

**【目的】** ファブリー病は先天性代謝異常症の一つで、ライソソーム酵素 ( $\alpha$  ガラクトシダーゼ A : GLA) が欠損していることで、基質であるグロボトリアオシルセラミド (Gb3) 等が細胞内に蓄積するために起こる。心筋細胞への Gb3 蓄積による心筋症の発症はファブリー病患者の主な死因となっているが、Gb3 蓄積と心筋細胞障害をつなぐ病態進展の分子機序は未解明である。本研究ではファブリー心筋症の *in vitro* 評価系として、患者由来 iPS 心筋細胞を作製し、そのモデルとしての検証を行い、さらに「ファブリー病の蓄積物が心筋エネルギー源である脂肪酸利用を障害することで心筋エネルギー代謝異常を来している」との仮説を立て、基礎、臨床の両面からファブリー心筋症の代謝異常症としての病態機序を解明し、その中から治療標的を見出すことを目的とする。

**【方法】** ファブリー心筋症の *in vitro* 評価系の確立のため、ファブリー病患者より iPS 細胞作製を行い、心筋細胞へと分化させた。ファブリー病の特徴を iPS 細胞、iPS 細胞由来心筋細胞で検証し、エネルギー代謝異常の有無に関してフラックスアナライザーを用いて解析した。ファブリー心筋症患者の病態進展因子としてエネルギー代謝異常に関わる遺伝子の変異が関わっているかどうかを、ファブリー病患者の遺伝情報・臨床情報を用いて解析した。

**【結果】** ファブリー病患者より iPS 細胞株を作製し、GLA 活性欠損と Gb3 の蓄積を確認した。ファブリー病モデル iPS 心筋細胞をグルコース非含有培地で培養すると、健常対照 iPS 心筋細胞と比較して早期に収縮性の低下を認めた。また、フラックスアナライザーによる解析で、ファブリー病モデル iPS 心筋細胞では脂肪酸添加時の酸素消費量増加が減弱していた。一方で正常 iPS 心筋細胞の GLA 遺伝子ノックダウンによるモデルにおいても同様の結果が得られた。細胞モデルによる解析から脂肪酸の利用障害が示唆されたため、これがファブリー心筋症の重症度に関わっていないかどうかを調べた。ファブリー病患者からのエクソーム解析結果と臨床情報との関連を調べ、ファブリー心筋症の重症度に関わる GLA 遺伝子変異以外の遺伝的背景因子の候補を見出した。

ファブリー心筋症進展の概念図

