

平成 30 年 10 月 31 日

各位

一般社団法人 日本循環器学会

## シングルセル解析と AI により心不全発症のメカニズムを解明

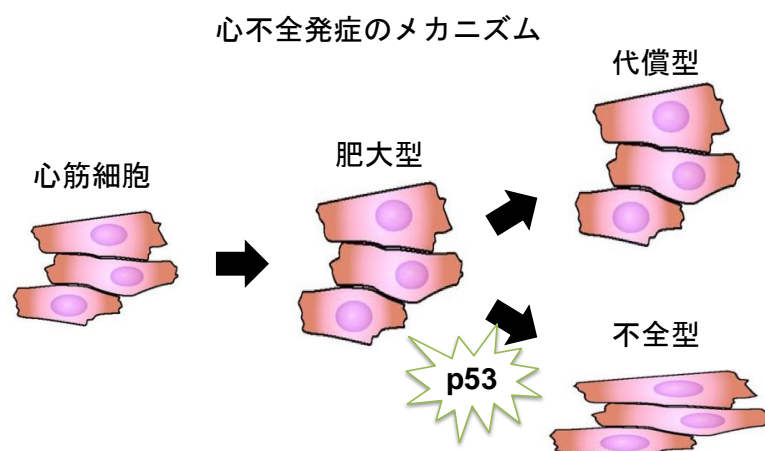
日本循環器学会は 2017 年 10 月に、心不全とは「心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気」であるという定義を発表しました。心不全はがんと並んで世界中で多くの患者の命を脅かしており、日本循環器学会が 2016 年に策定した「脳卒中と循環器病克服 5 カ年計画」の中でも 3 大疾患の一つとなっています。

心臓に高血圧や弁膜症（心臓の弁の異常により心臓の中で血液の逆流や渋滞が生じる疾患）のような負荷がかかると代償的に心臓は肥大してポンプ機能を維持しようとしませんが、慢性的な負荷が続くと心臓機能の低下を引き起こし、心不全を発症してしまいます。その過程で、心臓のポンプ機能の中心を担っている心筋細胞にどのような変化が起きて代償的な肥大から心不全へと移行してしまうのか、これまで詳細なメカニズムはわかりませんでした。

この問題を解決するために、東京大学医学部附属病院 循環器内科の小室一成教授、野村征太郎特任助教、先端科学技術研究センターの油谷浩幸教授らは、シングルセル全遺伝子解析法（ひとつひとつの細胞の全ての遺伝子の発現量を解析する手法）と人工知能（AI）を組み合わせ、心不全モデルマウスや心不全患者さんの心筋細胞の状態を調べました。

その結果分かったことをまとめると以下の 3 点になります。

- ① 負荷がかかると、全ての心筋細胞は肥大型の心筋細胞になる。
- ② 負荷が続くと、肥大型心筋細胞は代償型・不全型という 2 種類の心筋細胞に分岐する。
- ③ 分岐点において p53 という「がん抑制遺伝子」が活性化すると不全型の心筋細胞になる。





以下に詳しく説明します。

- ① 心筋細胞は紡錘状の形をしています。心臓に負荷がかかると心筋細胞は負荷に打ち勝つために肥大（短径が増大します）するとともに、ポンプ機能の維持に必要なエネルギーを生み出すためにミトコンドリア（心筋細胞のエネルギーの源である ATP を産生する装置です）をたくさん作ります。
- ② しかし慢性的に負荷を受け続けると、肥大型の心筋細胞は代償型と不全型という 2 種類の心筋細胞へ分岐します。代償型はミトコンドリアを維持してエネルギーを保っていますが、不全型は十分なミトコンドリアを作ることができずエネルギー不足となり肥大ではなく伸びきったゴムのように伸長した形になってしまいます。
- ③ 特に慢性的な負荷により p53 という「がん抑制遺伝子」が分岐点において活性化すると不全型の心筋細胞になってしまいます。この不全型の心筋細胞が多くなると心不全を発症します。不全型の心筋細胞を多く持つ患者さんは、治療に対して良く反応しないこともわかりました。

これらの成果は、心不全発症のメカニズムを明らかにしただけでなく、ひとりひとりの心不全患者さんの特徴を把握する新たな方法として注目され、心不全の精密医療（個別化医療）の実現に貢献するものとして期待されます。

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）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（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「心不全発症における心筋細胞不均一性の意義（研究代表者：小室一成）」、日本循環器学会 基礎研究助成「心臓細胞分子アトラスによる心臓疾患の病態解明および精密医療の実現（研究代表者：野村征太郎）」等の支援により行われ、日本時間 10 月 30 日に英国の科学雑誌 *Nature Communications* にて発表されました。

以上

<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）

TEL : 03-5800-6526（直通） E-mail : komuro-tky@umin.ac.jp