

<論文要約>

〔目的〕左心緻密化障害（LVNC）は、心内膜の肉柱形成と薄い圧縮層を特徴とする遺伝性の心筋症であり、*MYH7*遺伝子バリエーションはLVNCの主要な原因である。しかし、*MYH7*バリエーションとLVNCの表現型との関係は不明であり、LVNCにおける心筋の代謝変化を評価した報告も少ない。本研究では、ヒトで確認された*Myh7*バリエーションを持つ遺伝子改変マウスにおける表現型を調べ、このバリエーションが心機能障害や心筋の代謝にどのような影響を与えるかを評価した。

〔方法並びに成績〕CRISPR-Cas9技術を用いて*Myh7* Q315Rのヘテロ接合マウス（*Myh7* Q315R/+）を作成し、さらにそれらの交配からホモ接合マウス（*Myh7* Q315R/Q315R）を得た。10週齢のマウスを若年成人モデルとして使用した。心機能の評価には動物用の超音波機械を使用し、既存の方法に従って吸入麻酔下で行った。さらに、組織学的評価のため、心尖部切片から組織標本を作製した。その結果、心臓超音波による測定では*Myh7* Q315R/Q315Rマウスでは野生型と比較して、心収縮力が低下し、左心室容積が増大していた。さらに、組織学的所見を野生型と比較した結果、*Myh7* Q315R/+マウス、*Myh7* Q315R/Q315Rマウスは左室前壁、側壁、後壁にかけて肉柱形成を認め、非緻密下層と緻密下層の比（NC/C比）が増大した。これは人における臨床的なLVNCの心臓内膜形態と類似していた。これらの結果から、*Myh7* Q315Rバリエーションマウスは拡張型心筋症タイプのLVNCに類似した表現型を呈することが示された。

さらに、*Myh7* Q315Rバリエーションマウスの左室心筋における遺伝子発現の変化を評価するために、マウスの左室心筋組織からRNAを抽出し、マイクロアレイによる*Myh7* Q315Rバリエーションマウスと野生型とのRNA発現量の比較を行った。その結果、*Myh7* Q315R/+マウスと*Myh7* Q315R/Q315Rマウスにおいて12個の遺伝子が野生型と比較して共通の発現変化を認めた。それらの遺伝子に対して、real-time polymerase chain reaction (PCR)による野生型との比較を行った。その結果、心不全のマーカーである*Nppa*は*Myh7* Q315R/+マウスと*Myh7* Q315R/Q315Rマウスの両方で、野生型に比べて発現が増加していた。心筋梗塞後の虚血再灌流障害で発現する*Cd38*は*Myh7* Q315R/Q315Rマウスで野生型に比べて発現が増加していた。また、心筋虚血後の心筋リモデリングの際に発現する*Postn*は*Myh7* Q315R/+マウスでは野生型マウスに比べて発現が増加していた。これらの結果は、*Myh7* Q315Rバリエーションマウスの心筋が細胞障害性ストレスにさらされていることを示していた。

細胞障害性ストレスに対して、*Myh7* Q315Rバリエーションマウスの心筋でどのような代謝変化が起きているのか、液体クロマトグラフィー質量分析法とガスクロマトグラフィー質量分析法を用いて代謝物の相対量を測定した。その結果、解糖系は*Myh7* Q315R/Q315Rマウスでは野生型に対して中間代謝物が低く、抑制され

ていた。さらに解糖系の下流に位置するペントースリン酸経路、核酸合成経路に関しても抑制的な影響が *Myh7* Q315Rバリエントマウスで確認された。一部のTCA回路中間代謝物は *Myh7* Q315Rバリエントマウスでは野生型に対して増加しており、それらはアミノ酸分解の亢進によって産生されていることが分かった。

〔総括〕私は、*MYH7*遺伝子のヒト変異体を持つマウスが、拡張型心筋症タイプのLVNCに類似した表現型を呈することを初めて示した。この *Myh7* 遺伝子の変化は細胞障害性ストレスを反映して、心収縮力を低下させ、左心室容積を増加させた。メタボローム解析の結果、*Myh7* Q315R変異体を持つマウスでは、解糖系によるエネルギー産生が抑制され、アミノ酸分解が促進されることがわかった。本研究で示された基質代謝物の変化は、LVNCの病態に新たな知見を与えるものであり、LVNCの代謝メカニズムをさらに解明することで、新たな治療法の提供が期待される。