

遺伝子変異に関連する全身性難治性血管病の病態解明と新規創薬ターゲットの探索

慶應義塾大学医学部難治性循環器疾患病態学寄付研究講座・特任助教 平出 貴裕

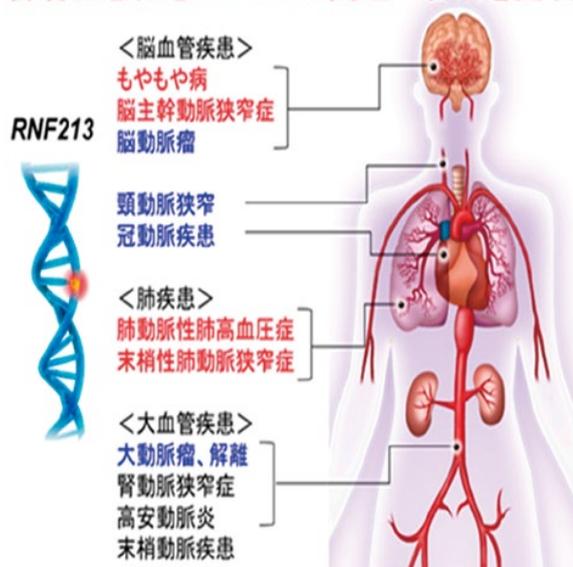


難病疾患に指定されている血管病には、肺動脈疾患や脳動脈疾患、大動脈疾患など全身の血管病変が含まれており、本邦での推定患者数は併せて2万人を超える。しかし発症原因の多くは特定されておらず、根本的な治療法は存在しないのが現状である。このうち、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）は妊娠可能年齢の女性に好発する、生命予後不良の難病指定疾患である。PAH発症に関わるより正確で早期の診断や臨機応変な個別化医療の実現のため、遺伝学的な背景からPAHの発症に関わるメカニズムの解明が重要である。

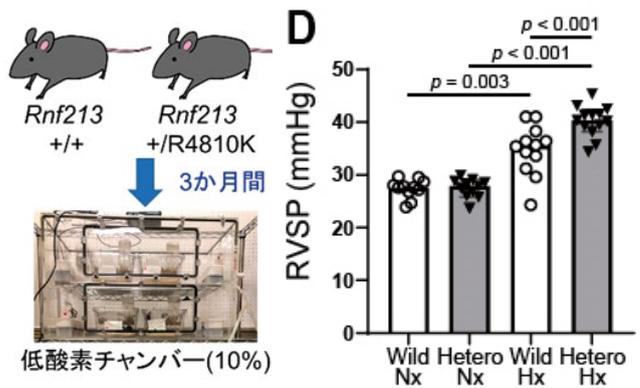
我々の研究チームは特発性PAH患者検体を用いた次世代シーケンサー解析を施行し、日本人PAH患者特有の発症原因遺伝子候補としてRing finger Protein 213 (RNF213) 遺伝子の多型変異 (R4810K) を同定し報告した (Suzuki H, Hiraide T, et al. Circ Genom Precis Med 2018)。この変異は日本人肺高血圧症患者の約1割に認め、現在使用可能な肺血管拡張薬を複数用いても治療抵抗性を認める患者が多く、PAHの根本的治療法の開発が望まれる患者群である (Hiraide T, et al. J Heart Lung Transplant 2018)。RNF213 R4810K変異はPAHの他にも、もやもや病や末梢性肺動脈狭窄症など、複数の難治性血管病においても発症関連遺伝子変異として報告されており、“RNF213関連血管病”という新規疾患概念を提唱した (右図)。有力な新規発症原因候補遺伝子の機能解析を行い、複数の難治性血管病における根本的な治療法の開発及び創薬が期待できる。

マウス受精卵にCRISPR-Cas9システムを用いて遺伝子変異を挿入しRnf213 R4810K変異マウスを作製した。10%低酸素チャンバーでRnf213 R4810Kヘテロマウスを3ヶ月間飼育し、PAHの重症度は頸静脈からカテーテルを挿入して測定する収縮期右室圧、右室と左室の重量比、肺血管中膜肥厚で評価した。

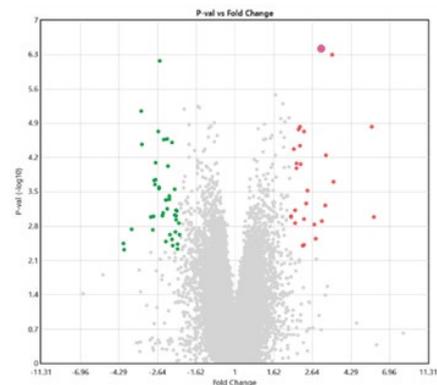
新規疾患概念: RNF213関連血管病を提唱



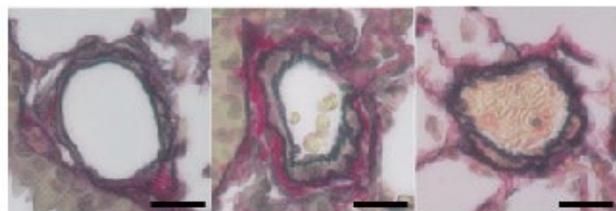
Rnf213 R4810Kヘテロバリエントを有するマウスを低酸素環境下で飼育すると、野生型と比較して有意な肺高血圧症が惹起された。低酸素負荷を行ったRnf213 R4810K変異マウスの肺組織のマイクロアレイ解析では、細胞接着因子シグナルや細胞周期を促進するシグナルの増強を有意に認めた（右図のVolcano plot）。



このうち、因子Xの阻害薬を投与すると肺血管リモデリングが軽度になることを確認した（右図、EVG染色、左から低酸素負荷野生型マウス、低酸素負荷ヘテロマウス、低酸素負荷ヘテロマウス+因子X阻害薬、スケールバーは20 μ m）。ヒト重症PAH患者の剖検肺組織でも因子Xが肺血管内皮および間質に発現しており、PAHを惹起したヘテロマウスの所見と同様であった。細胞接着因子や細胞周期に関連するシグナルに対して介入することでPAH発症を抑制できる可能性が示唆され、新規治療ターゲットとして有用であると考えている。（論文投稿中）



本研究はオミクス解析とハイスループットスクリーニング技術を駆使して、発症を制御する分子病態機序の全容解明を行うものであり、創造性は高い。これら研究成果によって得られた



知見は、発症原因の解明、分子標的薬等の創薬、および将来的には個別化医療（precision medicine）の推進に寄与すると確信している。また肺組織のみならず、脳組織や大血管などの表現型および病態も検証中であり、RNF213関連全身血管病の病態解明および新規治療ターゲットの探索を継続していく所存である。