

2024年4月18日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
順天堂大学
東京医科大学

若年者心臓突然死を招く遺伝性不整脈の新規モデルマウスを樹立

ランダムに遺伝子変異を導入したマウスから、遺伝性心室性不整脈による突然死を発症するマウスを見だし、リアノジン受容体2の新規ミスセンス変異が原因であることを突き止めました。本研究成果により心室性不整脈および心臓突然死の病態の解明と新たな治療法の開発が進むことが期待されます。

遺伝性不整脈は、心臓の電氣的活動をつかさどっているイオンチャネルやその関連分子の遺伝子異常が原因です。致死的不整脈を引き起こし、心臓突然死に至る可能性のある重篤な病気です。原因分子やメカニズムの特定が進み、抗不整脈薬や高周波カテーテルアブレーション、植込み型除細動器などさまざまな治療法が行われていますが、いまだ根本治療法がなく、さらに効果的な治療法・予防法の開発およびそれに貢献できる疾患モデルの開発が望まれています。

本研究では、若年者の心臓突然死の主要な原因である遺伝性不整脈の病態解明を目的として、ランダムに遺伝子変異を導入した大規模マウスライブラリの心電図スクリーニングを行いました。その結果、自然発生的に致死的不整脈を呈する遺伝性不整脈モデルマウスの血統を樹立することに成功しました。遺伝学的な解析を行うことで、原因遺伝子は、心筋細胞の収縮に重要な細胞内カルシウムを制御しているリアノジン受容体2の新規ミスセンス変異 (RyR2: p.I4093V) であることを突き止めました。加齢に伴う心機能低下や生後1年以内に心臓突然死するという、今までにない重篤な症状を呈するこのモデルマウスは、遺伝性不整脈の病態解明や薬効評価へ貢献することが期待されます。

研究代表者

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIIS)

柳沢 正史 教授

筑波大学医学医療系

村越 伸行 准教授

岡部 雄太 (筑波大学大学院医学学位プログラム = 研究当時、現茨城県立中央病院循環器内科医長)

順天堂大学医学部薬理学講座

呉林 なごみ 客員准教授

村山 尚 先任准教授

東京医科大学細胞生理学分野

井上 華 講師



研究の背景

心臓が原因で起きる突然死を心臓突然死と呼び、世界の死因第 1 位である心血管死の約 4 分の 1 を占めています。心筋梗塞などの虚血性心疾患が心臓突然死の多くを占めますが、若年者では遺伝性不整脈が心臓突然死の主要な原因で、社会的損失が大きく問題となっています。

遺伝性不整脈は、心臓の電氣的活動をつかさどっているイオンチャネル^{注1)}やその関連分子の遺伝子異常によって起こる病気です。致死的不整脈の原因となり心臓突然死を起こします。昨今の研究技術の進歩により、原因分子やメカニズムの特定が進んでいますが、原因が特定されない不整脈も依然として多く残されています。また、治療法は植込み型除細動器や抗不整脈薬など対症療法的なものしかなく、根本治療法がないことが問題でした。このため、より詳細なメカニズムの特定や、それに貢献する適切な動物モデルの存在が強く望まれています。

研究内容と成果

本研究では、遺伝子変異原を注射することで遺伝子上にランダムに点突然変異^{注2)}を導入したマウスを作製し、そのマウスを繁殖させることで、ランダムに遺伝子変異を有するマウスで構成される大規模ライブラリを用意しました。

そのライブラリに対して心電図スクリーニングを実施し、自然発生的に致死的不整脈を呈するマウスを見つけ出しました。そして、その不整脈が遺伝する遺伝性不整脈モデルマウスの血統を樹立することに成功しました。

さらに、遺伝学的解析を組み合わせることで、不整脈の原因となる遺伝子がリアノジン受容体 2^{注3)}の新規ミスセンス変異 c.12277A>G (p.I4093V)^{注4)}であることを特定しました。リアノジン受容体 2 は、心筋細胞の収縮に重要な細胞内カルシウムを制御しているイオンチャネルです。その遺伝子変異がカテコラミン誘発性多形性心室頻拍^{注5)}という遺伝性不整脈の原因となることが知られていますが、今回の変異の報告は本研究が初めてです。

このモデルマウスについて詳細な心電図や症状、細胞レベルでの解析を行った結果、加齢に伴い心肥大、心機能低下、不整脈の増加を来し、生後 1 年以内に心臓突然死するという重篤な症状を呈することがわかりました。これは従来のモデルマウスに見られないものです。その背景として、遺伝子変異を起こしたリアノジン受容体 2 は、極めて強いカルシウムイオンの漏れを生じるために、致死的不整脈が発生していることを明らかにしました (図 2)。さらに、不整脈に対する既存薬の効果を検証する実験から、このモデルマウスを使うと、薬の不整脈抑制効果を簡便に検出できることがわかりました。

今後の展開

本研究により、心臓突然死につながる遺伝性不整脈の新たなメカニズムが明らかになりました。遺伝性不整脈、特にリアノジン受容体 2 に遺伝子変異を有する場合の新たな治療法開発にこの成果が貢献することが期待されます。さらに、この遺伝性不整脈モデルマウスが有する、自然発生的に不整脈が生じるという特性を利用することで、新規薬の薬効評価を非常に簡便に行うことができると期待されます。

参考図

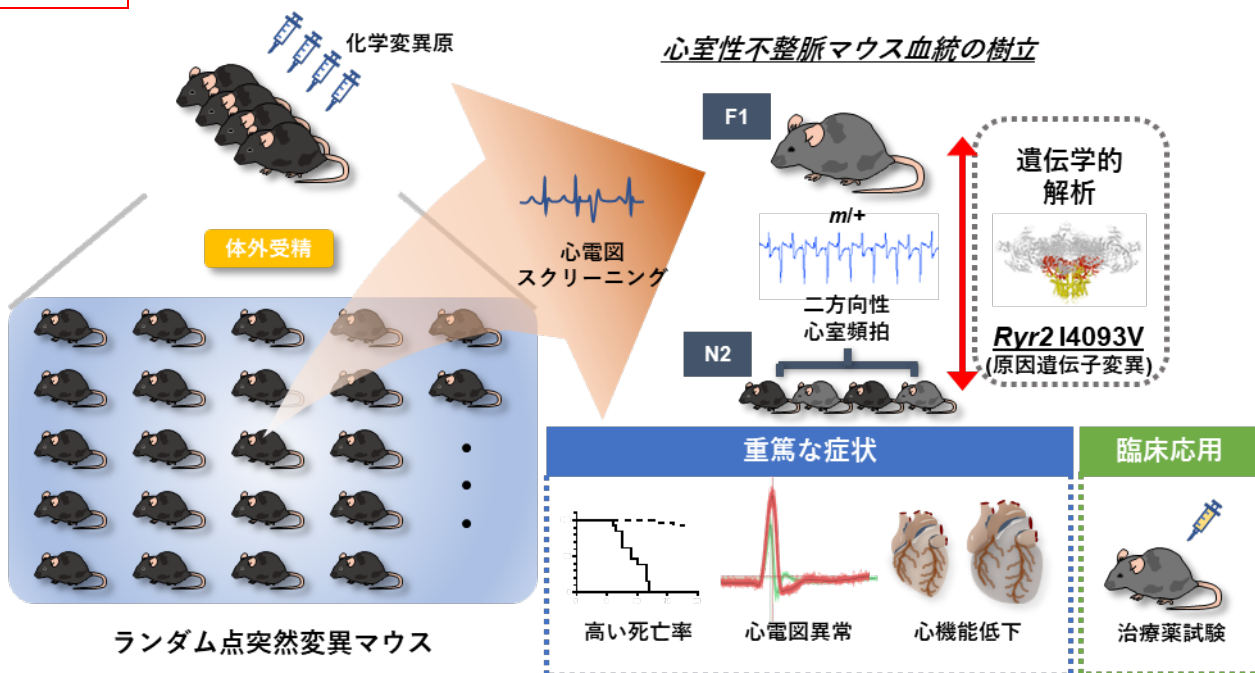


図1 本研究で行なった実験の概要図

化学変異原によってランダム点突然変異を来したマウス群の心電図スクリーニングを行い、二方向性心室頻拍などの心室性不整脈を発症するマウスを見いだしました。順遺伝学手法によって、心筋リアノジン受容体をコードする *Ryr2* 遺伝子に c.12277A>G (p.I4093V) という変異があり、原因遺伝子であることを明らかにしました。このマウスは生後 1 年以内に突然死を来し、カテコラミン誘発性多型性心室頻拍に類似したモデルと考えられ、病態の解明や薬物治療の開発などに有効であることが示されました。

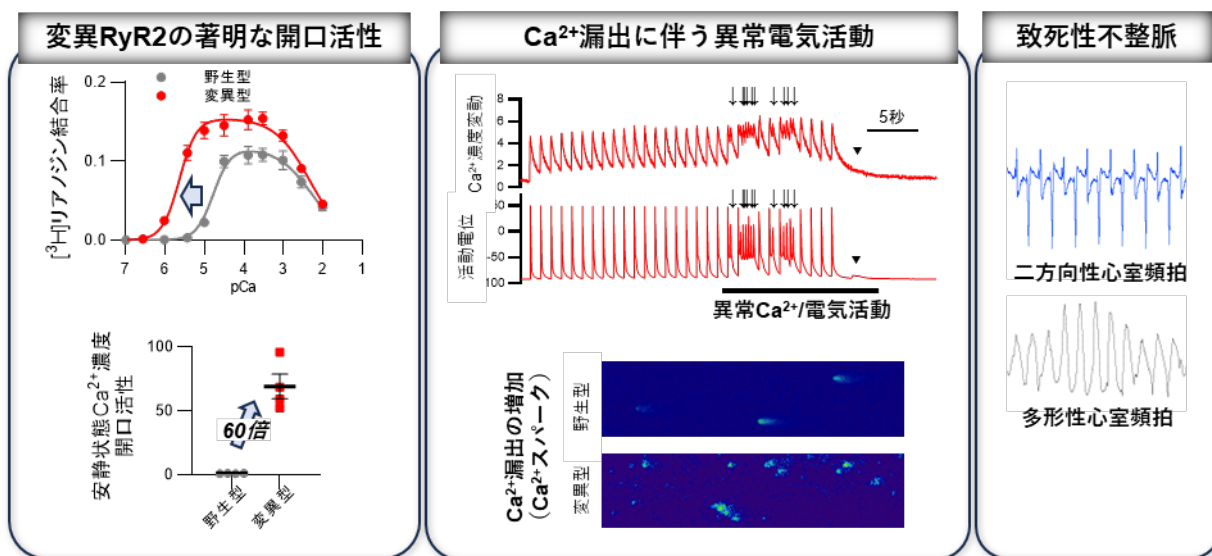


図2 遺伝性不整脈モデルマウスの不整脈発生の機序

この変異リアノジン受容体2 (RyR2) では、カルシウムイオン (Ca^{2+}) 感受性のチャネル開口がより低い Ca^{2+} 濃度で活性化しやすく (左上)、安静状態 Ca^{2+} 濃度においては野生型と比較し約 60 倍まで増大しています (左下)。そのため、変異 RyR2 から細胞質への異常な Ca^{2+} 漏出が起こりやすく、それが直接的に異常電気活動に繋がっています (中央)。この異常電気活動の結果として致死的不整脈が起こると考えられます (右)。

用語解説

注1) イオンチャネル：細胞の膜にあるタンパク質の一種で、イオンを透過させることで活動電位を発生させるなど、重要な細胞機能を担う。

注2) 点突然変異：遺伝子上で遺伝情報をコードしている塩基一つが別の塩基に置き換わる突然変異。

注3) リアノジン受容体2：心筋細胞内の、カルシウムイオンを貯蔵している筋小胞体上の膜に存在するイオンチャネル。細胞外から内へのカルシウムイオンの流入に呼応して開口し、細胞内カルシウム濃度を急激に上昇させる。結果としてカルシウムイオンが筋フィラメントと結合し心筋細胞が収縮する。

注4) ミスセンス変異：点突然変異の結果、遺伝情報の読み間違いが発生し、合成されるアミノ酸が別の種類に換わる変異。c.12277A>G は、塩基配列の 12277 番目のアデニン(A)がグアニン(G)に置き換わっていることを表しており、p.I4093V という表記は、タンパク質上の 4093 番目のイソロイシン(Isoleucine) がバリン (Valine) に置き換わる変異を表す。

注5) カテコラミン誘発性多形性心室頻拍：遺伝性不整脈の一種で、典型的には運動やストレス時に二方向性心室頻拍という致死的不整脈を発症し、失神や心肺停止に繋がる。10 歳前後での発症が多い。原因の多くはリアノジン受容体 2 遺伝子の変異である。

研究資金

本研究は、内閣府 最先端研究開発支援プログラム(FIRST)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)、科学研究費助成事業などから研究資金を獲得して実施されました。

掲載論文

【題名】 A inherited life-threatening arrhythmia model established by screening randomly mutagenized mice.

(ランダム変異マウススクリーニングにより樹立した遺伝性致死性不整脈モデル)

【著者名】 Yuta Okabe, Nobuyuki Murakoshi, Nagomi Kurebayashi, Hana Inoue, Yoko Ito, Takashi Murayama, Chika Miyoshi, Hiromasa Funato, Koichiro Ishii, Dongzhu Xu, Kazuko Tajiri, Rujie Qin, Kazuhiro Aonuma, Yoshiko Murakata, Zonghu Song, Shigeharu Wakana, Utako Yokoyama, Takashi Sakurai, Kazutaka Aonuma, Masaki Ieda, and Masashi Yanagisawa*

(岡部雄太^a、村越伸行^a、呉林なごみ^b、井上華^c、井藤葉子^a、村山尚^b、三好千香^d、船戸弘正^d、石井光一郎^b、許東洙^a、田尻和子^a、秦如潔^a、青沼和宏^a、村方好子^a、宋宗虎^a、若菜茂晴^{e,f}、横山詩子^c、櫻井隆^b、青沼和隆^a、家田真樹^g、柳沢正史^d)

a：筑波大学医学医療系循環器内科、b：順天堂大学医学部薬理学講座、c：東京医科大学細胞生理学分野、d：筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIIS)、e：理研バイオリソースセンター、f：神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター動物実験飼育施設、g：慶応義塾大学医学部循環器内科)

【掲載誌】 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*
(米国科学アカデミー紀要)

【掲載日】 2024 年 4 月 15 日

【DOI】 10.1073/pnas.2218204121

問合わせ先

【研究に関すること】

村越 伸行 (むらこし のぶゆき)

筑波大学医学医療系 准教授

URL: <https://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/cardiology/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

順天堂大学 総務部 文書・広報課

TEL: 03-5802-1006

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL: 03-3351-6141

E-mail: d-koho@tokyo-med.ac.jp