

拡張型心筋症の新規原因遺伝子 BAG5 の同定と心筋細胞におけるタンパク質恒常性維持機構の解明

Science Translational Medicine. 2022 Jan 19;14(628):eabf3274.

Hideyuki Hakui, Hidetaka Kioka, Yohei Miyashita, Shunsuke Nishimura, Ken Matsuoka, Hisakazu Kato, Osamu Tsukamoto, Yuki Kuramoto, Ayako Takuwa, Yusuke Takahashi, Shigeyoshi Saito, Kunio Ohta, Hiroshi Asanuma, Hai Ying Fu, Haruki Shinomiya, Noriaki Yamada, Tomohito Ohtani, Yoshiki Sawa, Masafumi Kitakaze, Seiji Takashima, Yasushi Sakata, Yoshihiro Asano

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心筋疾患です。一部の症例では重症心不全を発症し、薬物治療などで症状が改善しない場合は心臓移植が行われることもあります。発症原因として遺伝素因が関わることが知られていましたが、その多くは十分にわかっておらず、現代の医療において根治的な治療法は存在しません。本研究では、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 truncating 変異を複数同定しました。これまでに BAG5 は、分子シャペロンである 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ます。次に BAG5 が心筋細胞内の Junctional Membrane Complex (JMC) に局在することを示し、心臓における BAG5/HSC70 シャペロン複合体の基質タンパク質として、興奮収縮連関に重要な JMC タンパク質群を同定しました。さらに BAG5 機能喪失型変異により JMC タンパク質群に対する品質管理機構が障害され、心筋細胞の横行小管構造の破綻とカルシウムハンドリングの異常を示すことを明らかにしました。最後に、CRISPR/Cas9 システムを用いて作成した 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ました。今回の発見が今後さらなる研究により、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につながると期待されます。

