

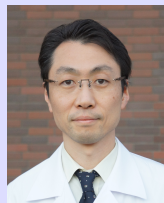


東海大学大学院 医学研究科

教員紹介

領域(医学部組織)
生体構造機能学

専門分野キーワード
循環器学、分子遺伝学、細胞生物学、心筋症



教員氏名 林 文晴
取得学位 博士(医学)
現在の身分 教授
(役職名)
専門分野 循環器学、分子遺伝学、細胞生物学、心筋症
現在の研究課題 心筋症の病態解明及び治療法開発
所属学会 日本人類遺伝学会、日本循環器学会、日本内科学会、日本生理学会、日本病態生理学会、日本核医学会、日本医学教育学会、American Heart Association、The American Association for the Advancement of Science

研究内容

世界的な高齢化、生活習慣病の増加を背景に、心不全患者は著しい勢いで増加しています。重症心不全や、突然死を引き起こす難治性心疾患の代表として、心筋症が挙げられます。これまで、心筋症の新規原因遺伝子を同定し、遺伝子変異に伴う機能変化から新規の心筋症の発症メカニズムについて明らかにして参りました。例えば、心筋 Z 帯に位置するタイチン、MLP、Tcap は複合体をなし、ストレッチセンサーとして機能し、それぞれの遺伝子変異に伴う機能性の変化に伴い、肥大型や拡張型心筋症となりうること (*Cell* 2002, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004)、また肥大シグナルに関連した膜蛋白であるカベオリン 3 をコードする *CAV3* の変異のある家系を同定し、変異に伴う細胞内でのタンパク輸送機能異常が心筋症病態をもたらすこと (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004) など、新たな知見を報告致しました。これらの原因遺伝子は、現在米国をはじめとした欧米諸国で、心筋症の遺伝子検査の 1 項目として臨床応用されております。一方、心筋症病態の進行には細胞膜リモデリングによる興奮収縮連関 (EC-coupling) の異常が関与すると考えられていますが、3 次元電子顕微鏡を用いて、心筋の EC-coupling を担う詳細な 3 次元構造をナノスケールレベルで明らかにし、さらに、その構造を用いて EC-coupling のシミュレーションモデルを構築し、形態的側面からの解析も行なっており参りました。(*J Cell Sci.* 2009, *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2009)

近年では、次世代シーケンサーを用いたハイスループットな遺伝子解析法を用いて、比較的稀な小児の心筋症 (文献 3)、及び非常に予後が悪い心室中部閉塞型肥大型心筋症の原因遺伝子 (文献 4)、また新規の肥大型心筋症の原因遺伝子 DES を有した家系 (文献 5) について報告しました。さらに、重症心筋症家系に Titin 遺伝子変異を見出し、ゲノム編集により同変異を有する拡張型心筋症のモデルを作成し変異に伴う心筋細胞の機能的変化について報告致しました (文献 1)。現在、遺伝性肥大型心筋症家系の全エクソーム解析から得られた新規の原因遺伝子に直接治療に繋がる可能性を見出し、心筋症の治療法の開発を行なっております。治療法のない、難治性疾患患者さんへの福音となればという思いで、研究をすすめています。

主要論文

1. Hirayama-Yamada K, Inagaki N, Hayashi T*, Kimura A*. A novel titin truncation variant linked to familial dilated cardiomyopathy found in a Japanese family and its functional analysis in genome-edited model cells. *International Heart Journal*. 2021 62 (2) 359-366. (*corresponding authors)
2. Hayashi T. Hypertrophic Cardiomyopathy: Diverse Pathophysiology Revealed by Genetic Research, Toward Future Therapy. *The Keio Journal of Medicine*. 69 (4) 77-87, 2020
3. Hayashi T, Tanimoto K, Hirayama-Yamada K, Tsuda E, Ayusawa M, Nunoda S, Hosaki A, Kimura A. Genetic background of Japanese patients with pediatric hypertrophic and restrictive cardiomyopathy. *Journal of Human Genetics*. 2018. 63(9): 989-996.
4. Inagaki N*, Hayashi T*, Takei Y, Tanimoto K, Chikamori T, Kimura A. Clinical and genetic backgrounds of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction. *Journal of Human Genetics*. 2018. 63(12) :1273-1276. (* equally contributed first authors)
5. Harada H*, Hayashi T*, Nishi H, Kusaba K, Koga Y, Koga Y, Nonaka I, Kimura A. Phenotypic expression of a novel desmin gene mutation: hypertrophic cardiomyopathy followed by systemic myopathy. *Journal of Human Genetics*. 63:249-254, 2018 (* equally contributed first authors).