

小児の成長ポテンシャルを活用した成長再生医療による 心筋症の治療法開発

滋賀医科大学神経難病研究センター 特任准教授 森 雅樹



研究背景

数多くの患者様が難病と闘っておられ、医学的課題を根本的に解決することを目指すことが研究者の責務である。その目的を実現することを目標に据え、小児難病を治す手立てを見出すために、小児や人間が本来もつ特徴的な性質を活用することを考えた。つまり、人間には、傷を治し、学習し、環境に適応することができる。さらに小児は、成長を通じて脳や心臓を含めたすべての臓器を増大させることができ、成熟能や機能的な可塑性をもつ。しかし、このような生体に与えられた特性の仕組みは、大部分がわかっていない。

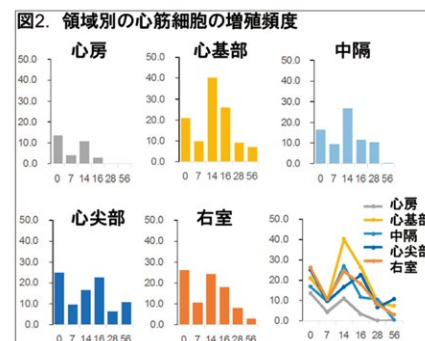
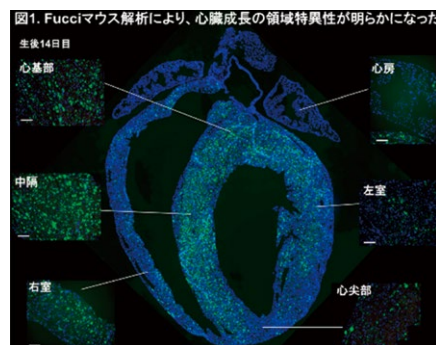
研究目的

難病の中で、特発性拡張型心筋症を研究対象として位置づけ、その病態の理解や治療策を明らかにすることを目的に本研究に取り組んだ。生体、その中でも小児の臓器がもつ特性を解明するために、マウスをモデル動物として使い、幼弱期における心臓の細胞増殖を動態解析した。さらに、小児のもつ特性の仕組みを解明するため、幼弱期と成体期の心筋細胞において網羅的遺伝子発現解析を行った。

結 果

幼弱期のマウスの心臓（生後0, 1, 7, 14, 56日目）において、心筋細胞の増殖を調べた。ここではFucci（フーチ）マウスと呼ばれる「細胞増殖をリアルタイムに捕捉できる」マウス系統を用いた（理研・宮脇敦史博士により開発）。その結果、予想に反し、心筋細胞の増殖は、生後も保たれることがわかった（図1）。増殖は、心臓の中隔や心基部に特に多かった。増殖活性は、成体（生後56日目）になると際立って低下したが、一部には増殖活性が残存していた（図2）。

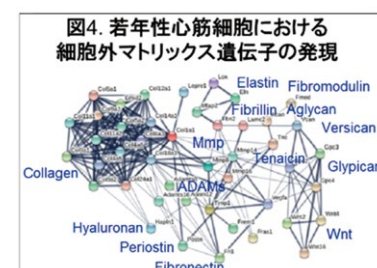
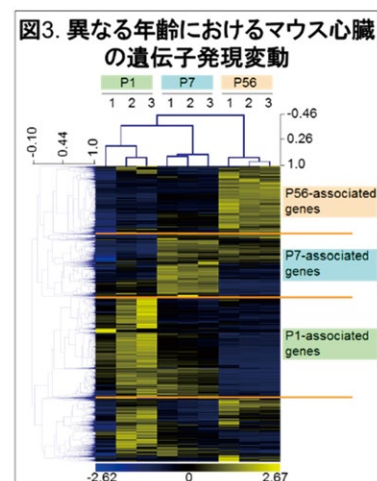
さらに、この増殖活性の仕組みを調べるために、マウスにおいて若齢期と成体期の心筋細胞において、活動している遺伝子を網羅的に同定した。次世代シーケンサーを用いて、マウスの全29,720遺伝子について、発現量を計測した（図3）。その結果、幼弱期のマウスでは、成体期と大きく異なる遺伝子の活動パターンが認められることがわかった。幼弱期に多く活動していた遺伝子は、ヒトで体の大きさを決めるのに重要で、異常になると「過成長症候群」や「成長不全症候群」の原因となるものが多かった。



体や臓器のサイズを決定する仕組みはよくわかっておらず、若齢期の遺伝子を重点的に調べることで明らかになる可能性がある。また、成長の分子機構を明らかにすることで、拡張型心筋症において、心筋細胞の増殖を人為的に誘導する治療法につながる可能性がある。

さらに若齢期に発現する遺伝子群には、細胞外マトリックスに関連するものが多いこともわかった（図4）。細胞外マトリックスにはコラーゲンやエラスチンなど多くの種類が存在するが、細胞の外部で働き、細胞の足場や環境を形作る。成長期において、細胞の外部を形成することが重要であることを示唆している。

以上のように、若齢期の生体が生来もっている成長のポテンシャルに着眼して、マウスにおいて、心臓の成長動態を明らかにした。さらに、その成長を可能ならしめている仕組みを明らかにするため、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析により、成長に関連して働いている遺伝子を絞り込むことができた。その遺伝子は、機能がわかっていないものが多く、その機能の解明を端緒にして、成長を人為的に誘導する新たな治療法につながる可能性がある。



考 察

これまで「心臓の細胞増殖は、生後はあまりおこらない」とされてきた定説が見直され、心筋細胞の増殖性について、より詳細な解析を行う余地が生まれた。この増殖がどのような仕組みで起こるのかがわかれば、成長を人為的に促進し、心臓難病の治療に応用できる可能性がある。この治療策は、心臓以外にも適用できる可能性があり、多くの臓器の成長がどのように起きているかをより詳細に調べる研究が必要である。我々は現在、難病の理解と治療を第一の目標に置いた研究に取り組んでおり、何とか患者様やその御家族の希望となることを求めて、取り組みを続けていく所存である。

謝 辞

本研究を援助して下さい、多くの優れた研究者との出会いを与えて下さり、また難病の治療研究成果を心待ちにされている患者様と私達をつなげて下さった難病研究財団に御礼申し上げます。