

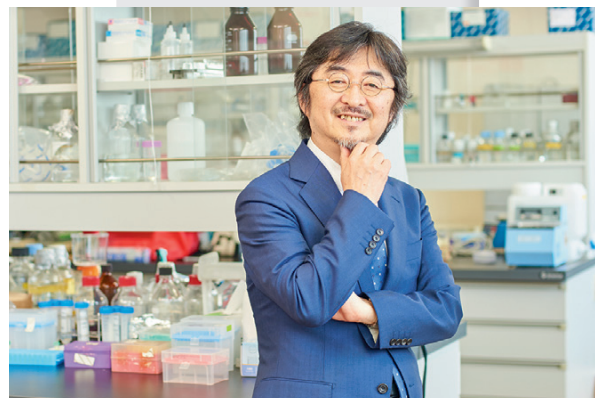
心臓は、心筋(心臓の筋肉)が収縮を繰り返すことで全身に血液を送り出すポンプの役割をしている。この心筋の収縮がうまくいかなくなる病気が「心筋症」である。高血圧や弁膜症などの基礎疾患があつて起こる心筋症もあるが、多くは基礎疾患がなく発症するため「特発性心筋症」と呼ばれる。

特発性心筋症にはいくつか種類があり、代表的なものが「肥大型心筋症(HCM)」と「拡張型心筋症(DCM)」の2種類。心筋が厚くなり心臓自体が肥大する肥大型心筋症は、心筋の柔軟性が失われていて拡張しにくい。末期では心不全を発症し、若年者の突然死の原因として知られている。正常であれば規則的に並んでいるはずの心筋細胞がバラバラに並んだ錯走配列という組織的特徴を持つ。

Research Worker Number 28

ヒトと同じ心筋症のモデルマウス 心不全の治療開発に新たな可能性

難治疾患研究所 分子病態分野 木村彰方 教授



きむら・あきのり

1953年生まれ。1978年九州大学医学部卒業。1983年同大学大学院医学研究科内科系専攻修了、医学博士号取得。同大学医学部附属遺伝情報実験施設、生体防御医学研究所遺伝学部門などを経て、仏パスツール研究所免疫部門遺伝子分子生物学分野に留学。帰国後は九州大学生体防御医学研究所を経て、1995年東京医科歯科大学難治疾患研究所教授に就任。2017年特命副学長(研究・評価担当)に就任。主な研究分野は人類遺伝学、ゲノム医学。

心臓全体が拡大し心筋が薄くなる拡張型心筋症は、進行性の心不全を発症し、やはり突然死の原因となる。組織的には、心筋細胞の脱落と線維化という特徴がある。

この二つの心筋症は、一見すると正反対の特徴を持つが、いずれも家族内発症の頻度が高い遺伝病だ。そのため、世界中で原因遺伝子を探る研究が進められてきた。

心筋症を発症する 本当の原因を探る

1990年、最初に見つかった原因遺伝子は、心筋の収縮を司るサルコメアを構成するタンパクの一つであるミオシンだった。しかし、ミオシンに変異がない心筋症患者が大半であり、その後約30年

で数十種類の原因遺伝子が見つかった。つまり、心筋症に共通する原因はないことになる。

しかし、これだけ多様な原因遺伝子がありながら、どの遺伝子に変異がある場合も同じ病気を発症する。病態としては正反対の肥大型心筋症と拡張型心筋症に共通している原因遺伝子も多い。となれば、原因遺伝子とは別のところに病態を決める根源があるのではないかと。難治研分子病態分野の木村彰方教授らはそんな疑問から、独自の研究に取り組んできた。

木村教授は1997年に心筋トロポニンIというタンパクをコードする遺伝子に変異を発見した。「トロポニンIは、それまでに見つかった原因と同様にサルコメアのタンパクですが、心筋収縮を抑制する働きをしています。当

21が心筋に特異的に発現していることを見つけた。

M21を高発現する モデルマウスを作製

M21はPP1Mを不活化し、カルシウム感受性を亢進させる。さらに、M21を高発現したマウスを作製することにも成功。マウスの心筋のカルシウム感受性が亢進していることも判明した。

M21トランスジェニックマウスの中でも特にM21が高発現したマウスの心筋細胞は肥大し、肥大型心筋症に特徴的な錯走配列も見られた。また、成長に従って心機能が低下し心臓が線維化、心不全や不整脈を起こして突然死するなど、ヒトの心筋症と同じような病態を示した。

「肥大型心筋症の患者さんでは、経過と共に心筋が薄くなり、収縮がうまくいなくなる拡張相肥大型心筋症になります。これは大変予後が悪く、心臓移植をする患者さんの多くはこの病気です。今回作製したマウスでは、拡張相肥大型心筋症と同様の病態も現れました。これまでも心筋症モデルマウスはつくりましたが、これほど

典型的な心筋細胞の錯走や心臓の拡張が現れたことはありません」また、平滑筋ではRhoキナーゼがPP1Mを不活化することが知られていることから、木村教授らはRhoキナーゼ阻害剤であるファスジルをM21トランスジェニックマウスに投与したところ、心筋細胞の異常や心不全の発症を抑制できた。

カルシウム感受性を標的に 新たな治療・予防法を開発

この研究成果で、カルシウム感受性が心筋症の発症に直接関わることが明らかになった。これにより、新しい治療戦略、予防薬の開発などの可能性が広がった。肥大型心筋症で錯走配列が見られる原因は不明だが、モデルマウスができたことで、そのメカニズム解明なども期待できる。

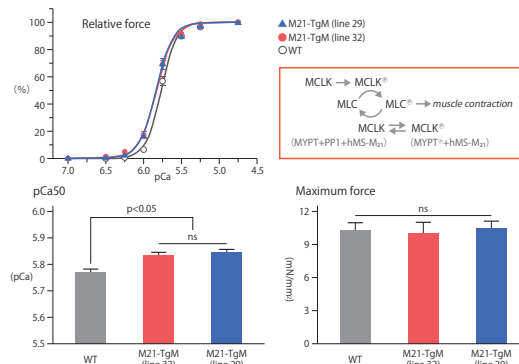
「モデルマウスを見ると、発症前から様々な遺伝子変異が見られますが、結局はどの遺伝子に変異があっても結果は同じで、カルシウム感受性が重要だと改めて認識しました。今後は心不全の治療法、予防法の開発につなげていきたいと考えています」

時は、遺伝子の異常で心筋の収縮力が弱まるのが心筋症の原因であると考えられていたため、それとは逆の作用をするトロポニンIの変異で心筋症が起こるのは説明がつかないのです」

そこで木村教授は、原因遺伝子の変異により生じる、カルシウム感受性^①にヒントがあるのではないかと考えた。筋肉の収縮はカルシウム濃度の変化によってコントロールされており、サルコメアの遺伝子に変異があるとカルシウム感受性が変化することが分かっている。例えばトロポニンTというタンパクのうち、肥大型心筋症の原因となる部分に変異があるとカルシウム感受性が亢進し、拡張型心筋症の原因となる部分に変異があるとカルシウム感受性が低下する。

しかし、その他の可能性を模索した木村教授は、心筋収縮のカルシウム感受性がミオシン調節軽鎖(MLC2)のリン酸化調節^②による影響も受けていることを発見。つまり、リン酸化調節に関与するミオシンフォスファターゼ(PP1M)のサブユニットを探索し、PP1MのスマールサブユニットM

(図1) M21-TgMでは心筋収縮のCa感受性が亢進する



(図2) Rho Kinase阻害剤はM21-TgMの心不全発症を予防する

