

不整脈原性右室心筋症に対する遺伝子治療開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

講師 肥後 修一郎

プロジェクト概要

【研究の背景】

心不全の生命予後は、薬物治療、非薬物治療を含む標準治療の進展により、大きく改善しました。一方、治療効果は一律ではなく、標準治療が奏功せず若くして重症化する**治療抵抗性心不全**が存在します。不整脈原性右室心筋症は、心筋細胞介在板構成遺伝子に生じたゲノム遺伝子バリエーションにより発症する希少疾患で、**右心室、左心室の機能がともに低下し、致死性不整脈をきたす難治性疾患**です。なかでも、**デスマグレイン2(DSG2)**は日本における原因遺伝子として最も多いことが知られています。私達は、若くして重症心不全を発症した患者さんが、遺伝子バリエーションを原因とする**デスマグレイン2欠損心筋症**であることを見出し、iPSC細胞由来分化心筋細胞(iPSC-CM)を用いて、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターによる**DSG2遺伝子補充を介した治療概念**を実証し報告しました(*Hum Mol Genet.* 2021 Jul 9;30(15):1384-1397)。更に、ゲノム解析、心筋病理解析、iPSC-CMを用いた解析を積み重ね、拡張型心筋症に加え、様々な治療抵抗性重症心不全において、**DSG2遺伝子バリエーションによる介在板障害が潜在化している**ことを見出しました(*Hum Genome Var.* 2024 Dec 20;11(1):47, 第89回日本循環器学会学術集会)。不整脈原性右室心筋症は、およそ5000名に1名の発症率とされていますが、私達のデータ、原因となる遺伝子バリエーションのアレル頻度を考慮すると、更に多くの治療抵抗性心不全に潜在化している可能性があります。DSG2遺伝子バリエーションが同定された症例では、一様に心臓組織におけるデスマグレイン2発現が低下することが明らかとなっており、**DSG2遺伝子を心臓へ補う遺伝子治療**の開発が必要です。

【現在の取り組み】

これまでに培ったiPSC細胞を用いた研究開発基盤(*Stem Cell Reports*, 2022. 17(2): p. 337-351, *Circ Genom Precis Med.* 2022 Jul 12, *JACC Basic Transl Sci*, Feb 08, 2023)をもとに、基礎、臨床の両方向から研究を進め、症例レジストリの構築、不整脈原性右室心筋症症例からのヒトiPSC-CM病態モデル樹立に加え、デスマグレイン2欠損心筋症を再現するマウスモデルを構築しました。更に、大阪大学医学系研究科医化学松岡研先生が開発された**心不全応答性エンハンサーを搭載した心臓遺伝子治療用AAVベクター**を使用しており、低用量のAAVでも心臓特異的に高発現が誘導されるため、高い有効性と安全性が期待できます。

【私たちが目指すこと】

大阪大学医学部附属病院では、標準的な治療が奏功しない、多くの重症心不全患者さんが診療を受けられています。私たちが目指しているのは、患者さんに、**基礎研究に根差した精密で安全な医療を届ける**ことです。AAV遺伝子治療の開発には、多くのインフラ、技術、産学連携体制が必要です。私たちが目指す医療にご協力頂ける企業との産学連携を希望いたします。私たちの詳しい研究内容については、こちら(→)をご参照ください。



対象疾患：DSG2遺伝子バリエーションを原因とする不整脈原性右室心筋症

特許情報：特願2022-508325 2025年11月18日 特許査定

技術の特徴：DSG2遺伝子バリエーションにより発症する不整脈原性右室心筋症に対する遺伝子治療薬

市場性、開発における課題：約5,000人に1人の希少疾患だが、更に多くの症例が重症心不全に潜在化している可能性がある。日本人、東アジアにおいて特有の遺伝子バリエーションを対象とした治療薬開発を目指している。

希望する企業連携の内容：共同研究、AAV遺伝子治療薬のGMP製造、ライセンスアウト

Regenerative medicine

Development of gene therapy for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Principal Investigator

Department of Cardiovascular Medicine
The University of Osaka Graduate School of Medicine

Associate Professor/Lecturer Shuichiro HIGO

Project Outline

【Background of the Study】

Severe heart failure at a young age refractory to standard therapy is an unmet medical need in cardiovascular medicine. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a rare disease caused by genetic variants in genes encoding components of the cardiac intercalated disc. Patients with ARVC exhibit progressive contractile dysfunction in both right and left ventricles and fatal arrhythmias. Among the causative genes for ARVC, desmoglein-2 (*DSG2*) is known to be the most common in Japan. We identified desmoglein-2-deficient cardiomyopathy due to genetic variants in a patient with severe heart failure and demonstrated the therapeutic concept of *DSG2* gene replacement using adeno-associated virus (AAV) vectors in iPSC-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) (*Hum Mol Genet.* 2021 Jul 9;30(15):1384-1397). Furthermore, we found that impaired intercalated disc structure due to pathogenic *DSG2* gene variants is concealed not only in dilated cardiomyopathy but also in various forms of refractory heart failure (*Hum Genome Var.* 2024 Dec 20;11(1):47, *The 89th Annual Scientific Meeting of the JCS*). Although the incidence of ARVC is estimated to be approximately 1 in 5,000 individuals, our genetic analysis data suggest that *DSG2*-related intercalated disc dysfunction may be concealed in a large population of refractory heart failure. We found that desmoglein-2 expression in cardiac tissues was decreased in cases with *DSG2* variants, indicating the necessity of developing gene therapy to restore *DSG2* in the heart.

【Current Progress】

Building upon our established research and development platform utilizing iPSC cells (*Stem Cell Reports*, 2022. 17(2): 337-351; *Circ Genom Precis Med.* 2022 Jul 12; *JACC Basic Transl Sci*, Feb 08, 2023), we are advancing our studies from both basic and clinical perspectives. Our efforts include the construction of a case registry, the establishment of human iPSC-CM disease models from patients with ARVC, and the development of a mouse model that recapitulates desmoglein-2-deficient cardiomyopathy. Furthermore, we are employing AAV vector for cardiac gene therapy equipped with a heart failure-responsive enhancer, developed by Associate Professor Ken Matsuoka (the Department of Medical Chemistry, Osaka University Graduate School of Medicine). This vector enables robust, cardiac-specific expression even at low doses of AAV, offering the potential for high efficacy and safety.

【Our Aim】

At the University of Osaka Hospital, many patients with severe refractory heart failure receive medical therapy. Our goal is to deliver precise and safe medical therapy based on basic research to these patients. The development of AAV-based gene therapy requires extensive infrastructure, advanced technologies, and robust industry-academia collaboration. We seek partnerships with companies that share our vision for advancing medical therapy. For more details about our research, please refer to the link (→).



Target Disease: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by *DSG2* gene variants

Patent Information: Patent Application No. 2022-508325; Patent granted on November 18, 2025

Technical Features: A gene therapy vector targeting arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by *DSG2* gene variants

Market Potential and Development Challenges: We aim to develop therapeutic agents targeting gene variants specific to Japanese and East Asian populations

Desired Industry Collaboration: Joint research, GMP manufacturing of AAV gene therapy drugs, and out-licensing