

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

現 所 属	国立研究開発法人理化学研究所 応用ゲノム解析技術研究チーム
氏 名	寺本了太
研 究 テーマ	拡張型心筋症における心筋線維化機構の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
 (図表、写真等の貼付を含む)

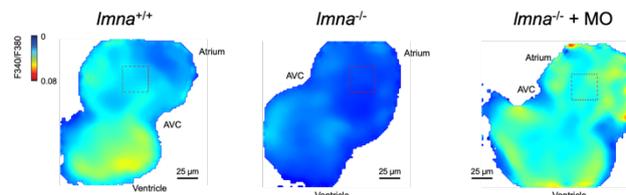
本研究では、拡張型心筋症 (DCM) における Lamin A/C 遺伝子 (*LMNA*) 変異が心筋線維化を引き起こす分子機構を解明し、その抑制に向けた創薬シーズを探索することを目的とした。DCM は難治性心不全を呈し、特に *LMNA* 変異型 DCM は徐脈性不整脈を伴い、突然死のリスクが高いことが知られている。心筋は心筋細胞が線維芽細胞や血管内皮細胞とシグナル伝達を行いながら組織恒常性を維持しているが、*LMNA* 変異がこの調節を破綻させることで心筋変性が進行すると考えられる。我々はゼブラフィッシュモデルを用いた心臓光学マッピング解析により、*LMNA* 変異が心内興奮伝導を破綻させることを明らかにし、RNA シーケンスによるトランスクリプトーム解析を実施した。その結果、細胞死やクロマチン分離に関わる分子パスウェイの抑制が確認され、特にカゼインキナーゼ 2 (CK2) のサブユニットが異常に活性化されていることが示唆された。CK2 が *LMNA* 変異による心筋障害を促進するかを検証するため、アンチセンスモルフォリノオリゴをゼブラフィッシュ胚に投与した。その結果、MO 投与により、*LMNA* ノックアウト体で低下していた房室接合部および心室の Ca<sup>2+</sup> イオン流振幅が回復した。さらに、CK2 阻害剤 Silmitasertib (Cx4945) を用いたレスキュー実験を行ったところ、*LMNA* 変異による房室結節の興奮伝導速度低下が回復し、Ca<sup>2+</sup> イオン動態も正常化することが確認された (図参照)。

Lamin A/C は、核膜の主要な構成要素であり、クロマチンリモデリングや転写制御に関与する。そのため、*LMNA* 変異が細胞恒常性を統御するシグナル系統に異常をもたらす可能性が考えられる。本研究では、*LMNA* 変異により CK2 が異常活性化し、JAK-STAT シグナルパスウェイを介して心筋の電気生理学的異常や Ca<sup>2+</sup> 恒常性が破綻することが示唆された。さらに、*LMNA* 欠損マウス胚線維芽細胞においても、CK2 活性を正常化することで DNA 損傷修復が促進されることが報告されており、本研究の結果と一致する。

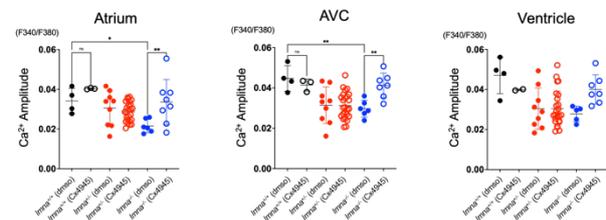
DCM は本邦における心臓移植の適応疾患のうち最多を占めるが、移植の普及率は低く、待機中の心不全死が問題となっている。近年のゲノム解析技術の発展により、*LMNA* 変異を含む家族性 DCM の診断は進んでいるものの、疾患特異的な治療薬の開発が依然として課題となっている。本研究では、*LMNA* 変異に起因する DCM モデルを作成し、心臓トランスクリプトーム解析と電気生理学的解析により病態形成に深く関わる酵素機能異常を特定した。この創薬シーズを基に、DCM の心筋病理の中核をなす心筋線維化に関連する分子パスウェイの同定が期待される。また、CK2 阻害剤が DCM の特異的治療薬となる可能性を示唆するものであり、今後の臨床応用が期待される。

図 心臓カルシウムマッピング技術を用いたCK2抑制の生理機能解析

A) *LMNA*ノックアウト心 (48hpf) におけるモルフォリノオリゴによるCK2抑制



B) *LMNA*ノックアウト心 (48hpf) でのCK2阻害薬の効果



*Imna*<sup>+/+</sup>, Wild-type; *Imna*<sup>-/-</sup>, Knock-out; MO, Morpholino antisense oligo; AVC, atrioventricular canal; dms0, Dimethyl sulfoxide; hpf, Hours post fertilization

## 研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	国立研究開発法人理化学研究所 応用ゲノム解析技術研究チーム
氏 名	寺本了太
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li><li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li><li>● 国内外を問わない。</li></ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1	2025年2月	Cardiovascular Research
2		
3		
4		
5		
6		