

## ノバルティスファーマ基礎研究助成での 研究結果について

### 稲住 英明

京都大学医学部附属病院 循環器内科

高齢者心不全モデルとして、横行大動脈を縮窄した圧負荷心不全モデルマウスと、高脂肪食+L-NAMEを投与したHFpEF(左室収縮能の保たれた心不全)モデルマウスを検証し、高齢マウス(96週齢)の心機能異常(左室収縮能は保たれているが、左室壁厚が増加し左室拡張能が低下)を模した後者を最適化モデルと判断した。HFpEF

モデルマウスのシングルセルRNAシーケンス(scRNA-seq)データを解析し、高齢マウス由来の心筋細胞のscRNA-seqデータと組み合わせた解析を行うことで、加齢に伴う拡張能低下の原因となる転写調節因子を明らかにし、詳細なメカニズムを解明することを目指している。

### 小室 仁

慶応義塾大学医学部 循環器内科

## 単一細胞解析に基づく心不全特異的な線維芽細胞集団を標的とした心不全の新規治療戦略

本研究では線維化の中心的な役割を担っている線維芽細胞の線維化以外の心不全発症における役割を検討した。単一細胞解析にて心臓線維芽細胞には心不全期特異的に出現する線維芽細胞集団が存在し、その細胞集団は転写因子c-Mycを特異的に発現していることを見出した。そこで我々は心臓線維芽細胞特異的c-Myc欠失マウスとc-Myc 過剰発現マウスを用いた実験を行ったところ

線維芽細胞におけるc-Mycが心不全病態に関与していることが示唆され、さらにc-Mycが制御する線維芽細胞から分泌される特定の因子を介して心筋細胞と線維芽細胞が相互作用することで心不全を引き起こすことを示した。最後に、本基礎研究助成を行っていただきましたノバルティスファーマ株式会社、並びに日本心不全学会へ、この場を借りて謝意を表したい。

### 谷 英典

慶応義塾大学医学部 循環器内科

我々は、創薬や病態モデルへの応用を目的として、ヒトiPSC由来心筋細胞を用いた成熟した3次元心臓組織を用いて、心不全誘導培地条件下でHFpEF(収縮能の保たれた心不全)モデルヒト心臓組織を作製し、心不全の新規病態メカニズムの解明や治療薬の探索に応用することを目的とした。結果として心臓組織の線維化や拡張障害を

確認し、患者や動物のin vivoモデルにおいて報告されているようなpathwayの変化を再現することに成功した。本研究は、in vitroにおける心臓組織の拡張障害の研究のスタンダードとなりうるものであり、今後の新たな治療法の開発に応用されることが期待できる。