

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

iPS 細胞を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症に関する研究

研究分担者 千葉俊明 琉球大学 細胞病理学 准教授
研究代表者 平野賢一 大阪大学 循環器内科 助教

研究要旨：

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) 症例由来、皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作成、NOD-SCID マウスに移植、奇形腫中の心筋細胞、血管平滑筋細胞の表現型を検討した。また、iPS 細胞移植 NOD-SCID マウスを糖尿病化し得るか否かについて検討した。

A. 研究目的

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV)は、心筋細胞、血管平滑筋細胞に中性脂肪が蓄積する結果、重症心筋血管を呈する難病である。本研究は、TGCV 症例由来 iPS 細胞を用いた TGCV の病態解明を目的とする。

B. 研究方法

TGCV 症例 1 例 (Hirano K, et al. N Engl J Med. 2008) の皮膚線維芽細胞より、iPS 細胞を作成、NOD-SCID マウスに移植、形成される奇形腫を病理学的に解析した。また、糖尿病に続発する TGCV 病態解明のため、NOD-SCID マウスの糖尿病化が可能か否かについて検討した。

C. 研究結果

1 .TGCV 症例由来奇形腫中の心筋細胞及び血管平滑筋細胞に、中性脂肪の蓄積を観察した。

2 . 奇形腫移植後の NOD-SICD マウスは、ストレプトゾシンを用いることにより、既報 (Kim et al. PLoS ONE 7: e41105, 2012) の如く、糖尿病化しえた。

D. 考察

これまでのところ明らかな TGCV の原因は、細胞内 TG 分解の必須酵素である Adipose

triglyceride lipase (ATGL)の遺伝的欠損である。当研究班では、これまで 8 例の ATGL 欠損症を把握している。その一例より、皮膚線維芽細胞を得て (Hirano K, et al. Biochem Biophys Res Commun. 443: 574-579, 2014) 、iPS 細胞を作成した。その *in vitro*, *in vivo* における分化には、大きな異常は認められなかった。分化の早期の段階から奇形腫中の心筋細胞、血管平滑筋細胞には、TG 蓄積が観察しえた。最近、心症状、ミオパチー症状を未だ呈していない若年例でも、MR spectrometry などで詳細を検討すると心臓、骨格筋に TG 蓄積が観察、報告されている。以上から本症においては、ATGL 遺伝子欠損により、若年時から潜在的に TG 蓄積が発症、進行していると考えられ、本症における早期診断、治療の必要性が示唆される。

E. 結論

iPS 細胞は、TGCV の病態解明に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

第2回中性脂肪蓄積心血管症 (TGCV) 国際
シンポジウム 2013年4月19日(金)~20日(土)
大阪大学中之島センター

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

予定無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

特記すべき事項なし。