

報道関係各位

平成30年4月26日

国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「心不全と不整脈を来す心筋症の新たなモデルマウスを作製」 — Rhoキナーゼ阻害剤による心不全治療の可能性を示唆 —

### 【ポイント】

- 心筋収縮のカルシウム感受性異常が、心筋症の原因となることをつきとめました。
- ヒトと同様に心不全と不整脈を発症する、新たな心筋症モデルマウスを樹立しました。
- Rho キナーゼ阻害剤で、モデルマウスの心不全発症を予防できました。

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野の木村教授の研究グループは、コロンビア大学、東京農工大学との共同研究で、心筋症の新たなモデルマウスを樹立し、心筋収縮のカルシウム感受性異常が心筋症の原因となることと、Rho キナーゼ阻害剤で心不全の発症を抑制できることを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、米国生理学会誌 American Journal of Physiology-Heart and Circulation Physiology に Online 版で掲載されるとともに、米国生理学会によって APSselect(※)に選ばれました。

※APSselect: 米国生理学会が発行する 13 のジャーナルに発表された論文の中から、特にインパクトが強いものとして選ばれた論文であり、2018 年 4 月の APSselect は8論文でした。

### 【研究の背景】

種々のサルコメア構成要素の遺伝子変異が心筋症の原因となり、病因となる変異が心筋収縮のカルシウム感受性を亢進させることが判明していますが、カルシウム感受性の亢進が直接的に心筋症病態をもたらすかは不明でした。心筋収縮のカルシウム感受性は、トロポニン複合体による制御に加えて、ミオシン調節軽鎖 (MLC2) のリン酸化調節による制御を受けています。私達は、MLC2 のリン酸化調節に関与するミオシンフォスファターゼ (PP1M) のサブユニットである M21 が、心筋特異的に発現し、PP1M の機能を抑制することで、カルシウム感受性を亢進させることを以前に報告しています。また、平滑筋では、Rho キナーゼが PP1M の機能を抑制する (PP1M を不活性型にする) ことが知られています。そこで、M21 を高発現させたマウスを作製して心機能を解析すれば、カルシウム感受性の亢進が心筋症病態の直接の原因かどうか判明し、マウスが心筋症を発症すれば、病態解析や治療・予防法の開発にも利用できます。

## 【研究成果の概要】

ヒトの M21 (hM21) を心筋特異的に発現する遺伝子改変マウス (hM21-Tg) を作製し、hM21 高発現マウス2系統と hM21 低発現マウス1系統を樹立できました。hM21 高発現マウスは、予想通り、心筋カルシウム感受性が亢進し、心筋細胞肥大や心筋線維の錯走配列が観察されました。また、成長するにつれて心機能が低下し(心不全)、心臓の線維化や不整脈(伝導障害)を起こし、突然死するなど、ヒトの心筋症と同様の病態を示しました。さらに、心機能が低下する前の段階で心臓を調べると、心筋リモデリング関連遺伝子の発現異常が観察されました。一方、hM21 低発現マウスでは、心機能異常や心臓の異常所見は生じませんでした。心臓では心筋リモデリング関連遺伝子の発現異常が観察されました。このことは、心機能異常と心筋リモデリング関連遺伝子の発現異常には乖離があることを示します。さらに、hM21 高発現マウスに Rho キナーゼ阻害剤を投与すると、不整脈(伝導障害)は存続するものの、心不全の発症や心臓の異常病理所見を抑制できました。以上より、カルシウム感受性亢進が心筋症病態の直接の原因であること、hM21 高発現マウスは新たな心筋症モデルマウスであること、Rho キナーゼ阻害剤で hM21 高発現マウスの心不全発症を予防できることが判明しました。

## 【研究成果の意義】

ヒト心筋症の病態をよく反映する新たなモデルマウスを作製したことにより、心筋収縮のカルシウム感受性異常が心筋症の原因となることがわかりました。また、Rho キナーゼ阻害薬(※)が心筋症による心不全に対する新たな治療・予防薬となる可能性が示されました。

※Rho キナーゼ阻害薬は、平滑筋において PP1M の活性型を増やして血管平滑筋を弛緩させるため、脳血管攣縮(クモ膜下出血後)や冠動脈攣縮などの治療薬として使用されています。

## 【論文情報】

掲載誌: American Journal of Physiology-Heart and Circulation Physiology

論文タイトル: Overexpression of heart-specific small subunit of myosin light chain phosphatase results in heart failure and conduction disturbance.

## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所  
分子病態分野 氏名 木村彰方(キムラアキノリ)  
TEL: 03-5803-4905 FAX: 03-5803-4907  
E-mail: akitis@mri.tmd.ac.jp

### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272  
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp