



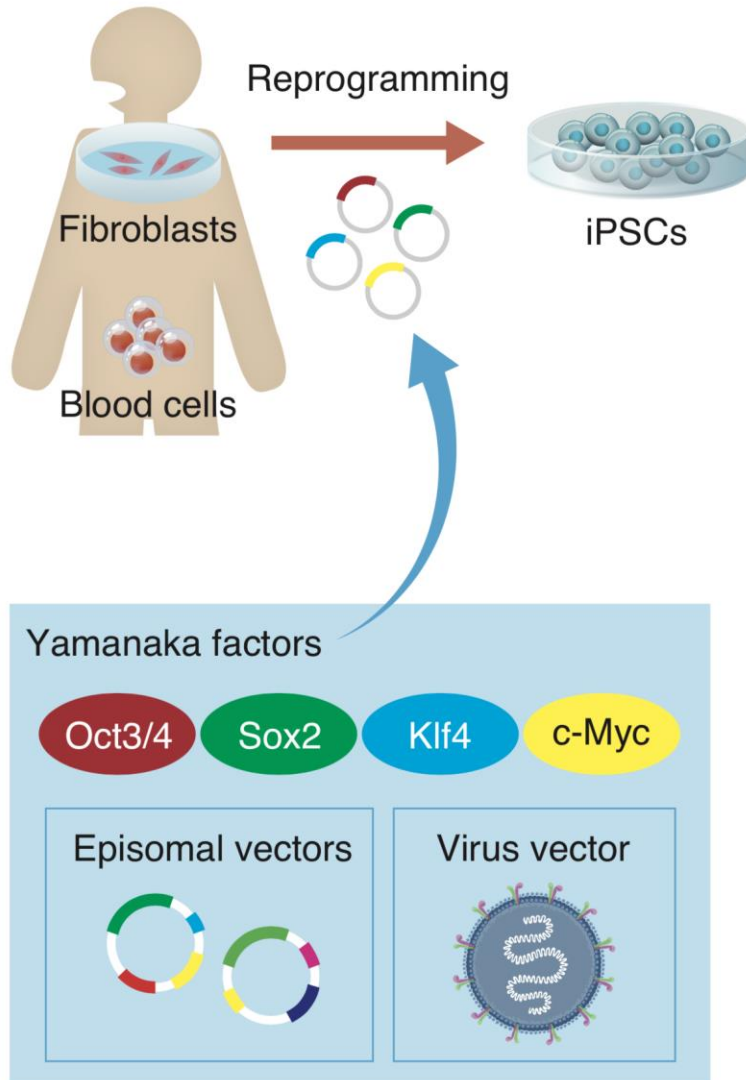
Jichi
Medical
University

iPS細胞を利用した ミトコンドリア心筋症研究

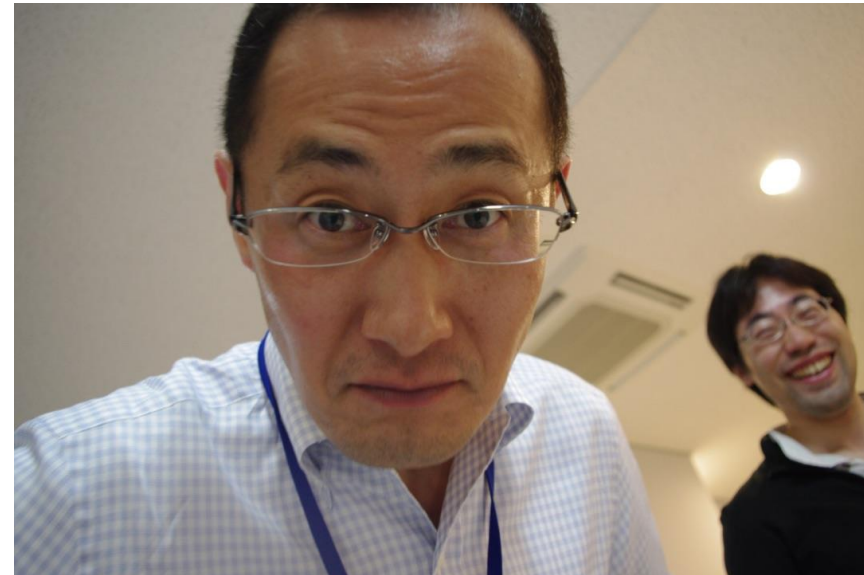
J i c h i M e d i c a l U n i v e r s i t y

自治医科大学
分子病態治療研究センター
再生医学研究部

魚崎 英毅



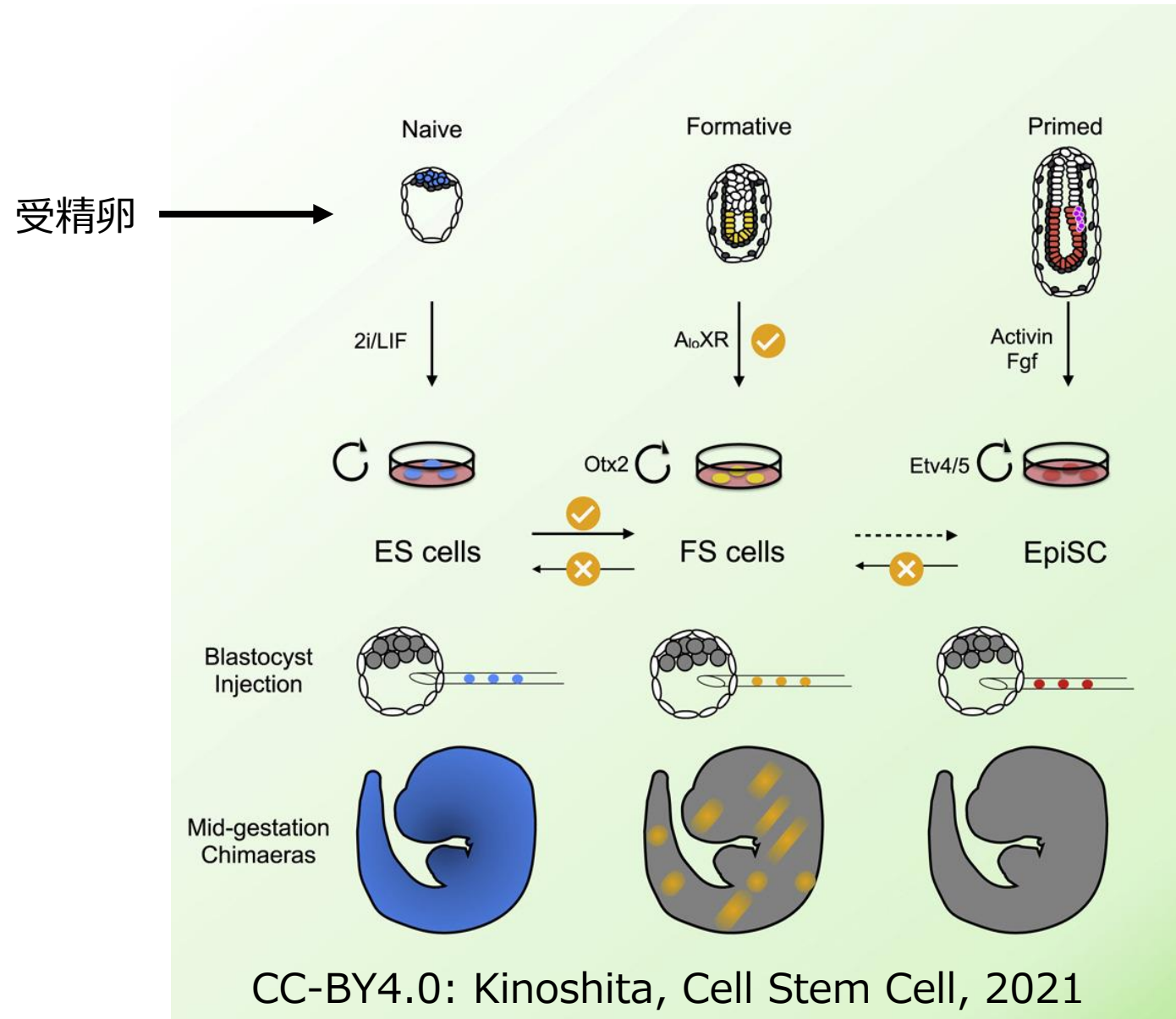
- 体中の細胞になることができる**ES細胞**を模した細胞
- 2006年にマウスで、2007年にヒトで実現した新技術
- 皮膚線維芽細胞や血球細胞にいくつかの遺伝子を導入することで作ることができる
- 発明者の山中伸弥教授は2012年ノーベル賞を受賞



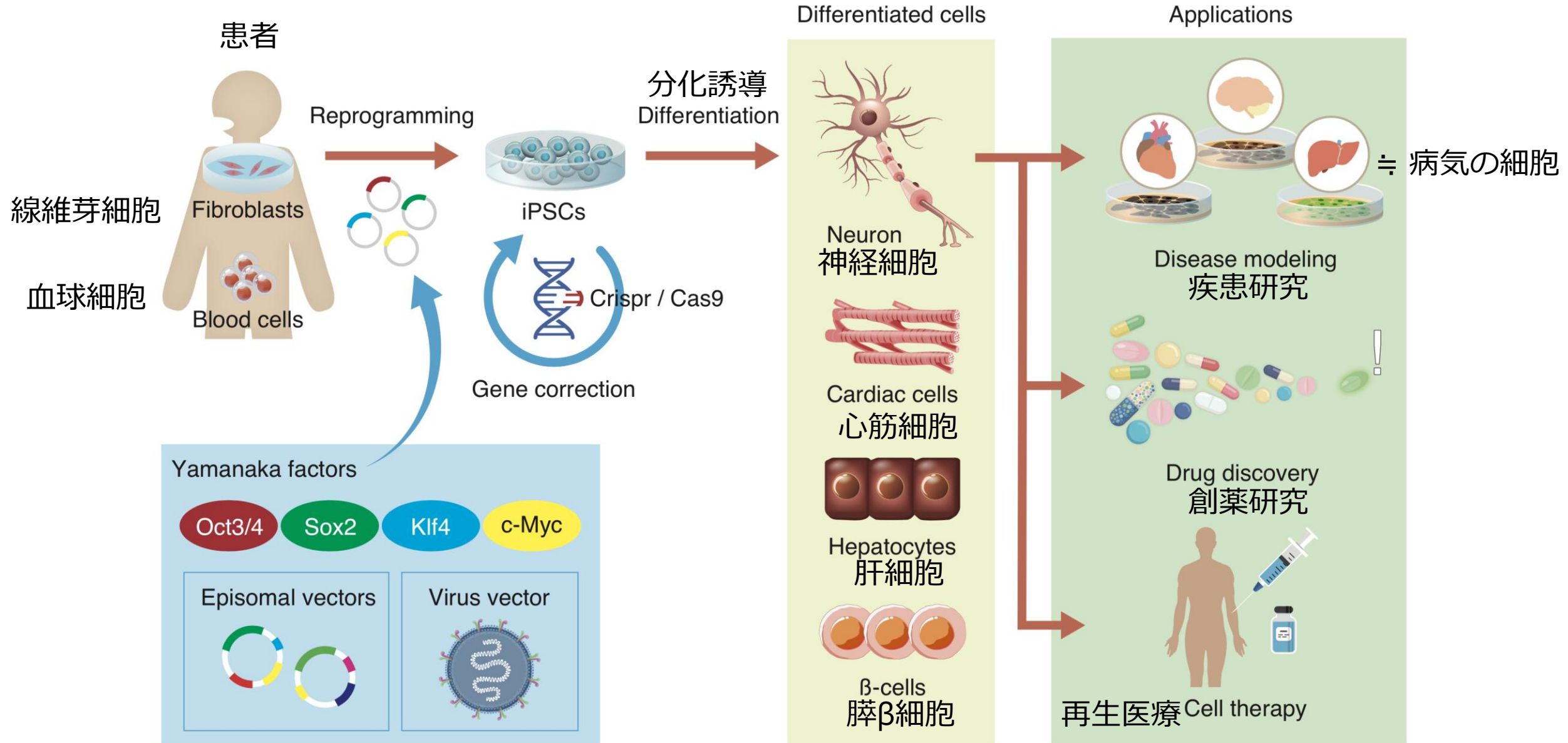
魚崎英毅
(京都大学大学院2006-11)

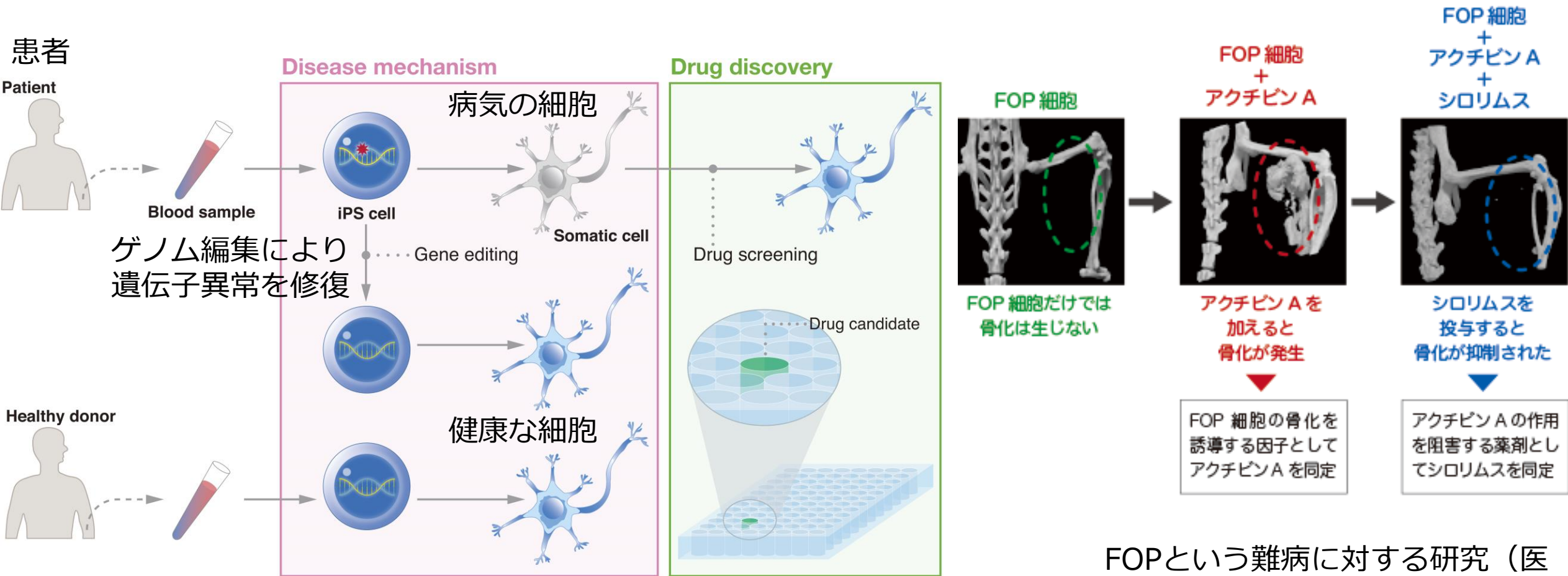
Sir John Gurdon

山中教授



- 着床前の受精卵（胚盤胞）から培養することで得られる
- 胚盤胞に戻すと体中の細胞になることができる（多能性）
- 1981年マウスで樹立
1998年ヒトで樹立
→ヒトES細胞はマウスとは性質が大幅に異なる
- 受精卵が必要 = 多くは作れない





CC-BY4.0: Karagiannis, JMA J, 2018

FOPという難病に対する研究（医師主導治験）が現在進んでいる。

https://www.amed.go.jp/pr/2017_seikasyu_02-04.html



- パーキンソン病（2018年～）
- 脊髄損傷（2022年～）



- 加齢黄斑変性（2013年～）
- 網膜色素変性症（2020年～）



- 心筋症（2020年～）



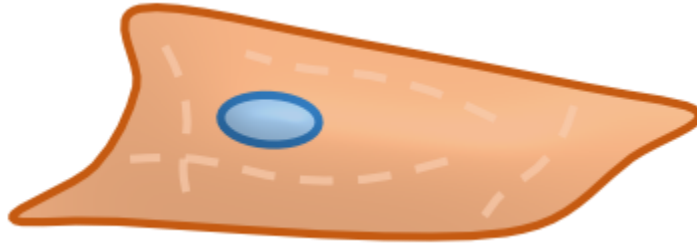
心筋細胞を産み育てる研究

7

iPS細胞

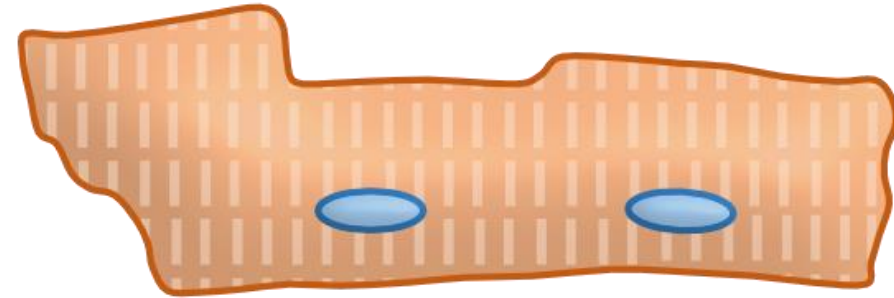


心筋細胞



≠

大人の心筋細胞



PLoS One, 2011

PLoS One, 2012

Cell Rep, 2015

GPB, 2016

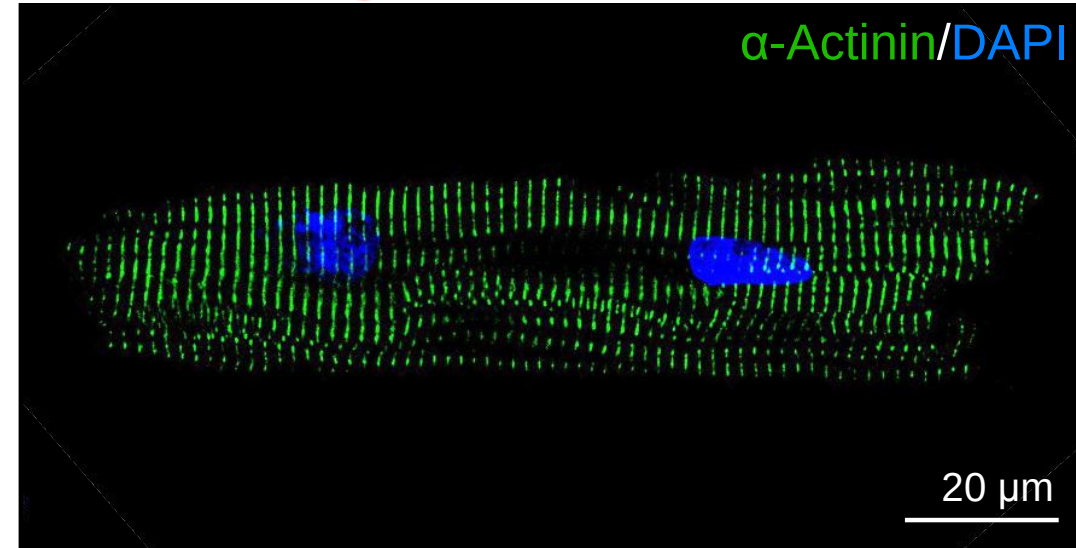
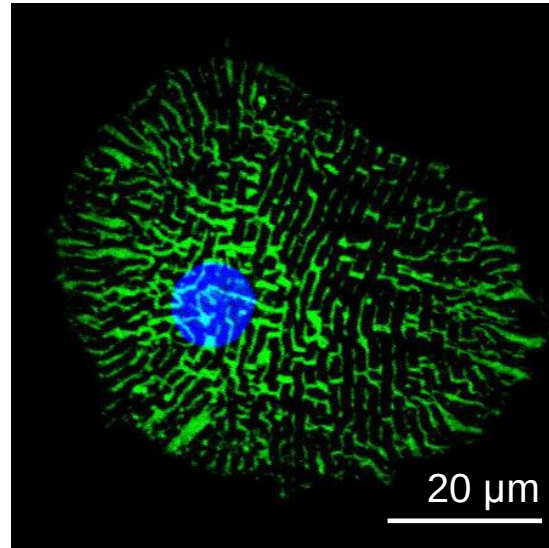
Cell Rep, 2017

Sci Rep, 2020

Front Cell Dev Biol, 2020

J Vis Exp, 2021

Nat Commun, 2021

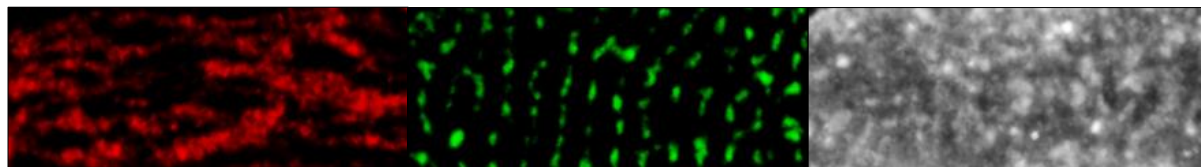
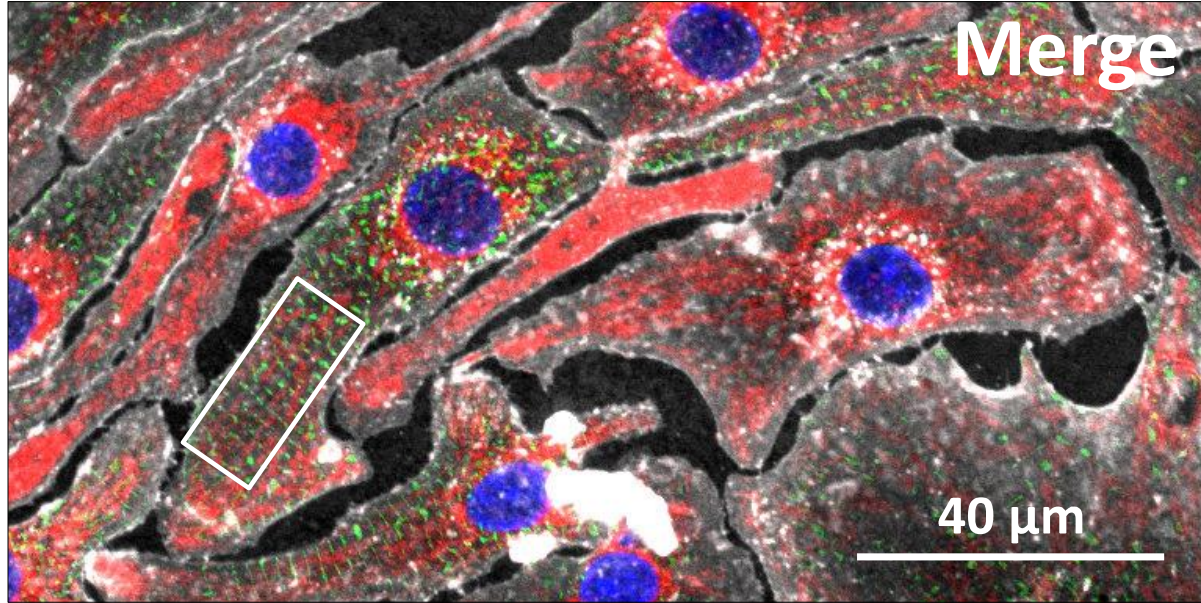


Ahmed, Front Cell Dev Biol, 2020より改変

未熟な心筋細胞→成熟した心筋細胞（マウス）



未熟な心筋細胞

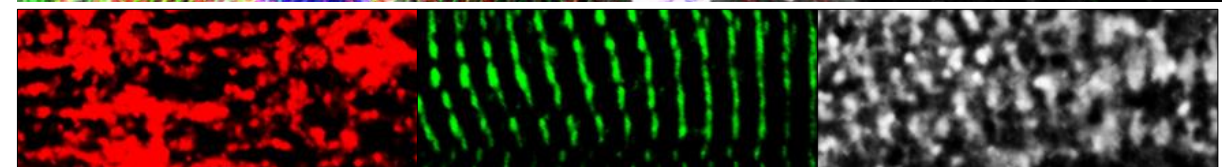
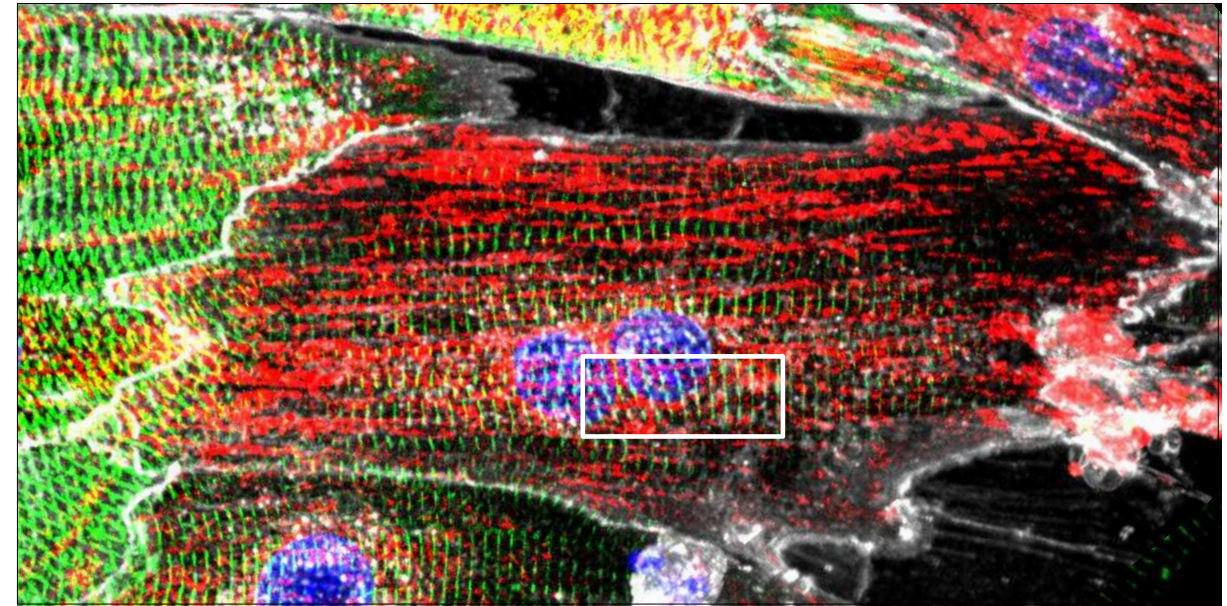


Tom20

α -Actinin

WGA

成熟した心筋細胞



Tom20

α -Actinin

WGA

iPS細胞 x 心筋細胞



魚崎 英毅



自治医科大学 小児科
小坂 仁 教授

ミトコンドリア病



千葉県こども病院
村山 圭 先生



神経系

- MELAS
 - m.3243A>G (MT-TL1)
 - m.13513G>A (MT-NT5)
 - m.5541C>T (MT-TW)
- MERRF
 - m.8344A>G (MT-TK)
- Leigh Syndrome
 - m.8993T>G, m.9185T>G (MT-ATP6)
 - m.13513G>A (MT-NT5)
- レーベル遺伝性視神経症
 - m.11778G>A (MT-ND4)
- Optic atrophy (OPA1変異)
- 進行性外眼筋麻痺(POLG変異)

心筋症

- Barth Syndrome
 - Tafazzin変異
- 拡張型心筋症
 - m.2336T>C (MT-RNR2)

心筋症＋神経系

- フリードライヒ運動失調症
 - Frataxin変異
- 拡張型心筋症と小脳失調を伴う疾患群(DCMA症候群)
 - DNAJC19 (TIM14) 変異

糖尿病

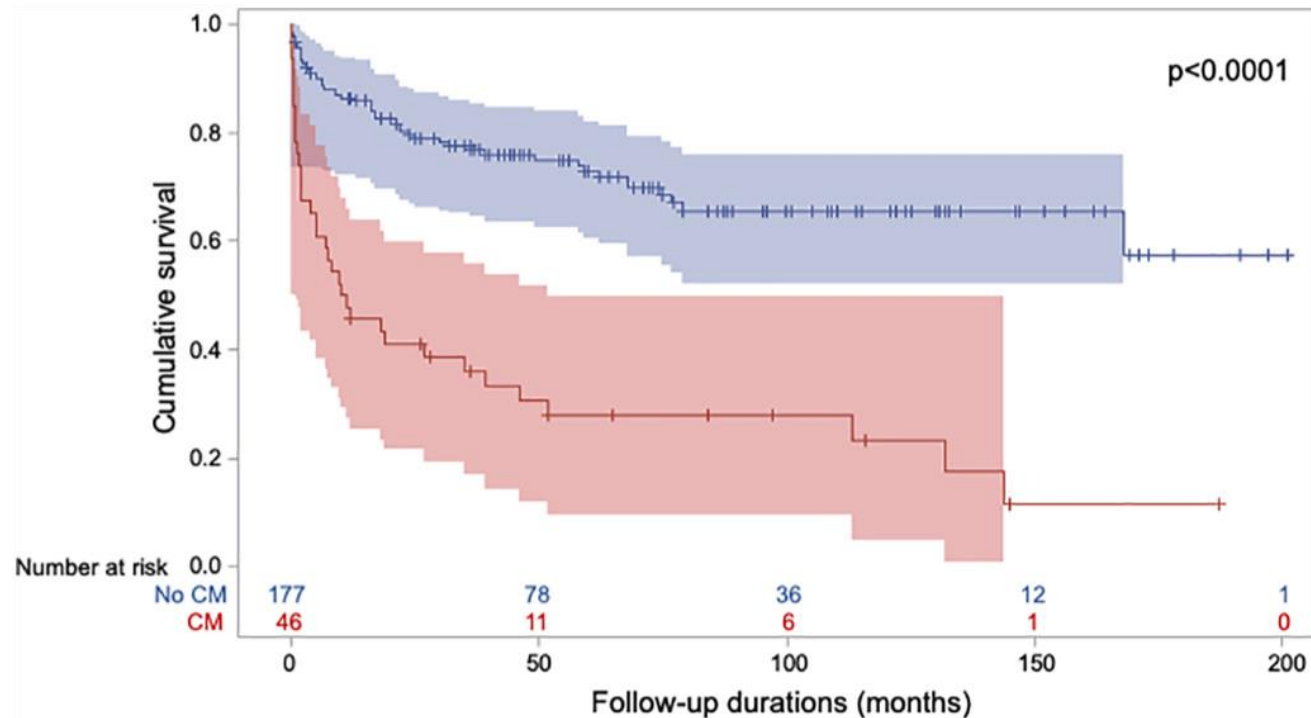
- m.3243A>G (MT-TL1)



ミトコンドリア心筋症とは？

11

- 小児ミトコンドリア病患者の20-40%に発症。肥大型心筋症が多い。
- ミトコンドリア病患者の予後を大幅に悪化させる
- ミトコンドリアDNA (m.8528T>C, m.13513T>Cなど) あるいはゲノムDNA(BOLA3, TAZなど)の様々な変異が報告されている
- 特異的な治療法はない

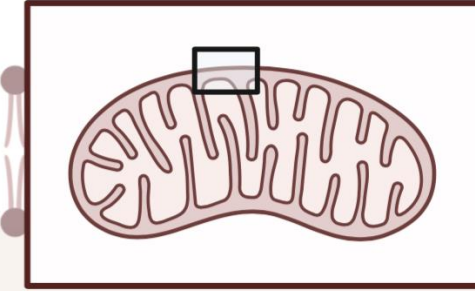




ミトコンドリア心筋症

12

これまでに23患者より樹立済み
(14遺伝子上の18遺伝子変異)



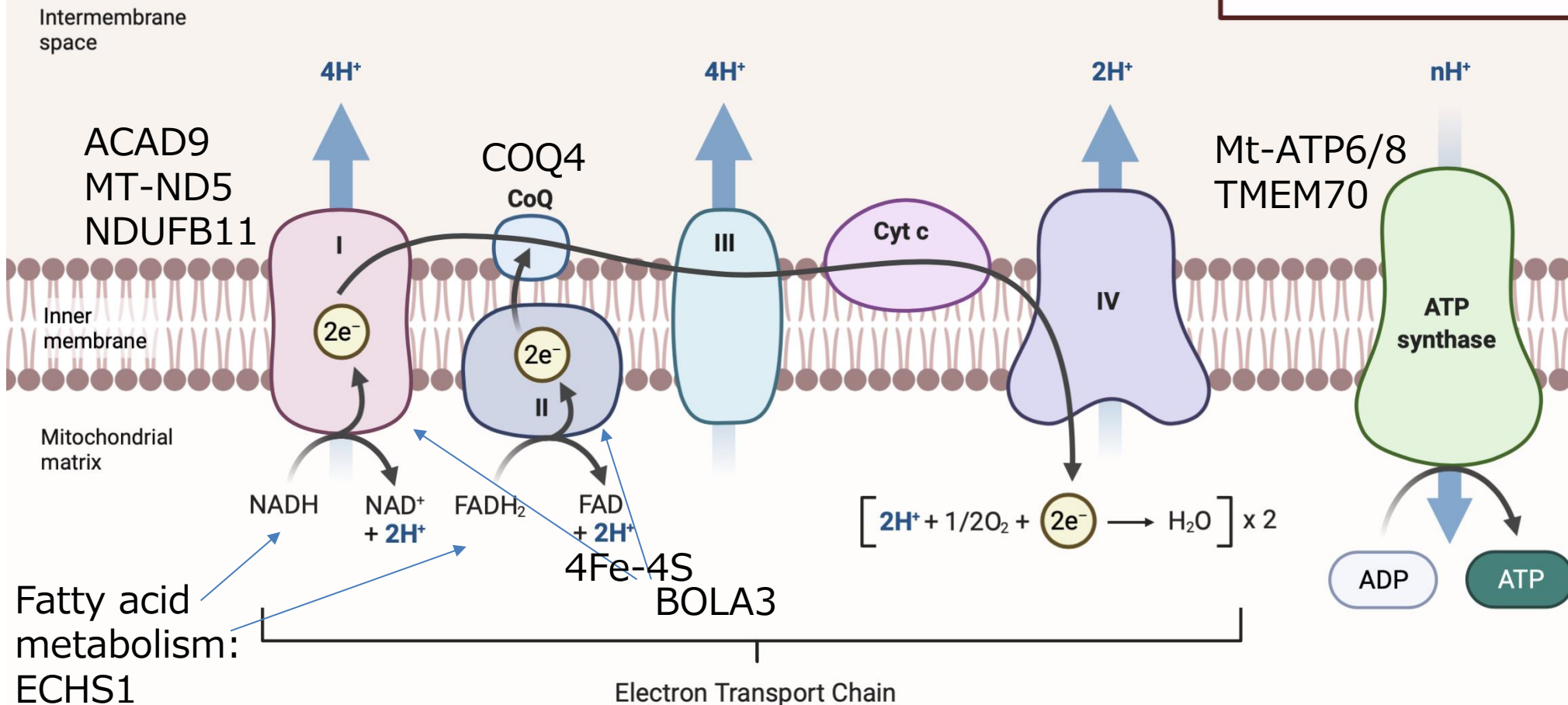
Cristae organization:
ATAD3

Lipid metabolism:
TAZ

tRNA-related:
QRSL1, KARS,
Mt-TL1

transporter:
SLC25A26

mtDNA replication:
TOP3a

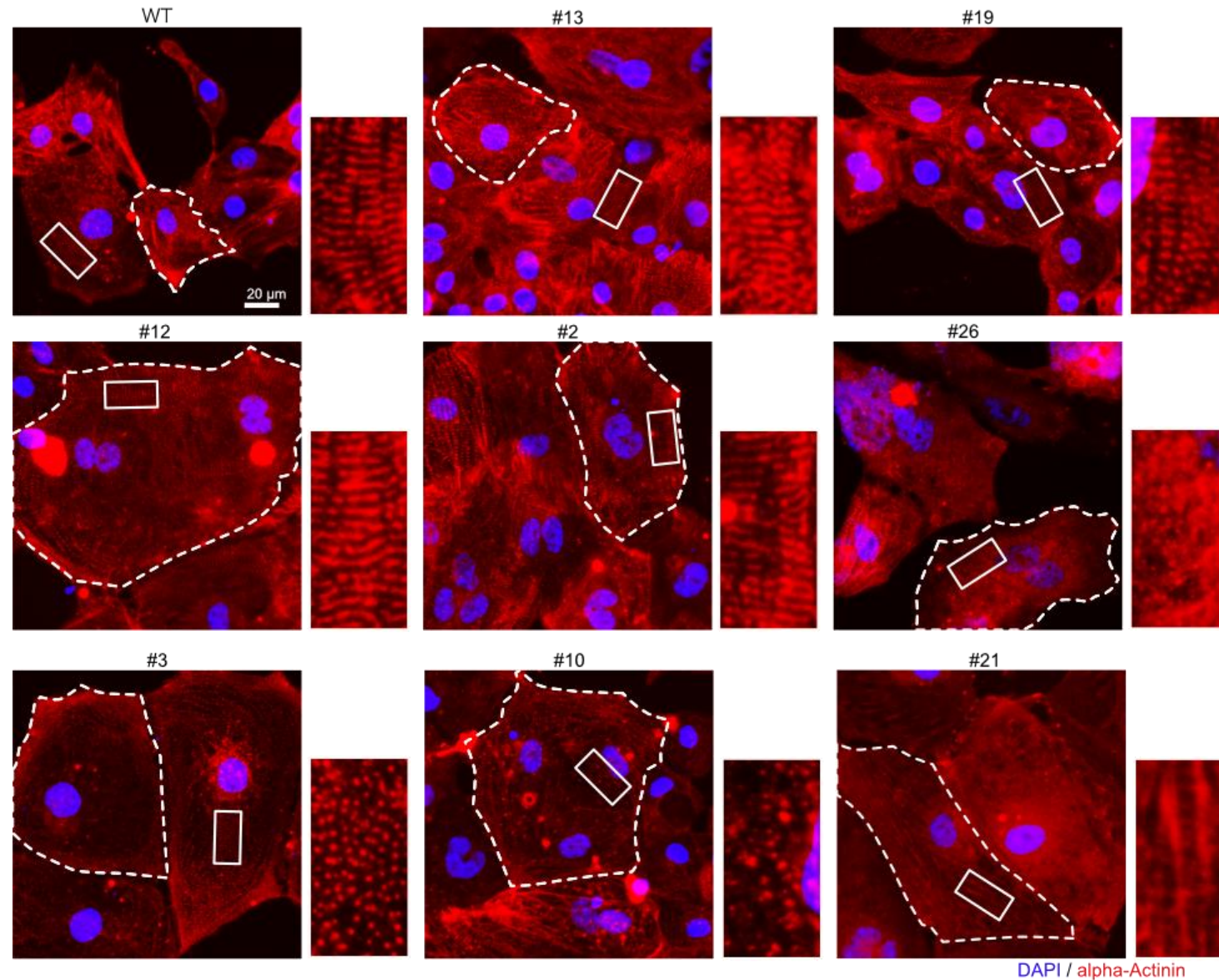






ミトコンドリア心筋症iPS細胞由来心筋細胞は 肥大し、サルコメア異常を呈する

14





- ミトコンドリア心筋症のiPS細胞を樹立
 - ✓ 23患者より樹立済み（14遺伝子上の18遺伝子変異）
- 心筋細胞へは正常に分化する
- 心筋細胞になると形の異常（肥大）や構造（サルコメア）の異常が観察される
- 形や構造を正常化させる薬剤 ≡ 治療薬？



自治医科大学 再生医学研究部



花園豊教授



岩渕久美子
疾患iPS細胞樹立



Nawin Chanthra
心筋細胞成熟



徳山 剛士
ミトコンドリア



Razan E Ahmed
心筋細胞の純化法



自治医科大学 小児科学



山形崇倫教授



小坂仁教授



安済達也
心筋症モデリング

千葉県こども病院



村山圭先生
ミトコンドリア病

Johns Hopkins U



Chulan Kwon

Uosaki.Hideki@Jichi.ac.jp