

シンポジウム

シンポジウム4

先天性心疾患の発生と幹細胞医学

座長:

南沢 享 (東京慈恵会医科大学)

山岸 敬幸 (慶應義塾大学)

Thu. Jul 16, 2015 9:00 AM - 10:30 AM 第3会場 (1F ペガサス C)

I-S04-01~I-S04-06

所属正式名称: 南沢享(東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座)、山岸敬幸(慶應義塾大学医学部 小児科)

[I-S04-04]疾患特異的 iPS細胞による新たな先天性心疾患モデルの作成

○小林 純子¹, 吉田 賢司², 樽井 俊¹, 永井 祐介³, 笠原 真悟¹, 成瀬 恵治³, 伊藤 浩², 佐野 俊二¹, 王 英正⁴ (1.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科, 2.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科, 3.岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 システム生理学, 4.岡山大学病院新医療研究開発センター 再生医療部)

Keywords: 疾患特異的iPS細胞, 先天性心疾患, 疾患モデル

【背景と目的】疾患特異的 iPS細胞は in vitroの疾患モデルとして病態解明や創薬への利用が期待される。心疾患由来の iPS細胞は主に単一遺伝子変異が原因の遺伝性不整脈や心筋症から樹立され、原因不明で心臓形態異常を伴う先天性心疾患からは樹立されなかった。そこで先天性心疾患患者から樹立した疾患特異的 iPS細胞が疾患モデルとして有用か検討した。【方法】左心低形成症候群 (HLHS) 患者組織より疾患特異的 iPS細胞を樹立し心筋分化誘導を行い、遺伝子発現やヒストン修飾の変化、心臓特異的プロモーター活性の解析を行った。【結果】HLHS由来 iPS細胞は心筋分化誘導過程で、二心室 (BV) 心由来コントロールに比較し一次心臓領域形成に必須な NKX2-5、HAND1、HAND2、左室流入路と流出路形成、房室管形成、弁形成に重要な NOTCH1、HEY1、HEY2、TBX2の発現上昇が著明に抑制されていた。NKX2-5、HAND1、NOTCH1変異は認めなかった。HLHS由来 iPS細胞と心臓前駆細胞は BV由来細胞に比較し SRE、TNNT2、NPPAのプロモーター活性が著明に低下しており、NKX2-5、HAND1、NOTCH1の導入によりプロモーター活性は回復した。また HLHS-iPS由来心筋細胞は BV由来に比較し H3K4me2 と acH3の低下、H3K27me3の上昇を認めた。以上より、HLHSの病態発生には NKX2-5、HAND1、NOTCH1が必須であり NKX2-5のヒストン修飾の異常も関与している可能性が示唆された。【結語】単一遺伝子変異による疾患のみならず、遺伝子発現の低下やエピジェネティック制御の異常など多数の因子が複雑に関与すると考えられる先天性心疾患の病態解明にも、疾患特異的 iPS細胞は有用である可能性がある。疾患特異的 iPS細胞には、複数種の細胞が関与する器官異常の病態解明に対応できるかという課題やエピジェネティックメモリーの問題もあるが、動物モデルの作成が困難であった先天性心疾患の病態解明に、疾患特異的 iPS細胞は新たな疾患モデルとして有用である可能性が示唆された。