

博士論文（要約）

心筋症の予後層別化を目指した
患者心臓検体の分子病理解析

藤田 寛奈

博士論文の要約

論文題目 心筋症の予後層別化を目指した 患者心臓検体の分子病理解析

氏名 藤田 寛奈

心不全は患者数の増加が顕著で、その半数以上が薬剤抵抗性の経過をたどる進行性の疾患であるが、疾患の詳細な発症進展機序に基づく特異的治療や正確な予後予測指標は確立されていない。一細胞解析は生物の発生過程や疾患の発症進展などにおける不均一な細胞応答を詳細にとらえることのできる手法であり、我々のグループでは過去に圧負荷心全モデルマウスを用いた心筋一細胞トランスクリプトーム解析により心不全に伴う心筋細胞の応答の不均一性や心不全の発症進展における遺伝子発現状態の詳細な変化を明らかにし、DNA ダメージ応答経路が心不全の進行に重要な役割を果たすことを見出してきた。

本研究では、ヒトにおける心不全の分子病態の解明及び分子病態に基づく予後予測指標の確立を目指し、生体の発生や疾患の発症過程における細胞の不均一な分子応答を高解像度に解析できる一細胞及び一核トランスクリプトーム解析手法を用い、ヒト心筋検体を用いた一細胞レベルのトランスクリプトーム解析プラットフォームを確立した。

一核トランスクリプトーム解析により、遺伝子発現状態から細胞種を再分類することで心臓を構成する全て細胞種を対象とした網羅的解析が可能となり、各細胞種における心不全に伴う遺伝子発現状態の変化を見出した。また心筋一細胞トランスクリプトーム解析により心筋細胞における遺伝子発現状態の変化をより詳細に解析したところ、心不全に反応して心筋が複数の細胞クラスターに分類され、重要な系としてDNA ダメージ応答経路をはじめとする複数の経路を見出すことができた。特にDNA ダメージ応答経路については病理組織を用いた検証結果よりこれがヒトの心筋症の予後予測指標となる可能性を見出した。

今回見出した経路が心不全の病態に及ぼす影響やそのメカニズム、予後との関連についてさらに解析を継続し、心不全の予後層別化や精密医療の礎となることを目指したい。