

DNA 損傷を標的とした新たな心不全治療法の開発

橋本寿之

慶應義塾大学医学部 循環器内科

【研究の背景】

心筋症や高齢化に伴い増加する心不全は、心筋再生のみでは十分な治療効果が期待できないため、心筋細胞の機能を修復する新たな治療戦略が求められている。心不全では成熟心筋細胞に DNA 損傷が蓄積し、DNA 損傷応答 (DDR) が恒常的に活性化することで、p53 依存性のアポトーシスや機能低下が生じることが知られている¹⁾。成熟心筋細胞は細胞分裂能力が乏しいことから、機能維持のために DNA 損傷を修復する独自の防御機構を備えていると考えた。

我々はこれまで、非心筋細胞を治療標的とするアプローチをマルチオミクス解析に基づき進めてきた²⁾。一方で心筋細胞そのものに着目して解析を行ったところ、心筋成熟および脱分化と強い相関を示す新規 RNA 結合タンパク質 Cscdc2 を見いだした^{3,4)}。Cscdc2 は出生後に発現が急増し、未熟な再生心筋細胞や心不全心筋では発現が低下する特徴を持つことから、心不全病態に関与する可能性が示唆された。予備実験では Cscdc2 欠損 (KO) マウスで p53 蓄積、ミトコンドリア腫大、加齢に伴うアポトーシス増加および心機能低下を認め、Cscdc2 の DNA 損傷を抑制する作用が示唆された。

【目 的】

Cscdc2 が心筋細胞における DNA 損傷応答および p53 活性をどのように制御するかを明らかにし、Cscdc2 を介した DDR 制御が心不全治療の新規標的となり得るかを検証する。

【方 法】

1. 培養心筋細胞における Cscdc2 の DNA 損傷耐性の検証

新生仔ラット心筋細胞 (NRVC) に Cscdc2 を強制発現させ、ドキシソルビシン (Dox) 負荷下での生存率と遺伝子発現を解析した。

2. Cscdc2 KO マウスを用いた Dox 心筋症モデルの解析

WT および Cscdc2 KO マウスに Dox を投与し、心エコー、HE 染色、Azan 染色で心筋障害を評価した。RNA-seq により遺伝子発現変化を包括的に解析し、p53 阻害薬による表現型の回復効果を検証した。

3. 心筋特異的 Cscdc2 過剰発現マウスの作製と心保護作用の評価

aMHC-Cscdc2 トランスジェニック (Tg) マウスを作製し、Dox 負荷後の心機能、線維化、心筋細胞構造変化、p53 活性抑制効果を評価した。

【結 果】

1. Cscdc2 は培養心筋細胞で Dox 誘導性細胞死に対して保護的に作用する

In silico 解析により、Cscdc2 は心筋成熟に伴い発現が増加し、心不全心筋では著しく低下することが確認された。NRVCs の Dox 負荷 24 時間後の生存率は非導入群で濃度依存的に低下したのに対し、Cscdc2 過剰発現群では有意に高い生存率を認め、DNA 損傷に対する保護作用が明らかとなった。

2. Csdc2KO 心臓は Dox 投与負荷時に、心筋障害の有意な増悪を示す

Dox 投与後、WT では一過性の EF 低下にとどまったが、Csdc2 KO では左室駆出率(EF)および左室内径短縮率(FS)が顕著に低下した。組織学的にも KO 心臓で線維化増加と心筋細胞萎縮が認められた。

RNA-seq による PCA では、WT と KO の転写プロファイルが明確に分離し、Dox 負荷下でもその差は維持された。DEG 解析では免疫応答、炎症応答、I 型インターフェロン応答などが上昇し、ミトコンドリア代謝、電子伝達系、酸化的リン酸化などエネルギー代謝系が顕著に低下していた。GO 解析でもミトコンドリア機能障害と組織リモデリングの亢進が確認された。

これらより、Csdc2 欠損は p53 活性化を介した DNA 損傷応答亢進とミトコンドリア代謝破綻を引き起こし、Dox 誘導性心筋障害に対する脆弱性を高めることが示唆された。

3. 心筋特異的 Csdc2 過剰発現は Dox 誘導性心筋症を軽減する

Tg マウスでは心筋細胞における Csdc2 の mRNA、タンパク質量ともに顕著に増加していたが、心機能や発達、成長に異常は認められなかった。Dox 負荷後、WT で認められる心機能低下は Tg マウスでは軽減され、線維化も顕著に減少した。心筋細胞横断面積も萎縮が軽減されていた。

これらより、心筋細胞における Csdc2 補充は Dox 負荷による心筋障害を抑制することが示された。

【考 察】

本研究により、Csdc2 が成熟心筋細胞における DNA 損傷耐性に寄与することが明らかになった。Csdc2 欠損では p53 蓄積とミトコンドリア異常が進行し、ストレス負荷時に顕著な心筋障害が生じる。一方、Csdc2 過剰発現は Dox 誘導性心筋症を抑制し、DDR 制御の中核因子として機能することが示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

p53 経路は心不全進展に深く関与するが、直接阻害は発がんリスクのため臨床応用が困難である。Csdc2 は心臓において心筋細胞選択的に発現し、DNA 損傷耐性を高める特性を有するため、心筋細胞特異的な DDR 制御因子として、化学療法関連心筋障害、加齢性心不全、HFpEF など多様な病態に対する新規治療標的として期待される。

【参考・引用文献】

1. Higo T, Naito A T, Sumida T, Shibamoto M, Okada K, Nomura S, Nakagawa A, Yamaguchi T, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Ito M, Hikoso S, Akazawa H, Lee J K, Shiojima I, McKinnon P J, Sakata Y, Komuro I.
DNA single strand break induced DNA damage response causes heart failure.
Nature Communications. 2017;8:15104.
2. Komuro J, Hashimoto H, Katsuki T, Kusumoto D, Katoh M, Ko T, Ito M, Katagiri M, Kubota M, Yamada S, Nakamura T, Akiba Y, Kouka T, Komuro K, Kimura M, Ito S, Nomura S, Komuro I, Fukuda K, Yuasa S, Ieda M.
Heart failure specific cardiac fibroblasts contribute to cardiac dysfunction via the MYC CXCL1 CXCR2 axis.
Nature Cardiovascular Research. 2025;4(9):1135-1151.
3. Hashimoto H, Wang Z, Garry G A, Malladi V S, Botten G A, Ye W, Zhou H, Osterwalder M, Dickel D E, Visel A, Liu N, Bassel-Duby R, Olson E N.
Cardiac reprogramming factors synergistically activate genome wide cardiogenic stage specific enhancers.
Cell Stem Cell. 2019;25(1):69-86.
4. Tohyama S, Hattori F, Sano M, Hishiki T, Nagahata Y, Matsuura T, Hashimoto H, Suzuki T, Yamashita H, Satoh Y, Egashira T, Seki T, Muraoka N, Yamakawa H, Ohgino Y, Tanaka T, Yoichi M, Yuasa S, Murata M, Suematsu M, Fukuda K.
Distinct metabolic flow enables large scale purification of mouse and human pluripotent stem cell derived cardiomyocytes.
Cell Stem Cell. 2013;12(1):127-137.