

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

拡張型心筋症のゲノム・オミックス解析

研究分担者 小室 一成 東京大学 医学部附属病院 循環器内科・特任教授

研究要旨

本研究は、我が国における心筋症の診療実態を把握し、原因となるゲノム情報を基盤とした臨床応用の推進を目指している。我々はオールジャパン体制で心筋症患者のゲノムDNAおよび臨床情報を収集し、全エクソーム解析・全ゲノム解析によって原因遺伝子変異を特定し、臨床情報との統合解析を実施している。また未知の原因遺伝子変異の探索も同時並行で推進している。その結果、病態発症要因・修飾要因を複数同定することに成功した。ゲノム解析で疾患発症の原因である遺伝子変異を検出することによって、表現型のみで判断して診療するより高い精度で心筋症の診療を行うことが可能となる。

A. 研究目的

我が国における心筋症の診療実態を把握し、原因となるゲノム情報を基盤とした臨床応用の推進を目指している。

B. 研究方法

オールジャパン体制で心筋症患者のゲノムDNAおよび臨床情報を収集し、全エクソーム解析・全ゲノム解析によって原因遺伝子変異を特定し、臨床情報との統合解析を実施する。また未知の原因遺伝子変異の探索も同時並行で推進する。

（倫理面への配慮）

東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得た上、「人を対象とする生命科学・医学系 研究に関する倫理指針」など関係の指針・法律を遵守し慎重に行っている。研究協力の任意性と撤回の自由、予想される利益と生じうる不利益、個人情報保護（試料および診療情報の符号化）、研究計画・方法・結果の患者本人への開示、研究成果の公表、研究から生じる知的財産権の帰属などを記した説明書を渡し、データは符号化を含め十分に配慮し、セキュリティに配慮しながら管理と利用する。遺伝情報の外部への漏洩を防ぐために個人情報管理者（個人情報分担管理者）を置き、同管理者は試料の符号化を行うとともに個人情報を厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果

- ・オールジャパン体制で心筋症検体を収集して実施したゲノム解析によって病態発症要因・修飾要因を複数同定した。
- ・肥大型心筋症の原因遺伝子としてサルコメア関連遺伝子変異が知られているが、それ以外の心筋症関連遺伝子の変異も心筋症の臨床上のサブタイプの層別化に寄与することを解明した。
- ・LAMP2遺伝子の新規スプライシング変異によってタンパク構造異常が生じてダノン病を発症する機序を解明して報告した。
- ・心臓組織オミックス解析によって心臓サルコイドーシスにおいてFBP1遺伝子陽性マクロファージの重要性を解明して報告した。
- ・心臓組織分子病理解析によって、心筋症を含めたあらゆる心不全患者の治療応答性を規定する心筋DNA損傷の分子機序を解明して報告した。

- ・拡張型心筋症の独立した2家系においてBAG5遺伝子複合ヘテロ変異を発見して報告した。

- ・LMNA遺伝子変異による拡張型心筋症の病態をゲノムオミックス情報により解析し、転写因子TEAD1の機能低下という病態を解明して報告した。

- ・LMNA遺伝子変異を有する拡張型心筋症患者は、重症心不全となって左室補助人工心臓を植え込んでも右心不全を発症しやすいことを解明して報告した。

D. 考察

ゲノム解析で疾患発症の原因である遺伝子変異を検出することによって、表現型のみで判断して診療するより高い精度で心筋症の診療を行うことが可能となる。

E. 結論

ゲノム情報は心筋症診療の精緻化に大きく貢献する。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

（論文発表・学会発表との違いがわからず・・・）

1. 論文発表

- Abe R, Ko T, Inoue S, Nomura S, Jimba T, Katoh M, Ito M, Ishida J, Amiya E, Takeda N, Hatano M, Morita H, Ono M, Takeda N, Komuro I. A Pathogenic LAMP2 Non-Canonical Splice Site Mutation Caused Danon Disease Requiring Heart Transplantation. *Circ J.* 2024 Mar 25;88(4):612. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0938. Epub 2024 Jan 20. PMID: 38246647.
- Rashid MM, Hamano M, Iida M, Iwata M, Ko T, Nomura S, Komuro I, Yamanishi Y. Network-based identification of diagnosis-specific trans-omic biomarkers via integration of multiple omics data. *Biosystems.* 2024 Feb;236:105122. doi: 10.1016/j.biosystems.2024.105122. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38199520.
- Kurihara T, Amiya E, Hatano M, Ishida J, Minatsuki S, Inoue S, Nomura S, Mori

- ta H, Komuro I. Multivessel Coronary Artery Dissection in a Patient with Co-Occurrence of Aortic Dissection and Dilated Cardiomyopathy in the Postpartum Period. *Diseases*. 2023 Dec 10;11(4):178. doi: 10.3390/diseases11040178. PMID: 38131984; PMCID: PMC10742432.
- Nakamizo S, Sugiura Y, Ishida Y, Ueki Y, Yonekura S, Tanizaki H, Date H, Yoshizawa A, Murata T, Minatoya K, Katagiri M, Nomura S, Komuro I, Ogawa S, Nakajima S, Kambe N, Egawa G, Kabashima K. Activation of the pentose phosphate pathway in macrophages is crucial for granuloma formation in sarcoidosis. *J Clin Invest*. 2023 Dec 1;133(23):e171088. doi: 10.1172/JCI171088. PMID: 38038136; PMCID: PMC10688990.
  - Li M, Nishimura T, Takeuchi Y, Hongu T, Wang Y, Shiokawa D, Wang K, Hirose H, Sasahara A, Yano M, Ishikawa S, Inokuchi M, Ota T, Tanabe M, Tada KI, Akiyama T, Cheng X, Liu CC, Yamashita T, Sugano S, Uchida Y, Chiba T, Asahara H, Nakagawa M, Sato S, Miyagi Y, Shimamura T, Nagai LAE, Kanai A, Katoh M, Nomura S, Nakato R, Suzuki Y, Tojo A, Voon DC, Ogawa S, Okamoto K, Foukakis T, Gotoh N. FXYD3 functionally demarcates an ancestral breast cancer stem cell subpopulation with features of drug-tolerant persisters. *J Clin Invest*. 2023 Nov 15;133(22):e166666. doi: 10.1172/JCI166666. PMID: 37966117; PMCID: PMC10645391.
  - Dai Z, Ko T, Fujita K, Nomura S, Uemura Y, Onoue K, Hamano M, Katoh M, Yamada S, Katagiri M, Zhang B, Hatsuse S, Yamada T, Inoue S, Kubota M, Sawami K, Heryed T, Ito M, Amiya E, Hatano M, Takeda N, Morita H, Yamanishi Y, Saito Y, Komuro I. Myocardial DNA Damage Predicts Heart Failure Outcome in Various Underlying Diseases. *JACC Heart Fail*. 2024 Apr;12(4):648-661. doi: 10.1016/j.jchf.2023.09.027. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37930291.
  - Inoue S, Ko T, Nomura S, Yamada T, Zhang B, Dai Z, Jimba T, Katoh M, Ishida J, Amiya E, Hatano M, Takeda N, Morita H, Ono M, Komuro I. Compound Heterozygous Truncating Variants in the *BAG5* Gene As a Cause of Early-Onset Dilated Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Dec;16(6):e004282. doi: 10.1161/RCGEN.123.004282. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37873655.
  - Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Ishii S, Numata G, Tokiwa H, Katoh M, Maemura S, Suzuki T, Takiguchi H, Yanase T, Kubota Y, Nomura S, Hatano M, Ueda K, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Nishimura S, Komuro I. PGC-1 $\alpha$ -mediated angiogenesis prevents pulmonary hypertension in mice. *JCI Insight*. 2023 Sep 8;8(17):e162632. doi: 10.1172/jci.insight.162632. PMID: 37681410; PMCID: PMC10544206.
  - Kishimoto H, Iwasaki M, Wada K, Horitani K, Tsukamoto O, Kamikubo K, Nomura S, Matsumoto S, Harada T, Motooka D, Okuzaki D, Takashima S, Komuro I, Kikuchi A, Shiojima I. Wnt5a-YAP signaling axis mediates mechanotransduction in cardiac myocytes and contributes to contractile dysfunction induced by pressure overload. *iScience*. 2023 Jun 15;26(7):107146. doi: 10.1016/j.isci.2023.107146. PMID: 37456848; PMCID: PMC10338234.
  - Shintani-Domoto Y, Ode KL, Nomura S, Abe H, Ueda HR, Sakatani T, Ohashi R. Elucidation of the mechanism of amyloid A and transthyretin formation using mass spectrometry-based absolute quantification. *Virchows Arch*. 2023 Jul 15. doi: 10.1007/s00428-023-03591-w. Epub ahead of print. Erratum in: *Virchows Arch*. 2023 Aug 11; PMID: 37452846.
  - Nakamura Y, Matsumoto H, Wu CH, Fukaya D, Uni R, Hirakawa Y, Katagiri M, Yamada S, Ko T, Nomura S, Wada Y, Komuro I, Nangaku M, Inagi R, Inoue T. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors signaling boosts cell-cell interactions in macrophages effecting anti-inflammatory and organ protection. *Commun Biol*. 2023 Jun 23;6(1):666. doi: 10.1038/s42003-023-05051-2. PMID: 37353597; PMCID: PMC10290099.
  - Yamada S, Ko T, Ito M, Sassa T, Nomura S, Okuma H, Sato M, Imasaki T, Kikkawa S, Zhang B, Yamada T, Seki Y, Fujita K, Katoh M, Kubota M, Hatsuse S, Katagiri M, Hayashi H, Hamano M, Takeda N, Morita H, Takada S, Toyoda M, Uchiyama M, Ikeuchi M, Toyooka K, Umezawa A, Yamanishi Y, Nitta R, Aburatani H, Komuro I. TEAD1 trapping by the Q353R-Lamin A/C causes dilated cardiomyopathy. *Sci Adv*. 2023 Apr 14;9(15):eade7047. doi: 10.1126/sciadv.ade7047. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37058558; PMCID: PMC10104473.
  - Shindo A, Ueda K, Minatsuki S, Nakayama Y, Hatsuse S, Fujita K, Nomura S, Hatano M, Takeda N, Akazawa H, Komuro I. Novel *AGL* variants in a patient with glycogen storage disease type IIIb and pulmonary hypertension caused by pulmonary veno-occlusive disease: A case report. *Front Genet*. 2023 Mar 23;14:1148067. doi: 10.3389/fgene.2023.1148067. PMID: 37035733; PMCID: PMC10078958.
  - Nomura S, Ono M. Precision and genomic medicine for dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 20

23 Mar 6;10:1137498. doi: 10.3389/fcvm.2023.1137498. PMID: 36950287; PMCID: PMC10025380.

- Yamada T, Nomura S, Amiya E, Katoh M, Inoue S, Hatsuse S, Fujita K, Ito M, Fujita T, Bujo C, Tsuji M, Ishida J, Ko T, Yamada S, Katagiri M, Sassa T, Kinoshita O, Nawata K, Tobita T, Satoh M, Ishiwata J, Daimon M, Tatsuno K, Fukuda S, Kashimura T, Minamino T, Hatano M, Ono M, Aburatani H, Komuro I. LMNA Mutations and Right Heart Failure in Patients With Cardiomyopathy and With Left Ventricular Assist Devices. *J Card Fail.* 2023 May;29(5):855-857. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.01.011. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36871612.
- 2. 学会発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
  - 難治性心血管疾患のゲノム・オミックス解析, 野村征太郎, AMED第1回がん・難病全ゲノム合同班会議, 2024/3/22, 国内, ポスター
  - 最新のシングルセル解析による循環器疾患の病態解明研究, 野村征太郎, 日本循環器学会会長特別企画 15 「基礎研究最前線 シングルセル循環器学 細胞を深く知って循環器学を理解しよう」, 2024/3/10, 国内, 口頭
  - 心筋症における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングの適用, 野村征太郎, 日本循環器学会症例からガイドラインを学ぶ「2024年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」, 2024/3/9, 国内, 口頭
  - シングルセル空間オミックスによる心血管疾患の病態解明と治療応用, 野村征太郎, ゲノム創薬・創発フォーラム 第15回シンポジウム The 15th Symposium of Genome Drug Discovery & Emergence Forum 「空間オミックス解析の創薬展開」, 2024/2/28, 国内, 口頭
  - Single-cell multi-omics analysis to analyze cardiomyocyte plasticity, Seitaro Nomura, Biophysical Society Annual Meeting, 2024/2/11, 海外 (フィラデルフィア), 口頭
  - 循環器疾患のゲノム・オミックス研究, 小室一成, バイオバンク・ジャパン (BBJ) 20周年記念シンポジウム ゲノム医療の実装に向けて, 2024/2/3, 国内, 口頭
  - Integrated single-cell multi-omics analysis to dissect the pathophysiology of human cardiovascular diseases, Seitaro Nomura, The 1st AMED SCARDA Joint Symposium of Japan Initiative for World-leading Vaccine Research and Development Centers, 2024/2/1, 国内, 口頭/ポスター
  - システム循環器学による心不全病態の理解, 野村征太郎, 分子生物学会シンポジウム 生老病死の新展開, 2023/12/8, 国内, 口頭
  - 細胞デジタル社会が織りなす高次生命現象の理解, 野村征太郎, 分子生物学会シンポジウム, 2023/12/7, 国内, 口頭
  - シングルセル分子病理解析による心臓疾患の病態解明と臨床応用, 野村征太郎, Akoya Bio sciences Japan Spatial Day, 2023/12/7, 国内, 口頭
  - ゲノム・オミックス解析による心不全の precision medicine, 野村征太郎, 大阪大学健康発達医学研究会オンラインセミナー, 2023/12/4, 国内, 口頭
  - Single-cell and spatial analysis to dissect the pathogenesis of cardiovascular diseases, Seitaro Nomura, HCA Asia 2023 Meeting, 2023/11/27, 海外 (インド), 口頭
  - ゲノム・オミックス解析による循環器疾患の病態解明と精密医療, 野村征太郎, NGS EXPO 2023 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪), 2023/11/16, 国内, 口頭
  - Single-cell spatial analysis revealing the importance of DNA damage in heart disease and leading to precision medicine, Seitaro Nomura, KICK-OFF Meeting UTokyo-KI LINK Link for Innovative Networks and Knowledge@Ichijyo Hall, The University of Tokyo, 2023/11/9, 国内, 口頭
  - システム循環器学による心不全病態の理解, 野村征太郎, 第96回日本生化学会大会 [3S06a] 生老病死における疾患生化学の新展開, 2023/11/2, 国内, 口頭
  - 代謝・循環フォーラム2023.10.26@第一三共(株)日本橋ビル. システム循環器学による精密医療の発展, 野村征太郎
  - 令和5年度 再生イノベ・基礎応用合同ネットワークイベント 令和5年10月23日@大手町プレイスカンファレンスセンター. 心筋細胞を標的とした遺伝子治療・変異修復による心臓疾患治療法の開発, 野村征太郎
  - 第28回国際個別化医療学会学術集会2023.10.9 @学術総合センター中会議室. ゲノム・オミックス解析による心不全のprecision medicine, 野村征太郎
  - 第27回日本心不全学会学術集会 心筋症研究班成果報告会 2023.10.8 @パシフィコ横浜. シングルセルゲノミクスによる心不全病態の解明と精密医療への応用, 野村征太郎
  - 第27回日本心不全学会学術集会 心筋症研究班成果報告会 2023.10.7 @パシフィコ横浜. 連携 AMED 研究班報告 オールジャパン拡張型心筋症ゲノムコホート研究 によるゲノム医療の発展, 野村征太郎
  - BINDS発現・機能解析ユニット会議2023.6.27 @早稲田大学リサーチイノベーションセンター. 先端的1細胞オミックス・エピトランスクリプトーム解析の支援と高度化, 野村征太郎
  - 10x Genomicsシンポジウム 空間オミックス解析の応用と今後の展望 2023.10.3 @室町三井ホール&カンファレンス. 空間オミックス解析の循環器疾患への応用と将来展望, 野村征太郎
  - ナノストリング・テクノロジーズ 空間解析ソリューションセミナー 2023.7.31 @ジャングリ・ラ東京コンウェイルーム1. Single-cell and spatial analysis in cardiovascular medicine, 野村征太郎
  - JST創発 天谷パネル第4回パネルミーティング 2023.9.23 @L stay & grow南砂町. 心筋細胞の可塑性に着目した心不全の層別化と治療法の開発, 野村征太郎

- AMED適応修復 令和5年度 若手主体の会議  
2023.9.18 @くまもと県民交流館パレア. システム循環器学による精密医療の発展, 野村征太郎
  - 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 「心房細動・重篤合併症予防を実現する多層的・統合的エビデンス創出研究」 令和5年度 AMED班会議. 2023/9/11 online. オミックス解析との統合について, 野村征太郎
  - 第71回日本心臓病学会学術集会2023.9.10@京王プラザホテル. 心不全病態のシステムの理解, 野村征太郎
  - APSC Webinar Series supported by JCS Cardiovascular Precision Medicine. 2023/8/10. Online. Precision Medicine for Heart Failure, 野村征太郎
  - 第302回新潟循環器談話会 2023.7.29 @アートホテル新潟駅前 4F 「越後東」. ゲノム・オミックス解析で実現する循環器疾患の病態解明と精密医療, 野村征太郎
  - CARDIOVASCULAR BIOENGINEERING (CVBE) SYMPOSIUM 2023 @ Kyoto 2023. 5.30. System-level understanding of cardiovascular diseases, 野村征太郎
  - JST創発 SO-TIME第12回2023.5.25. シングルセル解析による循環器疾患の病態解明と精密医療, 野村征太郎
  - 日本オミックス医学会シンポジウム～シングルセル解析による組織・疾患多様性の解明～2023.4.27. シングルセル解析による循環器疾患の病態解明と精密医療, 野村征太郎
  - 第31回 日本医学会総会 2023東京 シングルセルレベルで身体・病態を理解する 2023.4.22. シングルセル解析による心血管疾患の病態解明と臨床応用, 野村征太郎
  - 東京大学 免疫学教室 セミナー 2023.4.17. ゲノム・オミックス解析による心血管疾患の病態解明と治療法開発, 野村征太郎
  - 医学生・研修医・専攻医の日本内科学会ことはじめ2023東京 セッション② 研究のススメ 「日々のClinical Questionを次につなげる＋α」 2023.4.15 @東京国際フォーラム. 基礎研究におけるスキルアップ, 野村征太郎
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし