

## [PRESS RELEASE]

令和2年2月26日



### 先天性心疾患のメカニズム解明に iPS 細胞を用いて貢献

～患者さんに特異的な心筋細胞の遺伝子発現プロファイルを明らかに～

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 病院助教 木谷友哉ら日米国際共同研究グループは、先天性心疾患患者より作出したヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を用いて、これらの iPS 細胞由来の心筋細胞（心臓を構成する筋肉）において遺伝子発現プロファイルに異常がみられることを明らかにし、本件に関する論文が現地時間 2020 年 2 月 19 日（水）に米科学雑誌「サーキュレーションリサーチ」オンライン速報版に掲載されましたのでお知らせします。

先天性心疾患はこれまで小児期の病気と考えられてきましたが、医療技術の発展から多くの患者さんが成人期を迎えるようになりました。しかし、依然として心臓に問題を抱えている場合も少なくなく、克服すべき新たな課題として認識されるようになってきました。

今回我々は先天性心疾患の患者さんから樹立した iPS 細胞を用いて、心筋細胞の網羅的遺伝子解析を行うことで患者さんに特徴的な遺伝子発現プロファイルが存在することを明らかにし、iPS 細胞を用いた研究が先天性心疾患のメカニズムの解明に有用であることを示しました。

本研究により iPS 細胞を用いた先天性心疾患の研究が進み、今後その結果に基づいた疾患の予防・治療法の開発に貢献できることが期待されます。

#### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 サークュレーションリサーチ 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 英国 オンライン閲覧 可（有料） <a href="https://www.ahajournals.org/journal/res">https://www.ahajournals.org/journal/res</a> 掲載日 2020年2月19日
論文情報	論文タイトル RNA Sequencing Analysis of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes from Congenital Heart Disease Patients （日本語名：先天性心疾患患者由来の iPS 心筋細胞における網羅的トランスクリプトーム解析） 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 スタンフォード大学医学部 木谷 友哉 共同著者 スタンフォード大学医学部 Lei Tian、Tiejun Zhang、 Ilanit Itzhaki、Joe Z. Zhang、Ning Ma、Chun Liu、June-Wha Rhee、 Anitra W. Romfh、George K. Lui、Joseph C. Wu

～京都府立医科大学は 2022 年、創立 150 周年を迎えます～

## 【論文概要】

### 1. 本研究の背景

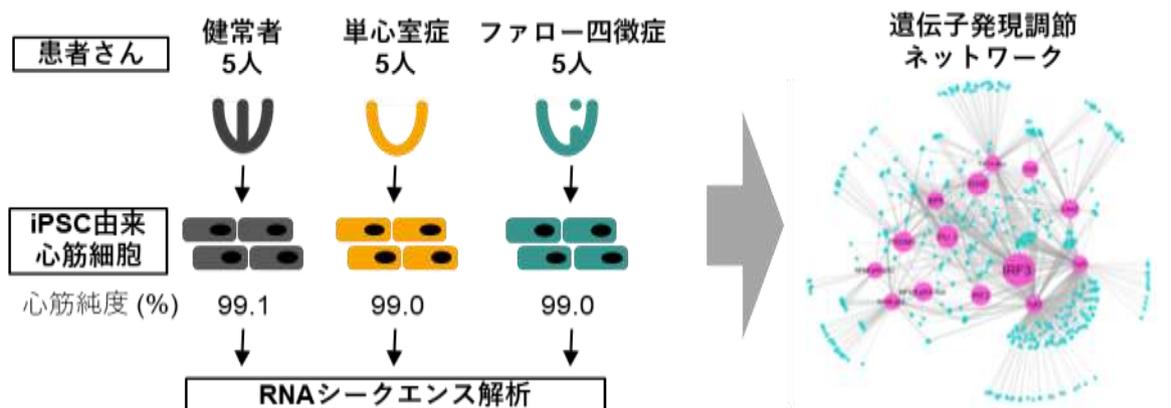
先天性心疾患は出生時において認められる最も多い形態異常であり、医学的な進歩にも関わらず、現在でも罹患者の長期の生存率や健康状態に大きな影響を及ぼしています。ところが先天性心疾患では原因や病気の状態が個々人で大きく異なっており、また動物を用いた研究では人間での疾患の状態を正確に再現することが困難であることから、そのメカニズムには不明な点が多く残されています。これまでの私たちの研究を含めて、ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を用いることで、人間の心臓疾患における状態をより正確に再現・反映することが可能であることがわかっています。iPS 細胞を用いた先天性心疾患の研究はこれまでも報告されていますが、研究に使用された疾患・iPS 細胞株が限定されていることもあり、iPS 細胞を用いた先天性心疾患の研究の有用性は未だ確立されていません。

### 2. 研究内容・成果の要点

#### 先天性心疾患患者の iPS 心筋細胞に特徴的な遺伝子発現プロファイルを発見

本研究では先天性心疾患における心筋細胞の状態を明らかにするために、10 人の先天性心疾患患者さん（ファロー四徴症 5 名、単心室症 5 名）、および 5 人の健常者より iPS 細胞を樹立し研究を開始しました。各々の iPS 細胞から心筋細胞を作製したところ、すべての iPS 細胞から効率的に心筋細胞を得ることができました。そこでこれらの心筋細胞を用いて全 RNA シークエンス解析を行ったところ、患者さん由来の心筋細胞では発生・細胞分化にかかわる遺伝子発現パターンが健常者由来の心筋細胞と比べて異なっていることが明らかになりました。

また得られた遺伝子発現パターンを解析し、この異常発現の原因となっている可能性のある転写因子の候補を明らかにしました。



#### 図 研究の流れと結果

計 15 名より iPS 細胞を樹立、心筋細胞を作製し、網羅的遺伝子発現解析を実施。先天性心疾患の心筋細胞に特徴的な遺伝子発現プロファイルを得た。

### 3. 今後の展開と社会への アピールポイント

治療法の進歩により先天性心疾患患者さんの多くは成人期を迎えることができるようになっていますが、依然として心臓に問題を抱えている場合も少なくありません。本研究で示された iPS 細胞を用いた先天性心疾患の研究の有用性を踏まえ、新たな治療法開発へとつながる分子メカニズムの解明が期待されます。

本研究は日本心臓財団、バイエル薬品、米国国立衛生研究所、米国心臓病学会の研究助成によって行われました。

#### 《関係先行研究》

Tomoya Kitani, Sang-Ging Ong, Chi Keung Lam, June-Wha Rhee, Joe Z Zhang, Angelos Oikonomopoulos, Ning Ma, Lei Tian, Jaecheol Lee, Melinda L Telli, Ronald M Witteles, Arun Sharma, Nazish Sayed, Joseph C Wu. Human-induced pluripotent stem cell model of trastuzumab-induced cardiac dysfunction in patients with breast cancer. *Circulation*. 2019; 139, 2451-2465.

#### 【問い合わせ先】

<p>&lt;研究に関すること&gt; 京都府立医科大学大学院循環器内科学 病院助教 木谷 友哉 電 話 : 075-251-5511 E-mail : t-kitani@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p>&lt;広報に関すること&gt; 広報センター [事務局 : 研究支援課] 土屋 電 話 : 075-251-5804 E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
--	---