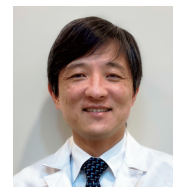




難治性心筋症ヒトモデル細胞の樹立と病態解明

医学系研究科 重症心不全内科治療学共同研究講座

特任准教授 肥後 修一郎

Researchmap <https://researchmap.jp/s.higo>

研究の概要

拡張型心筋症は、左心室収縮力の低下と左心室の拡大を生じる指定難病のひとつです。我々は、若くして特発性拡張型心筋症と診断され重症心不全に至った症例に対して、遺伝子解析、心筋病理解析を行い、本症例の病因がデスモグレイン2欠損であることを見出しました。デスモグレイン2は細胞同士をつなぎ留め、収縮する力を伝達する介在板を構成するタンパク質です。これまでに、デスモグレイン2が完全に欠損することにより重症心不全に至った症例は世界でも報告はありませんでした。疾患 iPS 細胞を用いて、三次元心筋組織を作成することで、分化心筋における不整脈・心筋収縮力低下を再現しました。さらに、疾患 iPS 細胞に対してゲノム編集を用いて変異を修復、またはアデノ随伴ウイルスを用いて正常なデスモグレイン2遺伝子を導入することで、不整脈や、低下した心筋収縮力が改善することを証明しました。

研究の背景と結果

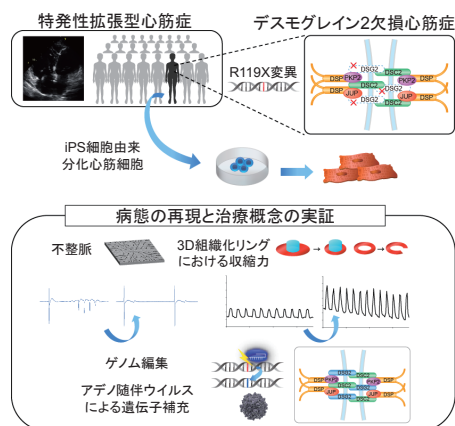
拡張型心筋症は、左心室収縮力の低下と左心室の拡大を生じる指定難病のひとつで、その原因は極めて多様です。急速に重症心不全に至る拡張型心筋症の原因や病態メカニズムは依然明らかではなく、拡張型心筋症の克服のためには、個々の重症例に対する新たなアプローチが必要です。

我々は、若くして原因不明の特発性拡張型心筋症と診断され、致死性の不整脈を呈し、重症心不全に移行した症例に遺伝解析を行い、デスモグレイン2(*DSG2*遺伝子)において、ホモ接合型分子途絶変異(R119X)を同定しました。デスモグレイン2は、心筋細胞の介在板に存在するタンパク質で、不整脈源性心筋症の原因となることが知られていますが、ホモ接合型変異により完全欠損となる症例は、これまでに報告がありません。本症例の左室心筋組織介在板におけるデスモグレイン2の発現は完全に欠損し、空胞変性像や介在板構成タンパク質の異常沈着像を認めました。更に透過型電子顕微鏡観察において、顕著な介在板の離開像を認め、本症例は遺伝子変異により介在板構造が破壊されたデスモグレイン2欠損心筋症と考えられました。病態メカニズムを解明するため、疾患 iPS 細胞を樹立し、ゲノム編集技術を用いて、デスモグレイン2発現を回復させた修復 iPS 細胞を作成しました。これらの iPS 細胞を心筋細胞に分化させ電位解析を行ったところ、疾患 iPS 分化心筋では異常電位(不整脈)の出現を認めたのに対し、修復 iPS 分化心筋では認めませんでした。さらに、三次元組織リングを作成し収縮力を解析したところ、疾患 iPS 分化心筋では顕著な組織構造の脆弱性及び微弱な収縮力が観察され、いずれも修復 iPS 分化心筋において回復しました。疾患 iPS 分化心筋では心筋線維の菲薄化、介在板構造の離開所見が認められたのに対し、修復 iPS 分化心筋ではこれらの異常は認められませんでした。アデノ随伴ウイルスを用いて *DSG2* 遺伝子を疾患 iPS 分化心筋に導入したところ、低下していた収縮力が回復しました。

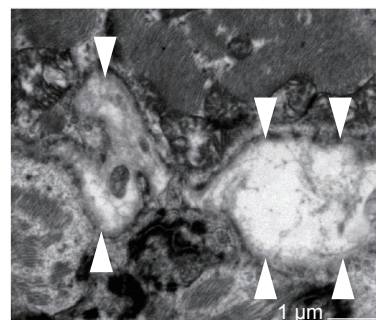
研究の意義と将来展望

2021年現在、日本では心臓移植希望登録者数は900名を超え、その多くを拡張型心筋症が占めています。本研究は、特発性(原因不明)と診断される拡張型心筋症のなかに介在板構造が破綻したデスモグレイ

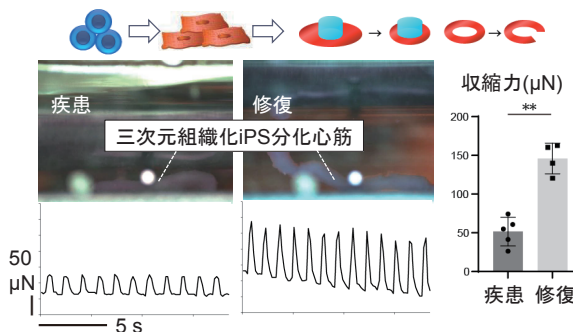
ン2欠損心筋症が存在することを明らかとし、iPS 分化心筋を用いてその病態と遺伝子補充の治療概念を実証しました。今後の難治性心筋症に対する精密医療の実現に寄与すると考えられます。



デスモグレイン2欠損心筋症
左室心筋組織における介在板の離開像



デスモグレイン2発現の回復により
三次元自己組織化リングにおける収縮力が改善する



特 許 特願2020-44996、PCT/JP2021/10137

論 文 Shiba M, Higo S, Hikoso S, Sakata Y. Phenotypic recapitulation and correction of desmoglein-2-deficient cardiomyopathy using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. Hum Mol Genet. 2021 Jul 9;30(15):1384-1397. doi: 10.1093/hmg/ddab127.

参 考 URL http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page_id=37187

キーワード 拡張型心筋症、デスモグレイン2、ヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞、ゲノム編集、アデノ随伴ウイルス