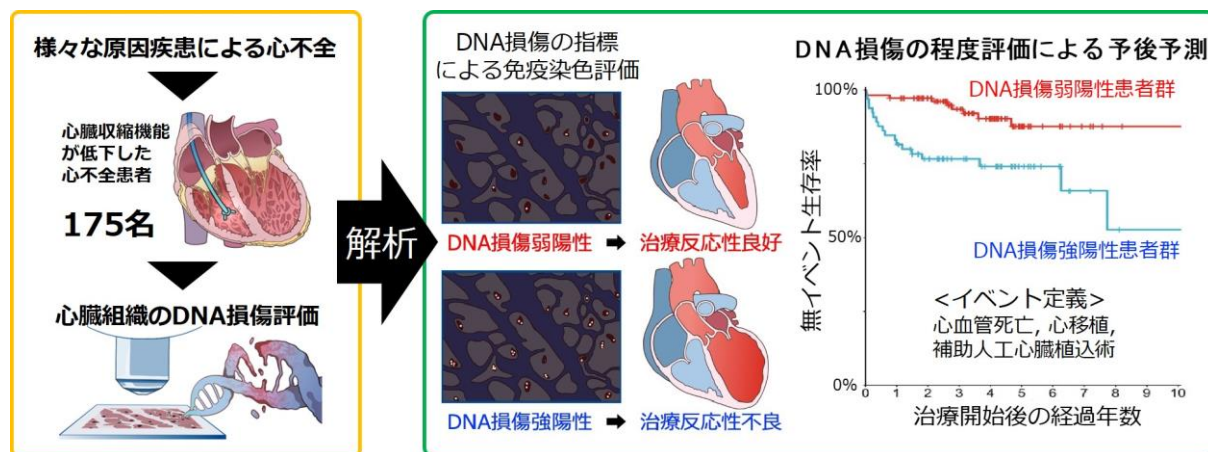


図1：心不全患者の治療応答性を心筋 DNA 損傷の評価によって事前予測する手法の開発

薬物治療が導入される前の拡張型心筋症心不全患者から得られた心筋生検組織に対して、ポリ（ADP-リボース）や $\gamma$ -H2A.XといったDNA損傷の指標の程度を評価しました。その結果と患者の臨床情報を統合して解析した結果、治療開始前の心臓組織に見られるDNA損傷の程度が治療応答性を予測することが分かりました。

## 発表内容

心不全とは、さまざまな原因により心臓の機能が悪くなり、息切れやむくみが生じ、がんと並んで世界中の人の命を脅かす病気です。心不全の経過や治療に対する効果は非常に多様であり、治療薬が効いて心臓の機能が回復する患者がいる一方で、あらゆる治療を尽くしても心臓機能が回復せずに早い段階で心臓移植をしなければ命を救うことができない患者もいます。このような治療に対する効果や予後（病状の経過）を治療前に評価できれば、治療応答性（薬による効果）が良いと考えられる患者には薬による治療（内科的治療）を積極的に行う一方で、治療応答性が悪いと考えられる患者には早期に補助人工心臓の使用や心臓移植（外科的治療も含めて）を検討するなどして命を救うことができるようになることが期待されます。このように、個々の患者に適切な治療を施すことができること（個別化医療・精密医療）が心不全の臨床において待望されていますが、現段階ではまだ簡便かつ正確に治療応答性を予測することは困難であるため、基本的に画一的な治療を施すしかありません。

研究グループは過去の研究において、マウスが心不全になると心臓にある心筋細胞の核の中にあるDNAにキズが生じ（DNA損傷）、それが心筋細胞の不全化（心臓のポンプ作用を十分に果たせない心筋細胞になってしまうこと）を誘導することを明らかにした他、DNA損傷がヒトにおいても心不全の病態を規定する重要な因子であることを見出していました（プレスリリース①、②）。また、58例の拡張型心筋症（原因不明の心筋障害により心不全となる疾患）患者の治療導入前に採取された心筋生検組織を用いて、DNA損傷の指標であるポリ（ADP-リボース）や $\gamma$ -H2A.Xの程度を評価することで、高い精度で患者の治療応答性を予測できることを報告していました（プレスリリース③）。

本研究では同様の評価法を用いて、東京大学医学部附属病院及び奈良県立医科大学附属病院で治療導入前に心筋生検を受けた175名の心不全患者を対象に、DNA損傷評価の有用性を検討

しました。以前の報告と違い、本研究では心不全の原因を拡張型心筋症に限定することなく、多岐にわたる各疾患によって引き起こされる心臓収縮機能が低下した心不全全般の患者を対象としました。その結果、過去の報告同様、治療応答性不良患者の治療導入前の心筋生検組織ではDNA損傷の程度が有意に強いことが分かりました。組織内のDNA損傷核の存在率に基づいて患者をDNA損傷<強陽性群>・<弱陽性群>に分類すると、高い精度で生命予後を予測できたことから、近年叫ばれている個別化医療・精密医療を心不全臨床において実践する上で大事な基盤的技術になると期待されます。また本研究により、多岐に渡る心不全の原因疾患の何れにおいても、DNA損傷は共通して見られる病態であることが示唆されたため、今後DNA損傷に着目した心不全治療法の開発が期待されます。

#### ○関連情報：

「プレスリリース①：シングルセル解析と機械学習により心不全において心筋細胞が肥大化・不全化するメカニズム（心筋リモデリング機構）を解明」（2018/10/30）

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20181030.html>

「プレスリリース②：心臓の線維芽細胞が心不全の発症を制御するしくみを発見」（2022/6/9）

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20220609.html>

「プレスリリース③：心不全患者の予後や治療応答性を高精度で予測する手法を開発」（2019/9/26）

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20190926.html>

#### 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科

戴 哲皓 大学院生（医学博士課程）

重症心不全治療開発講座

候 聡志 特任助教

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科

先端循環器医科学講座

野村 征太郎 特任准教授

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科

小室 一成 特任教授

兼：国際医療福祉大学 副学長

奈良県立医科大学附属病院

循環器内科

尾上 健児 講師

奈良県立病院機構奈良県西和医療センター

齋藤 能彦 総長

兼：奈良県立医科大学 名誉教授

## 論文情報

雑誌名：Journal of the American College of Cardiology (JACC) : Heart Failure

題名：Myocardial DNA Damage Predicts Heart Failure Outcome in Various Underlying Diseases

著者名：Zhehao Dai, Toshiyuki Ko, Kanna Fujita, \*Seitaro Nomura, Yukari Uemura, Kenji Onoue, Momoko Hamano, Manami Katoh, Shintaro Yamada, Mikako Katagiri, Bo Zhang, Satoshi Hatsuse, Takanobu Yamada, Shunsuke Inoue, Masayuki Kubota, Kosuke Sawami, Tuolisi Heryed, Masamichi Ito, Eisuke Amiya, Masaru Hatano, Norifumi Takeda, Hiroyuki Morita, Yoshihiro Yamanishi, Yoshihiko Saito, \*Issei Komuro

DOI : 10.1016/j.jchf.2023.09.027

URL : <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.027>

## 注意事項（解禁情報）

日本時間 11 月 7 日午前 4 時（米国東部標準時：6 日 14 時）以前の公表は禁じられています。

## 研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「オールジャパン拡張型心筋症ゲノムコホート研究によるゲノム医療の発展（課題番号：JP21ek0109543）」（代表：野村征太郎）、「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療（課題番号：JP20ek0109487）」（代表：小室一成）、「シングルセル分子病理解析による心臓サルコイドーシスのバイオマーカー同定と治療標的探索（課題番号：JP21ek0109569）」（代表：小室一成）、「時空間的遺伝子発現・制御解析に基づく難治性肥大型心筋症の病態解明（課題番号：JP22ek0109600）」（代表：候聡志）、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「空間的シングルセル解析による HFpEF の病態解明（課題番号：JP20ek0210141）」（代表：小室一成）、「DNA 損傷応答・核形態の機械学習による心不全の予後・治療応答予測モデルの構築（課題番号：JP19ek0210118）」（代表：小室一成）、革新的先端研究開発支援事業「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（課題番号：JP17gm0810013）」（代表：小室一成）、ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム事業「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（課題番号：JP18km0405209）」（代表：小室一成）、科研費・基盤研究（S；課題番号 21H05045）「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」（代表：小室一成）、科研費・基盤研究（A；22H00471）「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」（代表：野村征太郎）、JST 創発的研究支援事業（JPMJFR210U）「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」（代表：野村征太郎）、UTEC-UTokyo FSI Research Grant Program 等の支援により行われました。

## 用語解説

### （注 1）心不全

心不全とは、心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、段々悪くなって生命を縮める病気です。心臓の機能が損なわれる原因はさまざまであり、個々の患者の病状に応じて手術治療や



カテーテル治療などの侵襲的治療が行われることもある一方で、薬物治療についてはまだそれほど患者に応じた使い分けや治療効果の予測がなされていないのが現状です。

#### （注2）心筋 DNA 損傷

様々な要因により、心臓にある心筋細胞の核の中にある DNA にキズが生じてしまう現象のこと。本研究グループのこれまでの研究により、心不全患者の心臓では健常者と比較して心筋 DNA 損傷が多くみられ、それ自体が心不全をより悪くしてしまうことが分かっています。

#### （注3）心筋生検

臨床現場において、心臓病の診断目的でカテーテルを用いて組織の一部を採取する検査のこと。本研究では得られた生検組織内に含まれる DNA 損傷の指標となるポリ（ADP-リボース）・ $\gamma$ -H2A.X 抗原（目的とする分子）の局在を免疫染色という手法で評価し、顕微鏡下で観察し、その程度を計測しました。

#### （注4）個別化医療・精密医療

心不全の治療は多岐にわたりますが、治療への反応性や病状の経過は患者一人一人で大きく異なります。このような治療に対する効果や病状の経過を前もって評価（=重症度・予後予測）することができれば、個々の患者に応じた適切な治療戦略の選択や医療資源の節約につながると期待されます。

### 問合せ先

（研究内容については発表者にお問合せください）

東京大学医学部附属病院 循環器内科

（東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座）

特任助教 候 聡志（こう としゆき）

（東京大学大学院医学系研究科 先端循環器医科学講座）

特任准教授 野村 征太郎（のむら せいたろう）

〈広報担当連絡先〉

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

Tel：03-5800-9188 E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

奈良県立医科大学 研究推進課産学連携推進係

担当：阪田

Tel：0744-22-3051（内線：2552） E-mail：sangaku@naramed-u.ac.jp

国際医療福祉大学 東京事務所 広報部

担当：赤津

Tel：03-5574-3828 E-mail：press@iuhw.ac.jp