

151 iPS 細胞の遺伝子改変による心筋症発症機序の解明

宮岡 佑一郎

近年、スプライシング因子である RBM20 の変異が、遺伝性心筋症の原因の 1 つであることが明らかとなった。さらに興味深いことに、多くの点変異が RBM20 の R634 から P638 アミノ酸残基に集中している。しかし、それら点変異による心筋症発症の分子機序は解明されていない。

本研究では、ゲノム編集により RBM20 の R636S 点変異、および機能欠失変異を、健常者由来 iPS 細胞に導入した。これらの iPS 細胞を心筋細胞へと分化させ、得られた遺伝的背景が同一の心筋細胞を用いて RNAseq を行い、RBM20 の変異がスプライシングにもたらす影響を詳細かつゲノムワイドに解析した。

その結果、RBM20 の R636S 点変異、および機能欠失変異がともに心筋機能に関わる多くの遺伝子のスプライシング異常を引き起こすことが明らかになった。さらに、R636S 点変異と機能欠失変異によって起こされるスプライシング異常のパターンが、大きく異なることも示された。これは、RBM20 の点変異が単純な機能欠失変異ではなく、ドミナントネガティブなどの特別な効果を有することを示唆しており、心筋症発症の分子機序解明の重要な手がかりである。

RBM20 の変異を持つ iPS 細胞由来心筋細胞のゲノムワイドなスプライシング様式

