

Fri. Jun 28, 2019

第6会場

宮田賞受賞講演

宮田賞受賞講演 (II-MPL)

座長: 平松 祐司 (筑波大学 心臓血管外科)

8:30 AM - 9:30 AM 第6会場 (小ホール)

[II-MPL-01] 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析による心筋緻密化障害の遺伝子診断と診療の拠点形成

○ 廣野 恵一 (富山大学医学部 小児科)

[II-MPL-02] ドキサソルビシン心筋症に対するナノマシンを用いた新たな心筋幹細胞移植療法の開発

○ 阿部 二郎 (北海道大学大学院医学研究科 小児科教室)

宮田賞受賞講演

## 宮田賞受賞講演（II-MPL）

座長:平松 祐司(筑波大学 心臓血管外科)

Fri. Jun 28, 2019 8:30 AM - 9:30 AM 第6会場 (小ホール)

---

[II-MPL-01] 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析による心筋緻密化障害の遺伝子診断と診療の拠点形成

○廣野 恵一（富山大学医学部 小児科）

[II-MPL-02] ドキソルビシン心筋症に対するナノマシンを用いた新たな心筋幹細胞移植療法の開発

○阿部 二郎（北海道大学大学院医学研究科 小児科教室）

---

(Fri. Jun 28, 2019 8:30 AM - 9:30 AM 第6会場)

## [II-MPL-01] 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析による心筋緻密化障害の遺伝子診断と診療の拠点形成

○廣野 恵一 (富山大学医学部 小児科)

Keywords: 心筋緻密化障害, 遺伝学的検査, 診断拠点

### 【研究目的】

心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、難治性心不全や突然死の原因となる疾患であるが、その実態は明らかとなっていない。

### 【研究方法】

心筋緻密化障害の発症機構の解明するために、まず、心筋緻密化障害の臨床像を検討した。次に、心筋緻密化障害患者において、胎生期における心筋層の発達・成熟に関わる遺伝子異常の探索を行った。さらに、探索された遺伝子異常が心筋の発達・成熟に及ぼす影響を明らかにするために、患者 iPS細胞由来心筋細胞を作製し、機能解析を行った。

### 【研究結果】

乳児例の大半は心不全を伴っていたが、幼児・学童例は半数が無症状であった。左室駆出率は乳児例で低値であった。左室後壁厚や左室駆出率の Z-scoreは左室駆出率と相関が見られた。左室後壁厚の Z-scoreは死亡および心移植のリスクファクターであることが示された。患者から採取した血液からベクターにより遺伝子導入し iPS細胞を作成し心筋細胞に分化させることができた。102人の心筋緻密化障害患者から39例の患者に16遺伝子から43の遺伝子変異を見いだした。そのうちの28変異は新規であった。サルコメア遺伝子の変異は63%、イオンチャネルに関連する遺伝子の変異は12%であった。MYH7とTAZ遺伝子の変異が最も多く見いだされた。また、興味深いことにMYH7とTAZの変異は異なる表現型を示した。遺伝子変異を有する群は若年発症と左室駆出率の低下の傾向を示した。生存解析では、遺伝子変異を有する数が多いほど予後不良であることが明らかとなった。

### 【今後の展望】

次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子検査を行うことで、心筋緻密化障害患者の遺伝子変異を明らかにした。今後のさらなる症例の蓄積により遺伝子型・表現型相関の解明が望まれる。

---

(Fri. Jun 28, 2019 8:30 AM - 9:30 AM 第6会場)

## [II-MPL-02] ドキソルビシン心筋症に対するナノマシンを用いた新たな心筋幹細胞移植療法の開発

○阿部 二郎 (北海道大学大学院医学研究科 小児科教室)

Keywords: MITO Cell, MITO-Porter System, ドキソルビシン心筋症

ドキソルビシン心筋症は代表的な薬剤性心筋症の1つであり、有効な治療法はない。多くの cancer survivorが社会復帰している時代において、アントラサイクリン系抗癌剤の心血管毒性は長期予後にも影響を及ぼし、治療法の開発は急務である。ドキソルビシン心筋症において細胞移植療法は有用とされているが、心筋幹細胞はドキソルビシン耐性が低く、ミトコンドリア由来の酸化ストレスが増大した心筋組織内でも移植が成立する技術開発が求められる。心筋幹細胞ミトコンドリアに対して MITO-Porter systemによりレスバトロールを選択的に送達し、MITO Cellと命名し、移植用のドナー細胞として調製した。マウス心臓に移植した後、ドキソルビシン投与によって心筋ミトコンドリア傷害を起し、MITO Cellを含めた心筋幹細胞移植の効果を各群で解析した。驚く

べきことに、心筋組織ミトコンドリア酵素活性と膜電位の有意な上昇に加え、酸化ストレス軽減を確認し、ドキソルビシン心筋症モデルマウスの生存率は、従来の心筋幹細胞移植法よりも有意に延長していることが確認された。MITO Cellを移植した心筋組織内では、ドキソルビシンの標的となるミトコンドリア新生関連遺伝子やOXPHOS関連遺伝子の発現が保たれていることがわかり、呼吸鎖酵素複合体タンパク質レベルも保持されていた。心筋ミトコンドリア新生や電子伝達系の維持がMITO Cell移植群の生存率寄与に影響していることが示唆された。MITO-Porter systemを用いてミトコンドリア保護分子を幹細胞に送達することは、重症心不全に対する幹細胞移植療法の有効性を高める可能性がある。

現在、虚血再灌流マウスをモデルにしてMITO Cellの治療的効果を検証するため、北海道大学薬学部と共同研究を継続している。