

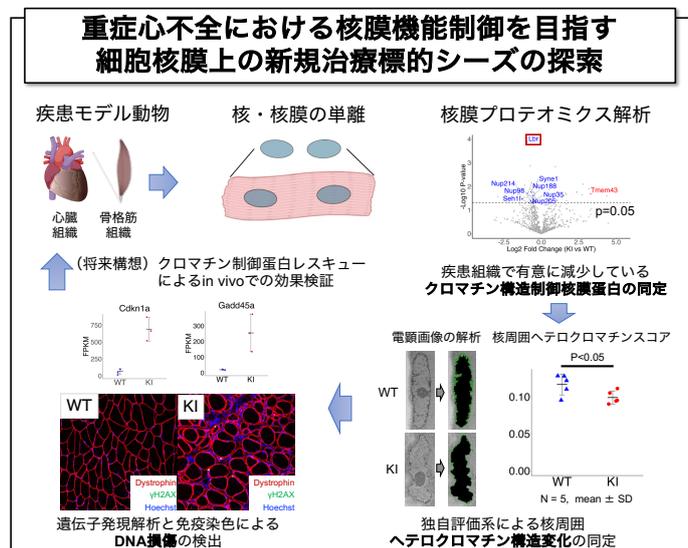
研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
氏 名	四宮 春輝
研究テーマ	重症慢性心不全における細胞核膜の機能制御を目的とした新規治療標的シーズの探索

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

【背景及び目的】 核形態や核周囲のクロマチン構造異常を認める一般の慢性心不全患者は有意に予後不良であるとの報告がある (PLoS One. 2016;11:e0148209., Circulation. 2017;136:1613-1625.)。しかしその分子機序と予後悪化との因果関係は未解明である。本研究では、申請者が構築した重症慢性心不全モデル動物において、核膜蛋白の機能変化が核形態及びクロマチン構造に与える分子機序を解明し、新たな治療標的を探索することを目的とした。

【先行準備・解析戦略・方法】 重症心不全を呈する核膜病心筋症患者の原因遺伝子 TMEM43 を同定し、病原性変異を有する遺伝子改変ラット (KI ラット) を作製した。KI ラットは、TMEM43 変異蛋白の核膜蓄積、心筋症、さらに骨格筋にも表現型 (筋ジストロフィー) を示した。しかし変異蛋白の蓄積が細胞機能に与える変化機序は未解明である。そこで、①タンパク相互作用、②クロマチン構造、③核内表現型 (遺伝子発現・DNA) の変化を探索し、検出現象との因果関係を明らかにするための解析を行った。



【解析結果 1】 高精製核膜蛋白を用いたプロテオミクス解析： KI ラットの骨格筋組織から精製した高純度の核膜蛋白のプロテオミクス解析を行い、KI ラットにおける TMEM43 蛋白の有意な増加と **Lamin B Receptor (LBR) の顕著な減少**を検出した。LBR は核周囲のヘテロクロマチン構造の形成に重要な役割を担っており、次の段階として核クロマチン構造変化を詳細に検討する必要があると判断した。

【解析結果 2】 核クロマチン構造変化の解析： 電子顕微鏡を用いて KI ラットの核内クロマチン構造を解析した結果、WT ラットと比較して**核周囲ヘテロクロマチンが減少**していることを明らかにした。この変化はエピジェネティック制御や遺伝子発現、DNA 損傷応答に影響を与える可能性があり、それを確認すべく次の解析を行った。

【解析結果 3】 遺伝子発現解析・免疫染色： RNA-seq によるパスウェイ解析により、**p53 シグナル経路**を上位に検出するとともに、**DNA 損傷応答に関連する複数の遺伝子が含まれている**ことを明らかにした。免疫染色で DNA 損傷マーカーを確認したところ、**KI ラットで DNA 損傷が有意に増加**していることが判明した。これがアポトーシスや炎症反応を引き起こし、心不全の進行を悪化させる可能性が示唆された。

【総括・考察・展望】 重症心不全モデル動物を用いた解析により、病態変化に関連する核膜蛋白の異常、クロマチン構造変化、および DNA 損傷が病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。今後は、**LBR の機能回復実験により、クロマチン構造や DNA 損傷が改善されるかを検証**し、治療介入のポイントを特定し、重症心不全の病態改善を目指した新たな治療戦略の開発に取り組む予定である。

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
氏 名	四宮 春輝
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。 	
1	Matsumura Y, Yamamoto R, Shinzawa M, Nakamura Y, Li Q, Mizui M, Matsui I, Sakaguchi Y, Shinomiya H , Ishibashi C, Nakanishi K, Kanayama D, Adachi H, Nagatomo I. Association of Psychological and Physical Stress Response With Weight Gain in University Employees in Japan: A Retrospective Cohort Study. J Occup Environ Med. 2024;66(12):1039-1045. 査読あり
2	Ishibashi C, Nakanishi K, Nishida M, Shinomiya H , Shinzawa M, Kanayama D, Yamamoto R, Kudo T, Nagatomo I, Yamauchi-Takahara K. Myostatin as a plausible biomarker for early stage of sarcopenic obesity. Sci Rep. 2024;14(1):28629. 査読あり
3	Li Q, Yamamoto R, Shinzawa M, Otsuki N, Matsumura Y, Nakamura Y, Mizui M, Matsui I, Sakaguchi Y, Shinomiya H , Ishibashi C, Adachi H, Nakanishi K, Nagatomo I Short sleep duration and smoking initiation in university students: a retrospective cohort study Sleep Breath. 2024;28(4):1839-1846. 査読あり
4	Mori R, Yamamoto R, Shinzawa M, Otsuki N, Matsumura Y, Nakamura Y, Li Q, Sakaguchi Y, Matsui I, Mizui M, Shinomiya H , Ishibashi C, Nakanishi K, KanayamaD, Nagatomo I. Breakfast Frequency and Smoking Initiation in University Students: A Retrospective Cohort Study. Nutrients. 2024;16(14):2361. 査読あり
5	Yamamoto H, Miyashita Y, Minamiguchi H, Hosomichi K, Yoshida S, Kioka H, Shinomiya H , Nagata H, Onoue K, Kawasaki M, Kuramoto Y, Nomura A, Toma Y, Watanabe T, Yamada T, Ishihara Y, Nagata M, Kato H, Hakui H, Saito Y, Asano Y, Sakata Y. Human leukocyte antigen-DQ risk heterodimeric haplotypes of left ventricular dysfunction in cardiac sarcoidosis: an autoimmune view of its role. Sci Rep. 2023;13(1):19767. 査読あり
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年5月	The 17th Oriental Congress of Cardiology (上海), Haruki Shinomiya, Inherited cardiomyopathy as a nuclear envelopathy: a novel molecular mechanism caused by a mutation in nuclear envelope protein TMEM43.
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年5月投稿予定	<u>Shinomiya H, Jinno Y, Kato H, Kioka H, Matsuoka K, Kuramoto Y, Miyashita Y, Takashima S, Sakata Y, Asano Y. Aberrant LBR Localization Drives Chromatin Alteration and DNA Damage in TMEM43-Induced Cardiomyopathy and Muscular Dystrophy.</u> 投稿準備中
2		
3		
4		
5		
6		