

2014年11月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

肥大型心筋症 iPS 細胞の作製、病気を悪化させる因子の同定に成功

- iPS 細胞を用いた肥大型心筋症の創薬開発に期待 -

肥大型心筋症は筋原線維(注1)を構成する遺伝子の変異によって起こる頻度の高い遺伝性疾患(有症状者は平成11年の厚労省調査では全国推計21900人、人口10万人あたり17.3人、心エコー検査では10万人あたり400人)ですが、特異的治療方法は無く、開発が待ち望まれていました。慶應義塾大学医学部の湯浅慎介専任講師、福田恵一教授、田中敦史(大学院医学研究科博士課程)らの研究グループは、3名の肥大型心筋症患者からiPS細胞(induced pluripotent stem cell:人工多能性幹細胞)(注2)を作製し、病気を悪化させる因子の同定に成功しました。今後の治療薬の開発につながる研究結果であると期待されます。

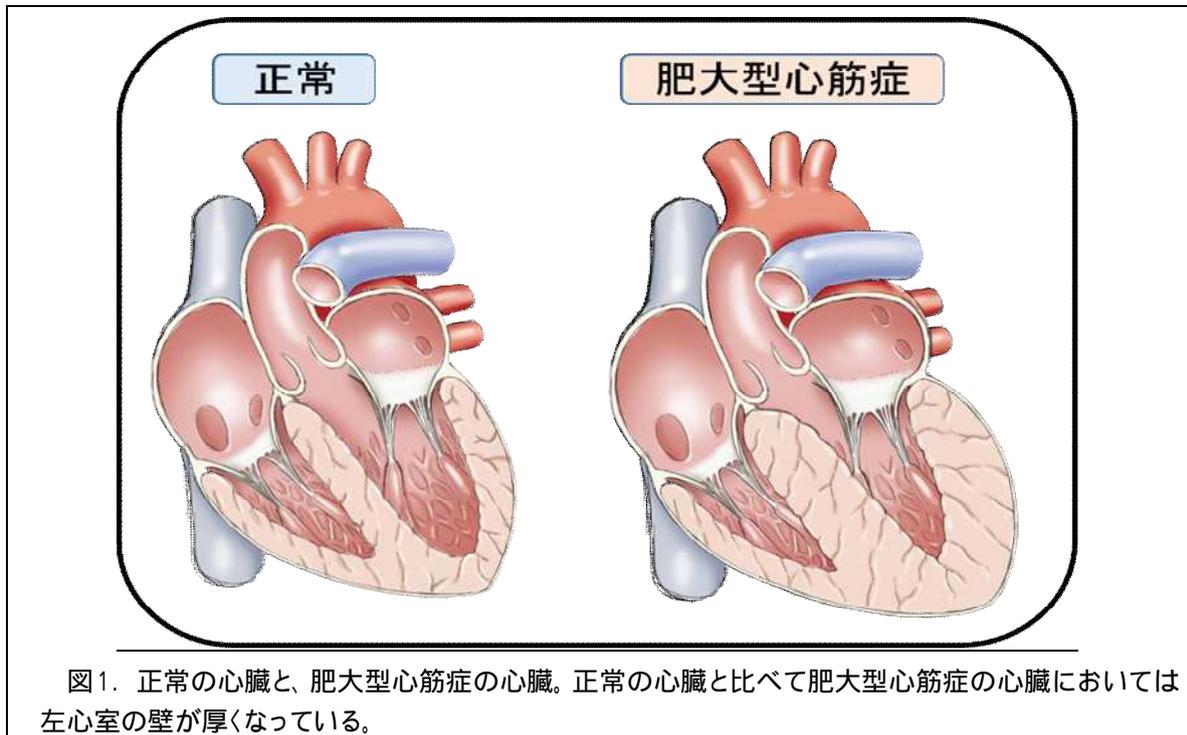
研究グループでは、まず肥大型心筋症のiPS細胞から心筋細胞を作製し、この病気の患者由来の心筋細胞に筋原線維の配列の乱れが存在することを見出しました。さらに病気を悪化させる因子を探索した結果、エンドセリン-1(注3)というホルモンが筋原線維の配列の乱れを大きく増加させることを発見しました。筋原線維の配列の乱れを有する心筋細胞は、収縮・拡張においても乱れを生じ、病気の原因となる可能性が考えられました。一方でエンドセリン-1は心筋細胞にあるエンドセリン受容体を介して心筋細胞に働きかけていることが知られています。そこで、エンドセリン受容体拮抗薬を投与すると、心筋細胞の筋原線維の配列の乱れが改善し、さらに収縮の乱れが改善することを発見しました。これより、肥大型心筋症患者においては、生まれつき心筋細胞筋原線維の配列の乱れが僅かに存在しており、エンドセリン-1の影響により増悪していくことが想定されます。エンドセリン受容体拮抗薬は既に肺動脈性肺高血圧症という疾患の治療に用いられている薬剤で、人体への投与の安全性が知られている薬です。今後は、実際にこの薬剤が肥大型心筋症の治療薬になるか検討する必要がありますが、有効な特異的治療方法となることが期待されます。

本研究成果は、2014年11月11日(米国東部時間)のJournal of American Heart Association オンライン版に公開されます。

1. 研究の背景

肥大型心筋症は国の難病に指定されている難治疾患で、突然死や心不全の原因となる頻度の高い遺伝性疾患です。その多くは筋原線維を構成する遺伝子の変異によって起こります。肥大型心筋症患者においては、心臓の壁が厚くなるため(図1)、心臓が硬くなって拡張しづらくなり、息苦しさや全身の浮腫、突然死の原因になることもあります。また、心臓移植の原因にもなる疾患です。また子供の時には指摘されずに、大人になって新たに発見されることも多く、小児科のみならず循環器内科で診る頻度の高い疾患で

す。実際の医療の場では、予後の予測方法や治療方法などに関して、多くの解決すべき問題点が指摘されています。軽症の肥大型心筋症は症状を認めませんが、初めにあらわれる症状が心不全や突然死となることもあり、それを予測・予防する方法もありません。また若年スポーツ選手突然死の調査から、最も原因として考えられる基礎疾患として



肥大型心筋症が挙げられています。また肥大型心筋症患者を長年、経過を観察していくと、変化がない症例、肥大が進行していく症例、拡張相（注4）に移行していく症例と大きく経過が異なります。このようなことから、遺伝的素因に加えて後天的な環境因子の影響が示唆されていました。現在、肥大型心筋症に特異的な治療方法というものは無く、治療方法開発の糸口も見いだせていませんでした。そこで本研究では肥大型心筋症患者から iPS 細胞を作製し、iPS 細胞から分化した心筋細胞を用いて、肥大型心筋症の病態解明と治療方法の開発を行いました。

2. 研究の概要と成果

本研究においては筋原線維である *MYBPC3* (ミオシン結合蛋白 C 遺伝子) *TPM1* (トロポミオシン遺伝子) に変異を有する肥大型心筋症患者と肥大型心筋症に関連ある遺伝子に変異を認めない肥大型心筋症患者の合計 3 名から iPS 細胞を作製しました。健常者の iPS 細胞から作出した心筋細胞と肥大型心筋症患者から作出した心筋細胞を比較することにより、肥大型心筋症における特徴的な所見を探索しました。その結果、肥大型心筋症においては、健常者に比較して心筋細胞内の筋原線維の配列に乱れが増加していることを発見しました（図2）。これまでは患者から生きた心筋細胞を取り出して研究することはできなかったため、今回の研究は iPS 細胞を用いることにより初めて可能になったと言えます。

一方で、肥大型心筋症において認められる筋原線維の配列の乱れの頻度は健常者に比べてわずかな差しか認めず、さらに病状を増悪させる因子を探索することとしました。これまでに様々な因子が心筋細胞を肥大させることが知られており、それらが肥大型心筋症において認められる筋原線維配列の乱れの頻度に、どのような影響を及ぼすか検討

しました。その結果、エンドセリン-1というホルモン（血管収縮ペプチド）を投与する

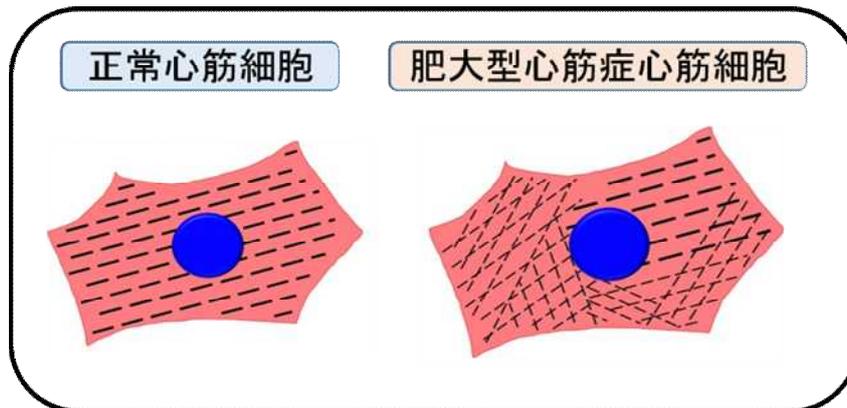


図2 正常コントロールと肥大型心筋症における iPS 細胞由来心筋細胞の構造モデル。心筋細胞内に認める点線が筋原線維に相当し、正常ではお互いに交差することなく整列しており、肥大型心筋症においては心筋細胞内の様々な部分で筋原線維が交差している。

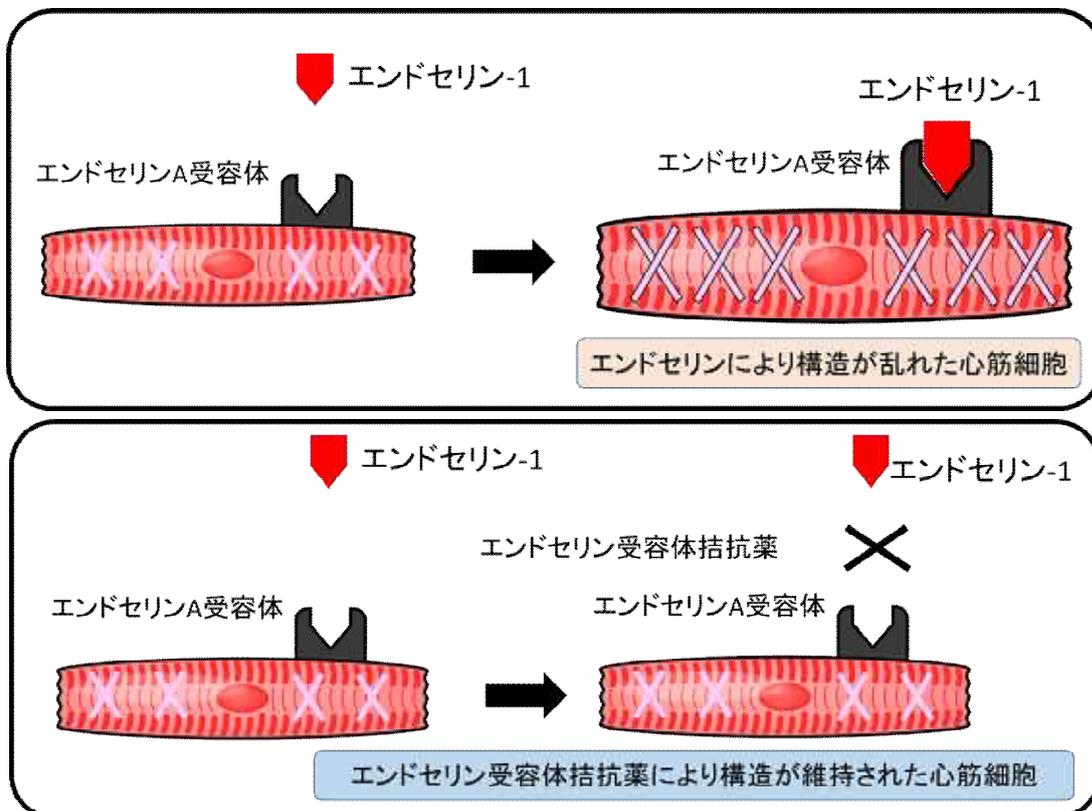


図3 肥大型心筋症における心筋細胞とエンドセリン 1 の関係

上図：心筋細胞に発現するエンドセリン A 受容体にエンドセリン-1 が結合すると、心筋細胞の肥大と筋原線維配列の乱れを生む。下図：エンドセリン阻害薬はエンドセリン-1 のエンドセリン A 受容体への結合を阻害することにより、肥大型心筋症の心筋細胞における心筋細胞の肥大と筋原線維錯綜配列の乱れを抑制する。

と、肥大型心筋症においてのみ筋原線維の配列の乱れの頻度が大きく増すことを発見しました。筋原線維の配列の乱れが心筋細胞の動きに対してどのような影響を及ぼすかを

検討するために、高速スピードカメラを用いて心筋細胞の収縮の様子を観察しました。その結果、筋原線維の配列が乱れた心筋細胞は収縮と拡張において、強さと方向性の乱れが認められることが判明しました。これらより肥大型心筋症においては、もともと僅かな心筋細胞の構造と収縮の乱れが存在しており、エンドセリン-1により徐々に病状が悪化していくことが想定されました。またエンドセリン-1は細胞に働きかける際にエンドセリン受容体を介していることが知られており、エンドセリン受容体を遮断することにより肥大型心筋症治療の可能性を探りました。エンドセリン受容体にはエンドセリンA受容体とエンドセリンB受容体が存在しており、エンドセリンA受容体を阻害した際に肥大型心筋症における筋原線維の配列の乱れと収縮の乱れが治療できることを発見しました。

3. 研究の意義・今後の展開

肥大型心筋症は心不全や突然死の原因となる頻度の高い遺伝性疾患ですが、特異的な治療方法がありませんでした。軽症では特に治療されず経過観察されることもありますが、多くの症例では病状は徐々に進行し様々な問題が生じることもあります。病状が進行し症状が出現してからは積極的に治療されますが、やはり特異的な治療方法が無く、症状を緩和することに主眼が置かれることとなります。本研究により、患者からiPS細胞を作る研究が薬剤開発に有用であることが示され、さらにエンドセリン受容体を阻害することにより肥大型心筋症を治療できる可能性が示されました。

特にエンドセリン受容体拮抗薬は既に肺動脈性肺高血圧症という難病の治療に用いられており、人に用いても安全性に問題ないことが確認されている薬剤です。そのため、すぐにでも臨床応用することが可能となります。今後は、これらの結果は臨床研究等を介して、患者に治療薬として届けていくことを目標として、着実に研究を進展させる所存です。

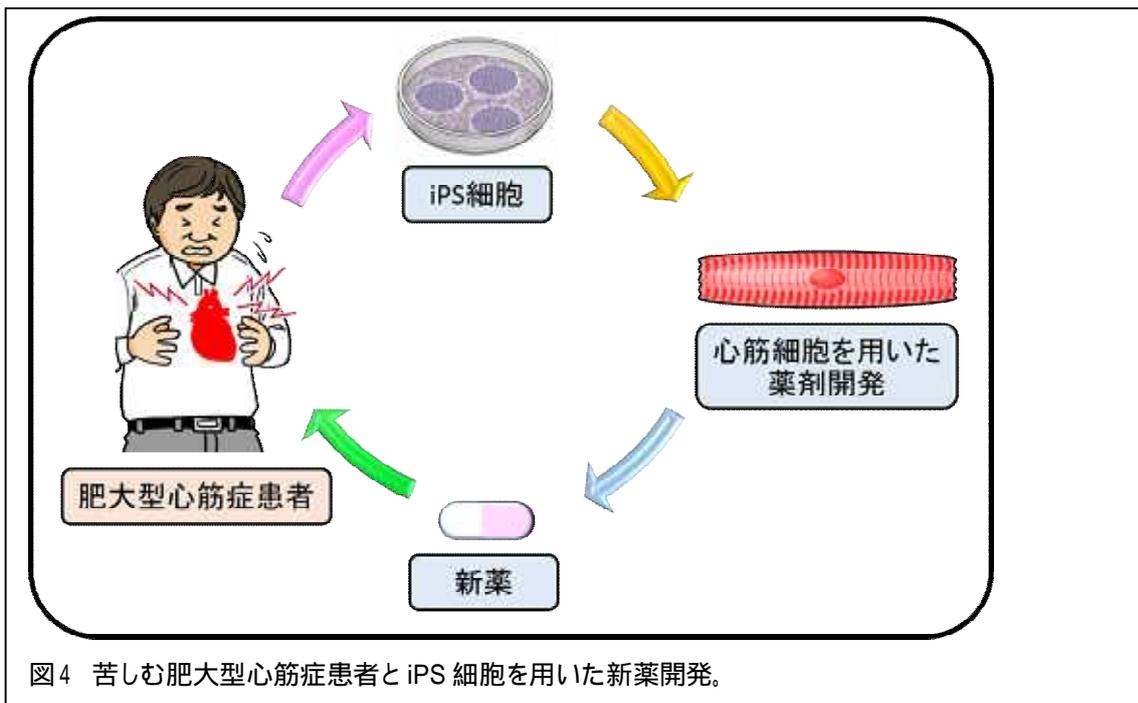


図4 苦しむ肥大型心筋症患者とiPS細胞を用いた新薬開発。

4. 特記事項

本研究は、下記機関などの資金的援助を受けて実施されました。

- ・文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」
- ・文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」
- ・科学技術振興機構「再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」

5. 論文について

タイトル（和訳）：“ Endothelin-1 Induces Myofibrillar Disarray and Contractile Vector Variability in Hypertrophic Cardiomyopathy-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes ”

（肥大型心筋症iPS細胞由来心筋細胞において、エンドセリン-1は筋原線維配列と収縮の乱れを生む）

著者名：田中敦史、湯浅慎介、Giulia Mearini、江頭徹、関倫久、小平真幸、楠本大、黒田裕介、大方信一郎、鈴木智之、猪原拓、有村卓朗、牧野伸司、木村謙介、木村彰方、古川哲史、Lucie Carrier、野出孝一、福田恵一

掲載誌：Journal of American Heart Association. (in press) 2014

用語解説

（注1）筋原線維

骨格筋や心筋細胞内の微細構造の構成単位で、筋肉細胞内を走っている多数の微小線維であり、筋肉細胞はこの向きに収縮・拡張する。

（注2）iPS 細胞（induced pluripotent stem cell:人工多能性幹細胞）

体細胞に特定因子を導入することにより樹立される、ES 細胞に類似した多能性幹細胞。2006 年に京都大学山中教授の研究グループにより世界で初めてマウス体細胞を用いて樹立された。受精卵を破壊する必要がなく、患者自身の細胞から作製することが可能なため、患者の遺伝情報を引き継いだ多能性幹細胞である。

（注3）エンドセリン-1 エンドセリンは一般的には血管内皮細胞に由来する血管収縮作用を有するホルモンと考えられているが、心筋細胞にも強い肥大作用を有することが知られている。エンドセリンは3種類知られており、エンドセリン-1はその一つである。

（注4）拡張相

肥大型心筋症の一部の症例には、心臓が拡大し、心臓の壁が薄くなる拡張型心筋症に似た病状に移行することがある。この病状のことを拡張相肥大型心筋症と呼び、特に予後の悪い病状であることが知られている。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部内科学（循環器）
湯浅慎介（ゆあさ しんすけ）講師
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL:03-5363-3874 FAX 03-5356-3875
E-mail:Yuasa@a8.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:富田、三船
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>