



重症拡張型心筋症の原因遺伝子同定と心筋症の精密医療開発

医学系研究科 循環器内科学

助教 木岡 秀隆

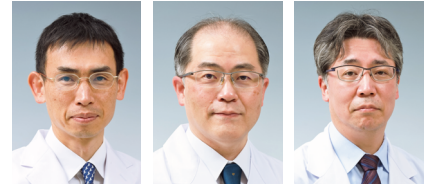
特任准教授（常勤）朝野 仁裕

教授 坂田 泰史

<https://researchmap.jp/hkioka>

<https://researchmap.jp/osaka-med-yasano>

<https://researchmap.jp/C4589>



研究の概要

拡張型心筋症は、左心室の拡張と収縮能の低下を特徴とする難病である。一部の症例では重症心不全を発症し、本邦における心臓移植の原疾患として最も多い。発症原因として遺伝素因が関与することが知られているが、原因不明であり根治的な治療法は存在しない。我々は全エクソーム解析を用いた遺伝解析を行い、拡張型心筋症の新規原因遺伝子 BAG co-chaperone 5 (BAG5) のホモ接合型機能喪失型変異を複数同定した。分子機序の解明に取り組み、BAG5機能喪失型変異に起因したタンパク質恒常性の破綻によって、心筋細胞機能異常を来すことを明らかにした。BAG5 遺伝子変異マウスは心拡大や生存率の低下を示し、心筋特異的アデノ随伴ウイルスベクターを用いた BAG5 遺伝子の補充によって、これらの表現型を改善できることを明らかにし、欠損遺伝子の補充による遺伝子治療の有効性を示した。

研究の背景と結果

拡張型心筋症は、左心室の拡張と収縮能の低下を特徴とする原因不明の難治性心疾患である。一部の症例において、家族内発症を認めることから遺伝的素因が関与すると考えられ、現在まで50以上の遺伝子が原因遺伝子として同定されてきた。しかしながら、同一家系内であっても疾患浸透率が低いため、拡張型心筋症の精密医療は進んでいない。

我々は、心臓移植を行った拡張型心筋症患者およびその家系検体を用いてエクソーム解析を行い、BAG5遺伝子上のホモ接合型変異を同定した。更に拡張型心筋症疾患ゲノムベースを検索し、複数のホモ接合型機能喪失型変異を同定した。本変異を有する拡張型心筋症患者さんは完全浸透で心臓移植を必要とする重症心不全を発症していた。これまでにBAG5は、分子シャペロンHSC70の機能を活性化する、コシャペロンとしての機能が知られていたが、今回同定された BAG5 遺伝子変異が、HSC70との結合能を欠損させる、機能喪失型変異であることを明らかにした。次に、BAG5が心筋細胞内のカルシウム動態を形成する細胞内マクロドメイン JMC (Junctional Membrane Complex) に局在することを示し、BAG5 遺伝子変異により、JMC タンパク質群が障害され、心不全を引き起こす事を明らかにした。最後に、実験動物モデルにおいて、遺伝子治療によって BAG5 変異による心不全を改善させることに成功した。

本研究により、拡張型心筋症の新規原因遺伝子が同定され、JMC タンパク質群の品質管理障害という病態メカニズムが心不全発症につながるという新たな疾患概念が提唱されました。また、BAG5 遺伝子の機能喪失型変異を対象とした遺伝解析を行うことは、疾患の早期診断に対しても有用であると考えられる。今後さらなる研究により、重症心不全を引き起こす心筋症の新たな治療法が開発されることが望まれるとともに、ゲノム情報を用いた心筋症に対する精密医療への臨床応用が期待される。

研究の意義と将来展望

我々の最初の報告に引き続き他施設からも BAG5 欠損により発症する拡張型心筋症が複数例報告されたが、全例が致死的重症心不全を発症している。BAG5 遺伝子を対象とした遺伝解析を行うことは、早期診断に対しても有用であると考えられる。今後、BAG5 欠損によって重症心不全を引き起こす分子病態を更に詳細に解明するとともに、ゲノム情報を用いた心筋症に対する精密医療への臨床応用を目指す。

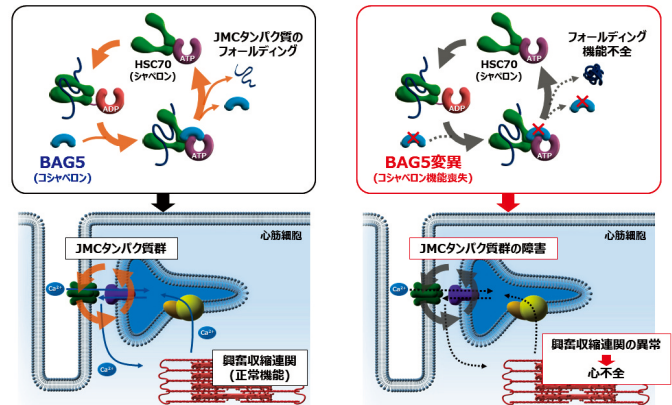


図1 コシャペロン BAG5 の遺伝子変異により JMC タンパク質群が障害され心不全が発症する。

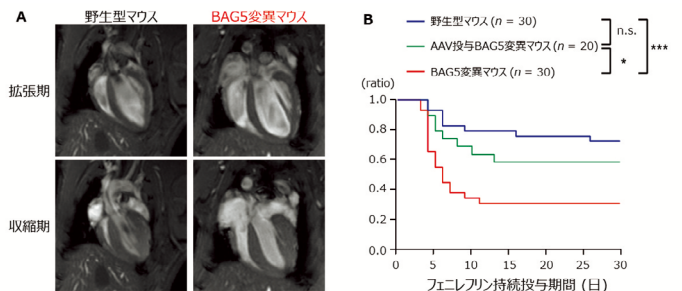


図2 A. マウス心臓 MRI。 B. フェニレフリン持続投与におけるマウスの生存率。

特許 PCT/JP2020/042283

論文 Hakui, Hideyuki et al. Loss-of-function mutations in the co-chaperone protein BAG5 cause dilated cardiomyopathy requiring heart transplantation. *Sci Transl Med.* 2022, 14(628):eabf3274. doi: 10.1126/scitranslmed.abf3274

Hakui, Hideyuki et al. Refractory ventricular arrhythmias in a patient with dilated cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in BAG5. *Circ J.* 2022, 86(12):2043. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0329

参考 URL <http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/>

キーワード 心筋症、遺伝子治療、精密医療、プロテオスタシス