

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	田 中 敦 史
主 論 文 題 名				
Endothelin-1 Induces Myofibrillar Disarray and Contractile Vector Variability in Hypertrophic Cardiomyopathy-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes (エンドセリン-1は肥大型心筋症患者に由来するiPS細胞から分化誘導された心筋細胞において、心筋線維の錯綜配列と拍動の多様性を惹起する)				
(内容の要旨)				
<p>人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell:iPS細胞) は個体の遺伝情報を引き継ぐため、標的となる細胞に<i>in vitro</i>で分化させることにより、ヒト由来疾患モデルとしての応用が可能となる。そのため、新たな疾患メカニズムの解明や治療法の開発などを目的として、種々の疾患患者に由来するiPS細胞を用いた疾患解析が広く行われている。突然死や心不全を引き起こす肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy: HCM) は、心筋収縮関連タンパクの遺伝子変異に起因するとされており、原因遺伝子ならびに患者の遺伝的背景は多岐に渡っている。そのため、HCMの発病にはそれらの多様な遺伝的背景に加え、後天的な環境因子の関与が推定されているものの、両者の相互作用による発病メカニズムは未解明である。本研究では、HCMにおけるこの基礎的病態発現のメカニズムの解明を目的に、HCM患者に由来するiPS細胞から分化誘導した心筋細胞を用いた疾患表現型解析を行った。</p> <p>3名の非血縁HCM患者および、比較対象として3名の健常人からiPS細胞を樹立し、心筋細胞を分化誘導した。HCMに特徴的とされる心筋細胞の肥大・錯綜配列に着目し、表現型の有無を解析した。通常の培養条件下において、健常人由来心筋細胞と比較し、HCM患者由来心筋細胞は細胞径が増大しており、心筋線維の配列の乱れ (錯綜配列) も高頻度であった。そこで、それらの表現型をさらに促進する環境因子を探索するため、複数の細胞肥大・増殖因子による刺激を加え、それぞれの刺激に対する表現型の発現における反応性を解析した。その結果、HCM患者由来心筋細胞において、エンドセリン-1 (Endothelin-1:ET-1) 刺激により心筋細胞の肥大が顕著となり、錯綜配列の頻度も有意に増加した。このET-1による表現型誘導の機序として、細胞肥大シグナルの一つである calcineurin-nuclear factor of activated T cells (NFAT) 経路の活性化 (NFATの核内移行) の有無に着目したところ、HCM患者由来心筋細胞においてET-1刺激によるNFATの核内移行が高頻度に認められた。さらに、ET受容体の阻害による治療的応用の可能性について検討したところ、ET-A型受容体の阻害により疾患表現型の発現は有意に抑制されることが明らかになった。</p> <p>次に、ET-1による心筋細胞の形態学的変化が拍動に及ぼす生理学的影響を検討するため、自律拍動する心筋細胞を高速カメラにより撮影し、心筋線維の動的方向成分をコンピュータ上で解析した。ET-1刺激により、健常人由来心筋細胞では拍動の方向性が均一であった一方で、HCM由来心筋細胞では多様な方向に収縮が観察され、拍動の均一性が喪失することが示された。</p> <p>以上のHCM患者由来iPS細胞から分化誘導した心筋細胞を用いた解析により、ET-1がHCMの病理学的・生理学的な表現型発現に重要な役割を果たすことを見出した。この結果は、遺伝的要因と環境要因との相互作用によるHCMの発病メカニズムの解明と同時に、新たな治療法開発への応用に寄与するものと考えられた。</p>				