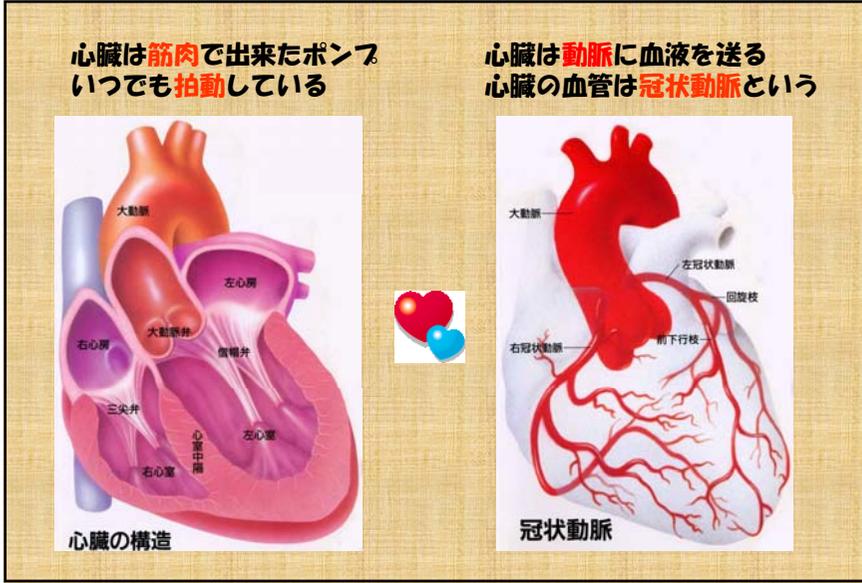




ゲノム研究で心臓病の原因を究明する

難治病態研究部門・分子病態分野

木村 彰方



心臓、血管の病気のいろいろ

心臓のポンプが壊れる-----心不全
 原因がよくわからなかったもの-----特発性心筋症
 原因は高血圧-----高血圧性心筋症

心臓の拍動リズムが異常になる-----不整脈
 原因がよくわからなかったもの-----特発性不整脈

心臓を栄養する血管が狭くなる-----冠状動脈硬化
 症状として現れるもの-----心筋梗塞、狭心症

体に栄養を送る血管が狭くなる-----動脈硬化
 特殊な動脈硬化-----高安病(脈なし病)

単因子遺伝病（遺伝子病）
 ひとつの遺伝子の変異によって病気がおこるもの



特発性心筋症
特発性不整脈

多因子遺伝病（多因子病）
 いくつかの遺伝子変化と環境によって病気がおきるもの



高血圧性心筋症
心筋梗塞、狭心症
動脈硬化、高安病

特発性心筋症の遺伝子

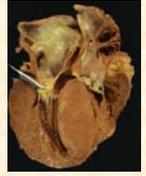
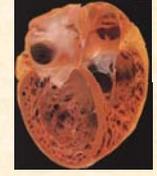


特発性心筋症は治療が難しい心不全を引き起こしますが、心臓移植をうける患者さんの大部分はこの病気です。これまで原因不明とされていましたが、**遺伝子異常**が原因となることが次第に分かってきました。

原因となる**遺伝子異常**は患者さん1人1人で違います。しかし、まだ原因が分からない患者さんも多い病気です。

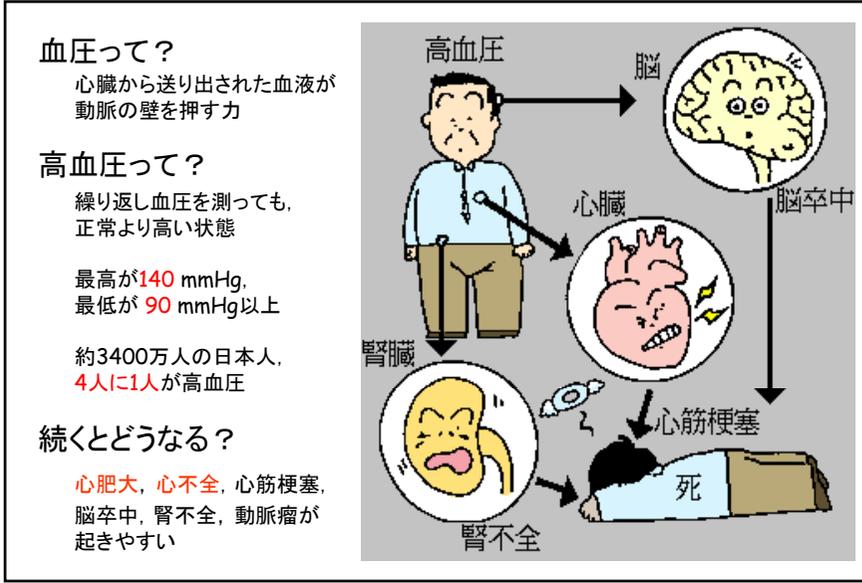
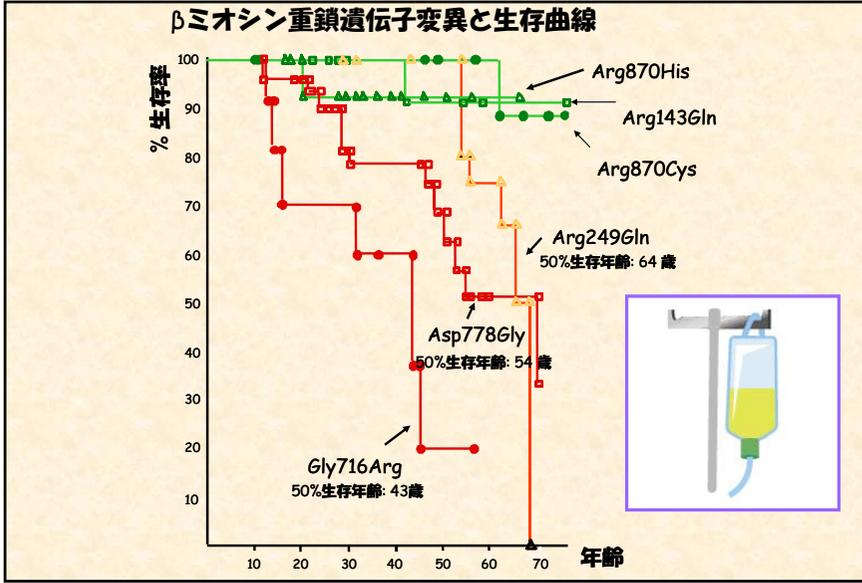


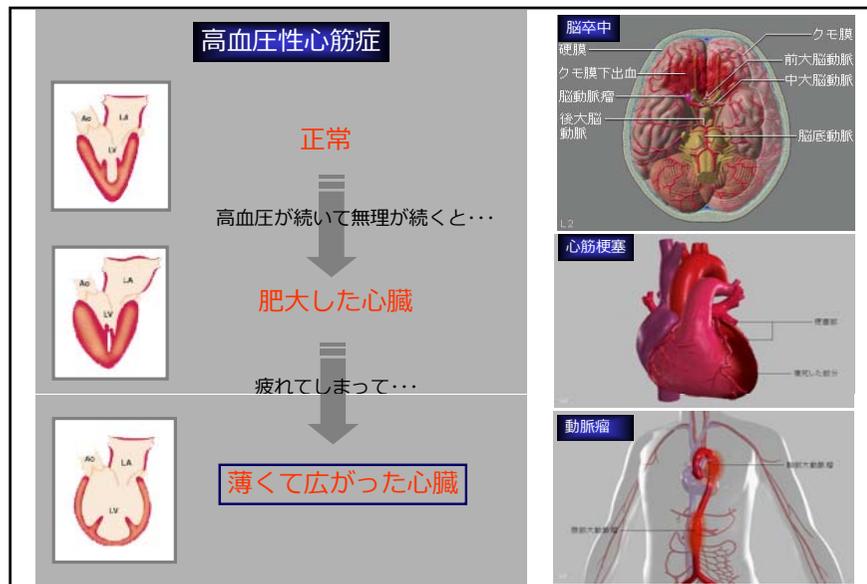
特発性心筋症の分類

肥大型心筋症	正常心臓	拡張型心筋症	
			
心室の肥大 心室の拡張障害 若年者の突然死 (特にスポーツ中)	特徴	心室の拡張 心室の収縮障害 進行性の心不全 突然死	
1人/500人	頻度	1人/2,700人	
50-70%	家族内発症	20-35%	
優性遺伝	遺伝形式	優性が主、一部劣性	

肥大型心筋症における変異遺伝子と病気の経過

変異遺伝子	βミオシン重鎖	トロポニンT	ミオシン結合蛋白C
心室の肥大	強い	比較的少ない	強い
心室の収縮力	徐々に低下	低下しやすい	徐々に低下
経過・予後	比較的好くない	比較的好くない	比較的好い
年間死亡率	1.5%	2.5%	1.1%





実験動物を用いて高血圧心筋症に関係する遺伝子を探す



ダールラット

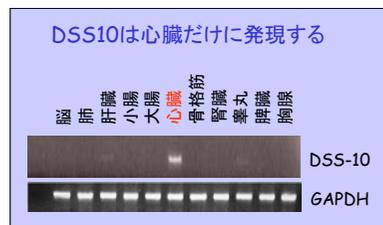
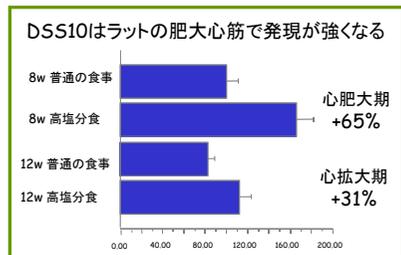
食塩の多い食事を与え続けると
高血圧、心肥大、心不全となる

心臓の輪切りをみる: 高血圧が続くと心臓は肥大し、その後拡張する

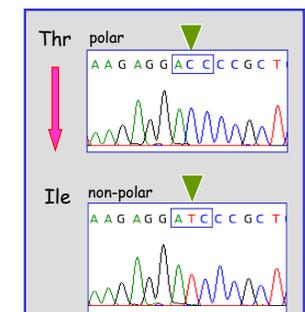


正常 肥大した心臓 薄くて広がった心臓

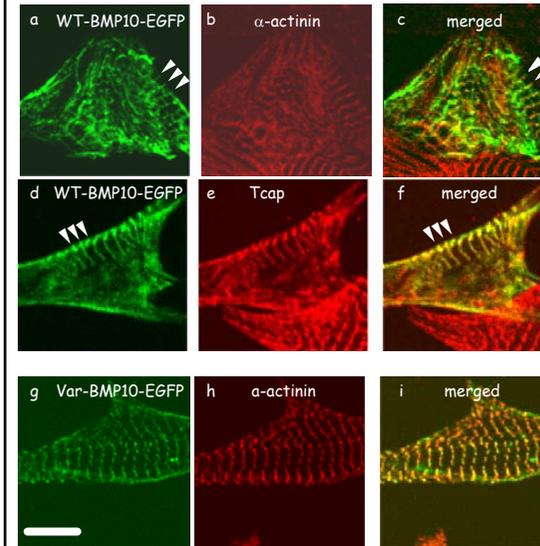
ラット心筋で発現が変化する遺伝子を探す



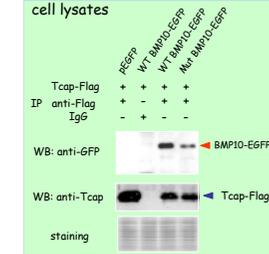
ヒト高血圧性心筋症で変異を探す



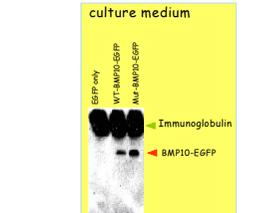
BMP10は細胞表面とサルコメアZ帯に分布する

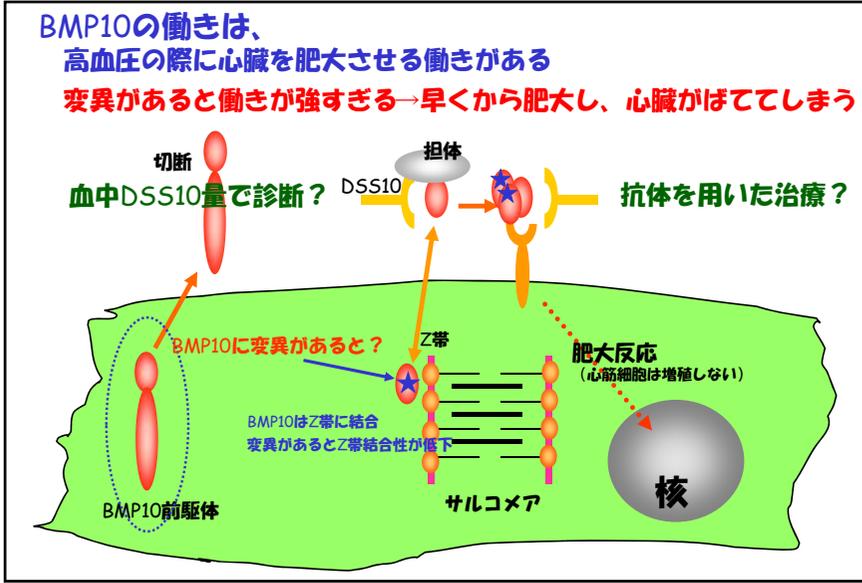
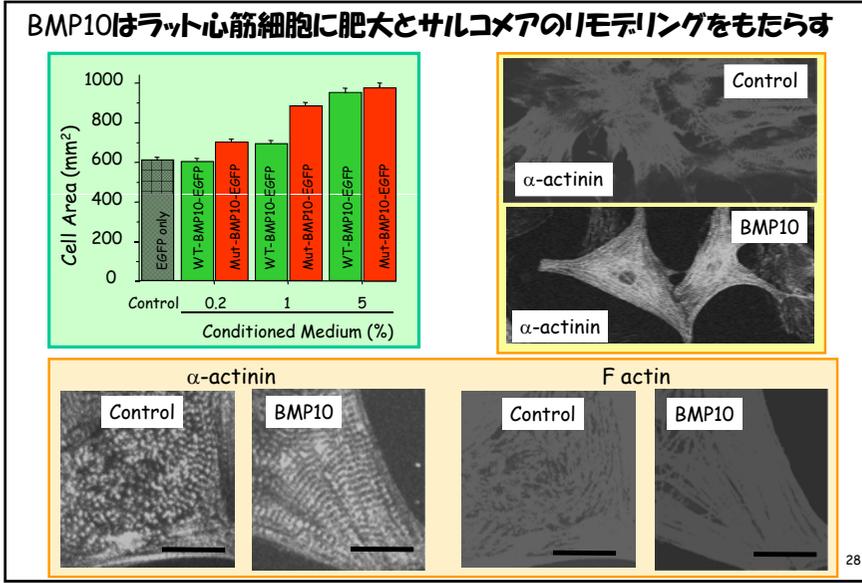


変異BMP10はTcap結合性が低下



変異BMP10は細胞外分泌が亢進



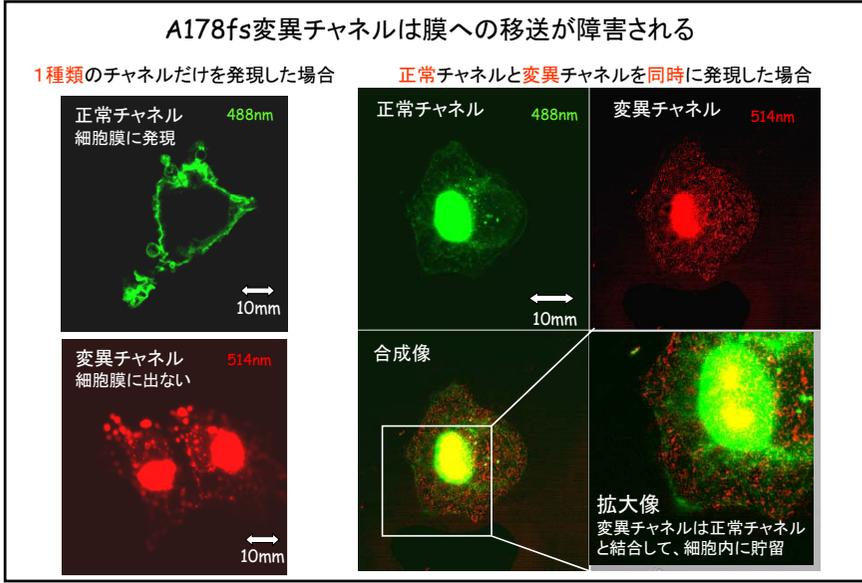
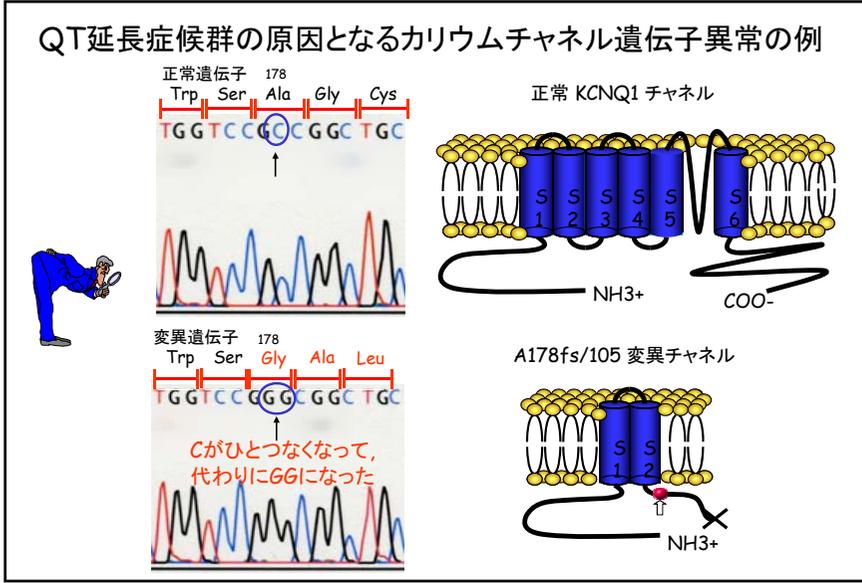
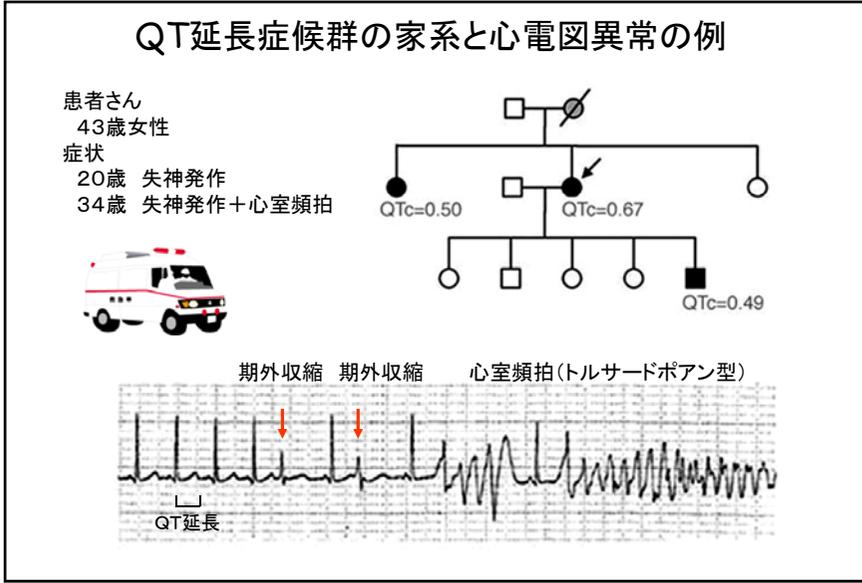
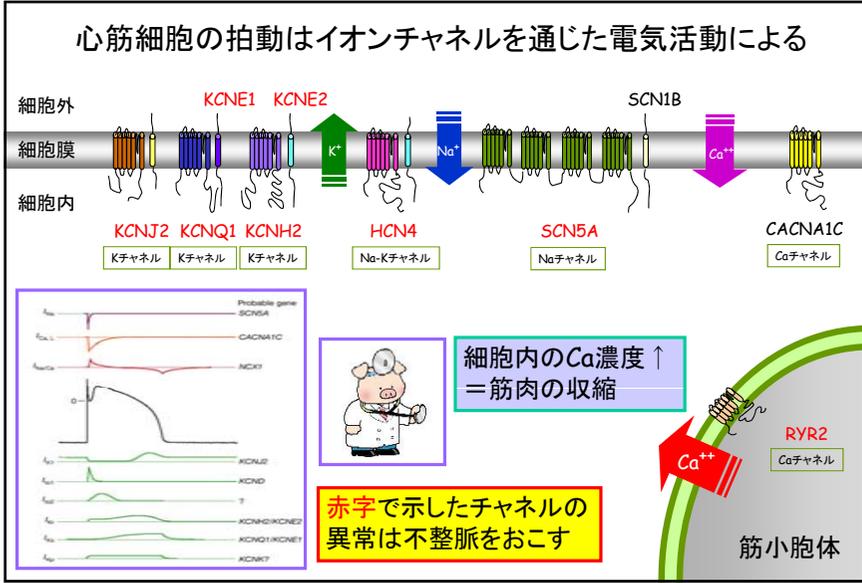


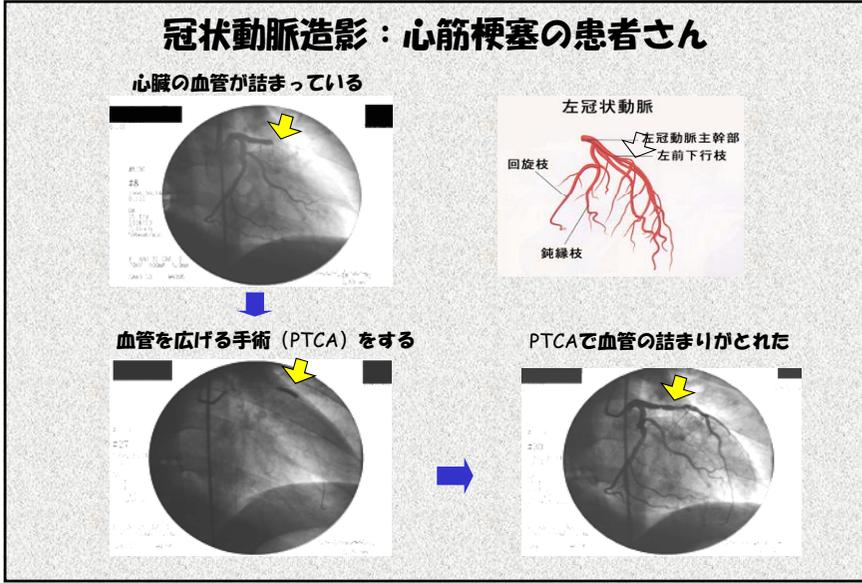
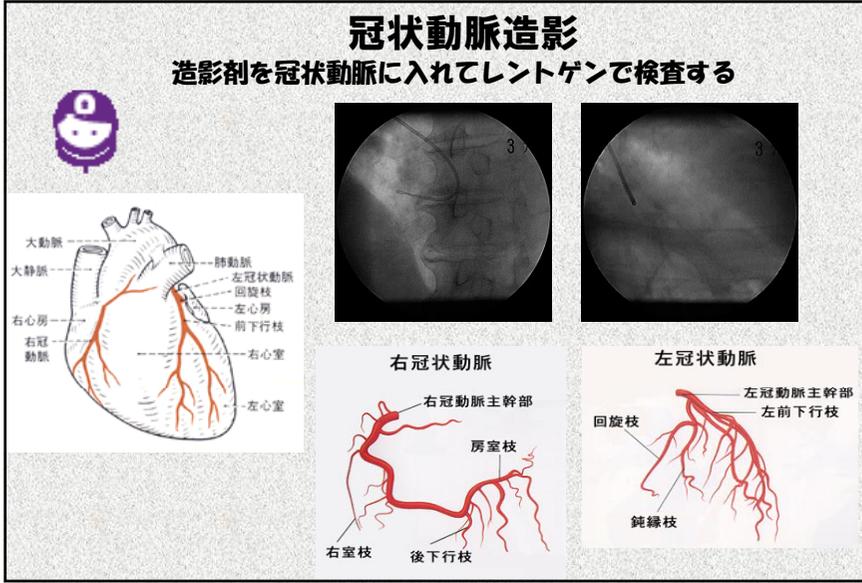
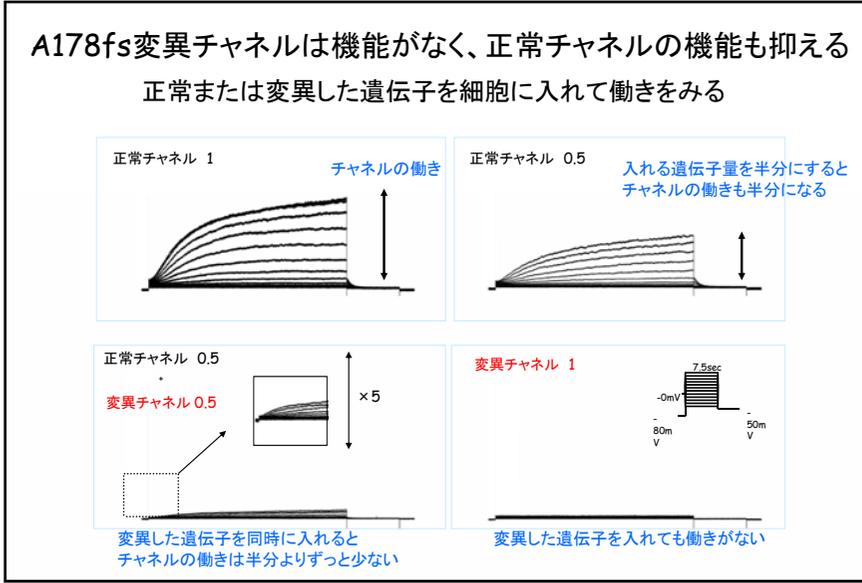
運動している時に急に脈が異常になり心臓が止まったり、失神発作を起こすことがあります。また、ぼっくり病と呼ばれる睡眠中に急に心臓が止まってしまう病気があります。

© 2000 META Corporation, Japan #130201

そのような脈の異常を起こす病気で原因がわからないものを特発性不整脈といいます。遺伝子異常が原因となることが次第に明らかになって来ました。

特発性不整脈には、いろいろなタイプがあり、それぞれ特徴的な心電図異常を示すことがあります。ただし、普段の心電図には異常が認められない患者さんもいます。





動脈硬化が進行した冠状動脈に血栓が出来て詰まる=心筋梗塞

by P. Libby

血管内皮細胞の透過性亢進、白血球の遊走、内皮細胞の障害性、白血球の障害性、平滑筋細胞の遊走、泡沫細胞の形成、T細胞の活性化、血小板の凝集と活性化、白血球の凝集と侵入、マクロファージの集積、壊死巣核の形成、フィブラスキャップ形成、プラーク破裂、フィブラスキャップの非閉鎖、プラーク内小血管からの出血

関連解析の原理

患者集団 対照集団

D: 疾患感受性対立遺伝子
M: 遺伝マーカー

患者集団において対照集団よりも統計学的に高頻度に観察される遺伝マーカー(M)を発見する
→その遺伝標識そのもの、もしくは近傍に感受性遺伝子があると推定

細胞どうしの接着に働くタンパク ~E-セレクチン~

128セリン型 128アルギニン型

128セリン型だけを発現する血管内皮細胞と128アルギニン型だけを発現する血管内皮細胞を作って、白血球をくっつける機能に違いがあるかどうかを調べる

白血球 血管内皮細胞

128Ser 128Arg

128アルギニン型は健康な人の6%、心筋梗塞の患者さんの13%が持っている

E-セレクチンの型と細胞機能

128セリン型 128アルギニン型

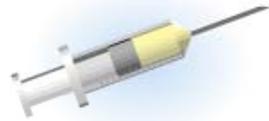
白血球

白血球は128アルギニン型のEセレクチンを発現する内皮細胞に付着しやすい

病気のゲノム研究によって

原因が分かたら何ができるでしょうか？

早期診断が可能になります
発症予測が可能になります
早期治療が可能になります



将来は？

原因に応じた治療法が開発できるようになります
病気の予防法も開発されるようになります



難治疾患研究所 難治病態研究部門 分子病態分野
疾患生命科学部 疾患ゲノム分野 ゲノム多様性研究室
医歯学総合研究科 先端医療開発学系 遺伝制御学