



医療・ヘルスケア、創薬

難治性心筋症ヒトモデル細胞を用いた病態解明と治療法開発

医学系研究科 循環器内科学

講師 肥後 修一郎

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

研究の概要

心臓移植が必要となる重症心不全の原因の多くは、心臓が拡大し、収縮する力が低下する拡張型心筋症です。ベッカー型筋ジストロフィーは、拡張型心筋症の原因のひとつですが、女性キャリアが重症心不全をきたすことは極めてまれで、そのメカニズムは不明でした。我々は、重症心不全をきたしたベッカー型筋ジストロフィー女性キャリア症例において、ジストロフィン (DMD) 遺伝子バリエーションに加え、コラーゲン合成に関わる *PLOD3* 遺伝子バリエーションを同定しました。更に、遺伝背景が同一の iPS 細胞を作成し、分化させた心筋細胞を用いて、*PLOD3* バリエーションが心筋スティフネス (硬さ) の低下、コラーゲン合成の低下に関与していることを見出しました (図①)。ベッカー型筋ジストロフィーの重症化メカニズムが新たに判明し、今後の治療法開発につながることを期待されます。

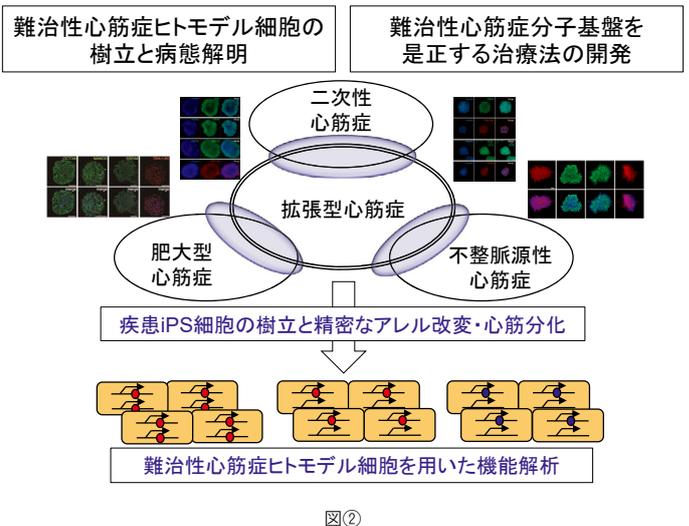
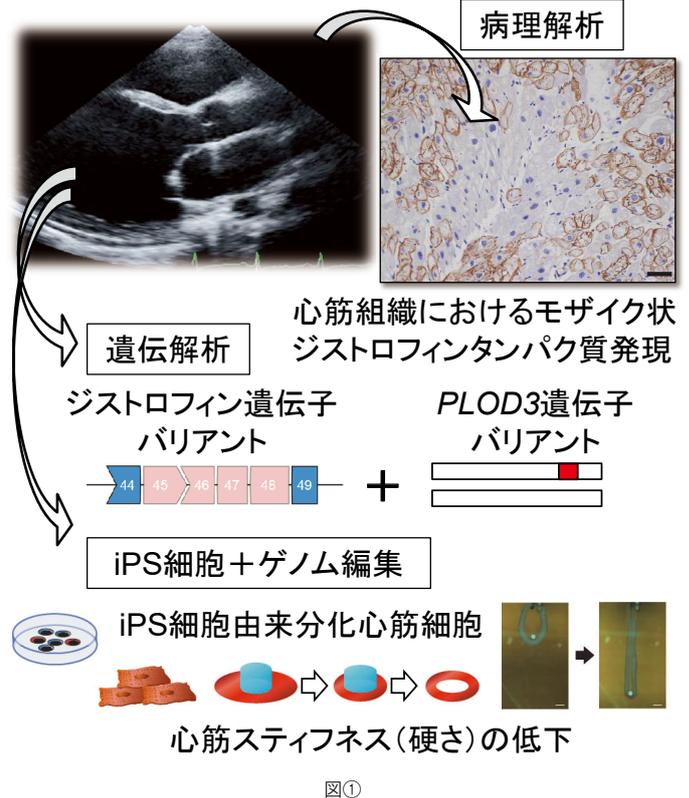
研究の背景と結果

ベッカー型筋ジストロフィーは、*DMD* 遺伝子バリエーションにより発症する遺伝性の病気で、拡張型心筋症の原因となります。*DMD* 遺伝子は X 染色体上に存在するため、X 染色体を 1 本しかもたない男性で発症することが多く、X 染色体を 2 本もつ女性はキャリアとなり、男性に比べ軽症で経過することが多いとされています。我々は、*DMD* 遺伝子の 45 番目から 48 番目のエクソンが抜け落ちる遺伝子バリエーション ($\Delta 45-48$ ジストロフィン) のために、若くして重症心不全に至ったベッカー型筋ジストロフィー女性キャリア症例を見出しました。心筋組織を対象に免疫染色を行ったところ、正常ジストロフィンと $\Delta 45-48$ ジストロフィンが心筋細胞においてモザイク状に作られていることが明らかとなりました。更に詳しく遺伝子解析を行ったところ、ジストロフィン遺伝子に加え、*PLOD3* 遺伝子に病的バリエーションが生じていることが明らかとなりました。女性キャリアでは、2 本の X 染色体がランダムに不活化を受けています。この X 染色体不活化のしくみを利用し、iPS 細胞から、正常なジストロフィンまたは $\Delta 45-48$ ジストロフィンを主に作り出している iPS 細胞を選別し、更にゲノム編集を用いて、*PLOD3* バリエーションを正常に修復した、遺伝背景が同一の iPS 細胞を作成しました。作成した iPS 細胞を心筋細胞に分化させリング状に組織化し、上下に伸ばす刺激を加えることで、収縮する力やスティフネス (硬さ) を測定しました。 $\Delta 45-48$ ジストロフィンを作り出す心筋細胞では、正常ジストロフィンを作り出す心筋細胞に比べて収縮力、スティフネスが低下し、*PLOD3* バリエーションを修復することで、スティフネスが改善することが明らかとなりました。更に、組織の維持に必要なコラーゲンの産生量が *PLOD3* の欠損により低下し、ゲノム編集で修復することで改善することが明らかとなりました。ベッカー型筋ジストロフィーの重症化メカニズムが新たに判明し、今後の治療法開発につながることを期待されます。

研究の意義と将来展望

心臓移植が必要となる重症心不全の原因の多くは、難病である拡張型心筋症です。遺伝子解析技術の進歩により、一見同じようにみえる拡張型心筋症において、その根底に幅広い原因が存在していることがわかってきました。拡張型心筋症の克服のためには、ひとりひとりの患者さんの病態に向き合い、その原因を追究していくことが重要と考えられます。我々は、「難治性心筋症ヒトモデル細胞の樹立と病態解明」、「難治性心筋症分子基盤を是正する治療法の開発」を目標とし研究を推進しています (図②)。

重症心不全をきたした ベッカー型筋ジストロフィー女性キャリア



特許

論文

参考URL

キーワード

Kameda, Satoshi; Higo, Shuichiro; Sakata, Yasushi et al. Modeling reduced contractility and stiffness using iPSC-derived cardiomyocytes generated from female Becker muscular dystrophy carrier. JACC Basic Transl Sci. 2023, 8(6), 599-613. doi: 10.1016/j.jacbts.2022.11.007
http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page_id=37927

ベッカー型筋ジストロフィー、女性キャリア、重症心不全、iPS細胞由来分化心筋細胞