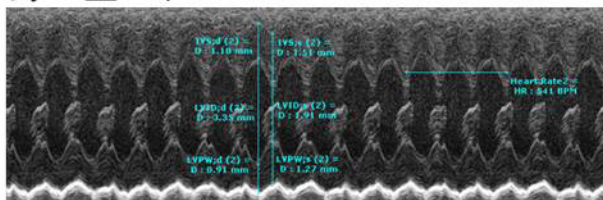


高血圧、動脈硬化、虚血性心疾患など心不全の原因疾患の研究が精力的に進められてきた一方で、心不全病態そのものの発症、増悪の分子機構には未だ不明な点が多い。私達は、これまでに大規模なショウジョウバエの心筋特異的 RNAi ノックダウンライブラリーを用いた *in vivo* 心不全スクリーニングを行った (Cell 2010)。また、私達は独自の ES 細胞を用いた G0 遺伝子欠損マウス作製系と CRISPR ゲノム編集技術を組み合わせた遺伝子改変マウスの作製、機能解析システムを確立してきた。本研究では、RNAi スクリーニングで見出された生理機能が不明な心不全関連の候補遺伝子群について、ゲノム編集マウスを作製し、心エコーや心電図による心機能解析を行い、これらが心機能調節に重要な遺伝子であるかどうかについて検討を行った。さらに、G0 マウスのみならず交配を重ねて F2 世代の遺伝子欠損マウスを作製して心機能解析を行い、候補遺伝子が成体の心臓の収縮力維持に寄与することを明らかにした。また、ゲノム編集を活用したノックイン技術により内因性タンパク質に FLAG タグを付加し、抗 FLAG 抗体により内因性タンパク質を免疫沈降させ、心機能調節に寄与する RNA 代謝因子複合体のサブユニットの stoichiometry を明らかにした。今後、本研究による成果は、心不全発症、増悪の分子病態の解明に貢献し、新しい治療法の開発につながることを期待される。

心エコーによるマウス心機能測定

野生型マウス



'E' 遺伝子ホモ変異マウス

