



メディカルゲノムセンター
研究部長
大野 聖子
OHNO Seiko

不整脈原性右室心筋症の 治療薬開発モデル

Message

若年者突然死の原因となる不整脈原性右室心筋症について、マウスモデルを構築し、新たな治療薬開発を目指しています。

若年者突然死を防ぐための治療薬を開発します

研究の背景・目的

不整脈原性右室心筋症（ARVC）は、若年者に致死性不整脈および不全を生じ、心移植適応となることもある難治性の重篤な遺伝性疾患です。私たちは、日本人と欧米人でARVCの遺伝的背景が異なり、病態も異なることを明らかにしてきました。欧米人ARVCについては、遺伝子治療の開発も進んでいます。しかし、日本人ARVCに対しては有効な治療法はなく、現在は対処療法のみが実施されています。そこで私たちは、ARVCの患者登録を進め、症状に応じた治療を進めるとともに、ARVCマウスモデルを構築し、遺伝子治療を含めた有効な治療薬開発を目指しています。

期待される効果・応用分野

我々が開発したARVCのマウスモデルは、ARVC患者に同定された*DSG2*変異の世界初のKIマウスモデルです。ARVCは細胞レベルのみならず、組織レベルでの変性を生じるため、病態解明や治療薬開発には動物モデルの確立が不可欠です。すでにARVC患者で観察される不整脈や心不全の表現型を呈しており、*DSG2*変異を原因とするARVCに対する治療薬開発に有効なツールとなります。

研究内容

1. ARVCの人種による遺伝型頻度

ARVCは、右室の変性に伴う致死性の不整脈および心筋症を特徴とする遺伝性・進行性の疾患で、患者頻度は約5000人に1人とされています。ARVCの主な原因遺伝子はデスモゾーム関連遺伝子であり、その中でもPKP2が欧米では主要な原因遺伝子とされています。一方、我々はARVCの全国登録を進め、日本人ではDSG2がARVCの主な原因遺伝子であり(図1)、その中でもp.R292Cとp.D494Aが日本人では多いことを報告しました。

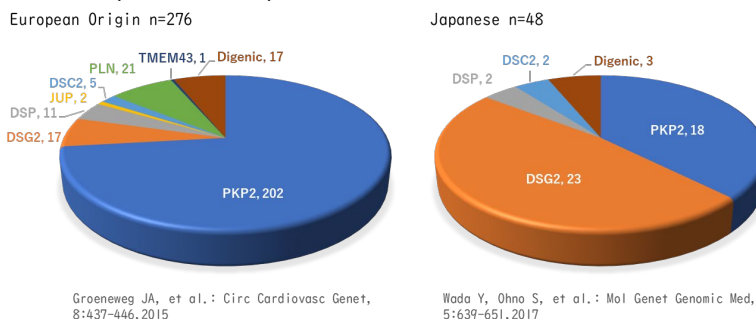


図1. ARVCの人種による遺伝型頻度

2. ノックインマウスの表現型解析

そこでp.R292Cとp.D494Aのノックイン (KI) マウスモデル (マウスではp.R297Cとp.D499A) を構築し、解析を進めています。この2種類のKIマウスではDSG2バリエーションを原因とするヒトARVCと同様、両心室の拡大(図2)と心筋線維化(図3)・突然死が観察されました。またARVCの増悪因子である運動についても検証を行い、KIマウスに運動負荷を実施したところ、左心機能についても有意に低下することが明らかになりました(図4)。さらにKIマウスにテレメトリを植込んで観察したところ、突然死の原因となる心室不整脈も記録されました。現在これらのマウスを用いて、ARVC発症の分子メカニズムを解析し、治療薬の効果を検証しています。

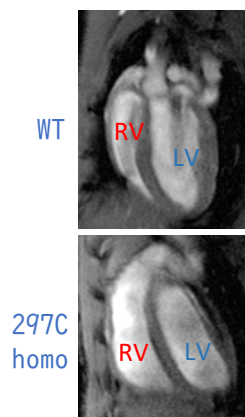


図2. KIマウスのcMRIでの形態評価

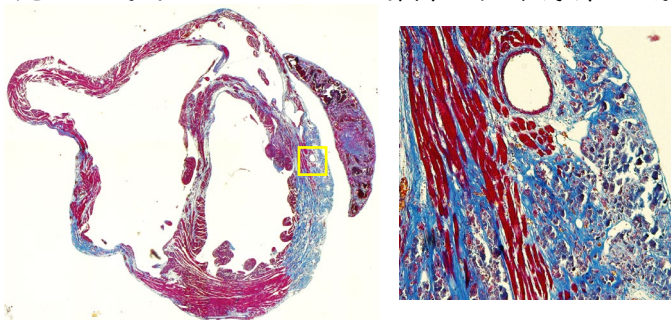


図3. KIマウスで観察された心室拡大と線維化

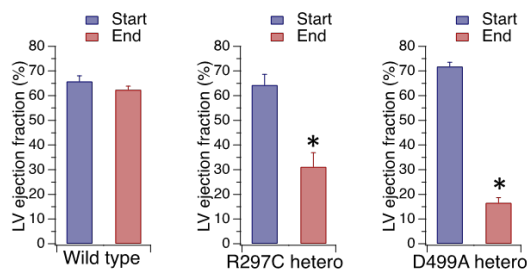


図4. KIマウスの運動負荷前後の左室機能

特許・論文等

Zankov D, Ohno S, et al.: Circulation Journal, in press

産学連携本部より 企業の皆さまへ

日本人に多いDSG2変異に基づくARVCモデルマウスを確立し治療薬の効果検証を進めています。遺伝子治療を含む治療薬開発の共同研究に関心のある企業を募集しています。

キーワード: 不整脈原性右室心筋症 デスモゾーム関連遺伝子マウスモデル