

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03652

研究課題名(和文) 遺伝性心筋症ゲノム解析および横断オミックス解析による新規分子標的の同定と創薬開発

研究課題名(英文) Identification of Novel Molecular Targets and Drug Development by Genomic and Multilayer-Omics Analysis of Hereditary Cardiomyopathies

研究代表者

朝野 仁裕 (Asano, Yoshihiro)

大阪大学・医学系研究科・特任准教授(常勤)

研究者番号：60527670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性心筋症および心不全に関する創薬研究開発のため、原因同定と新規分子標的探索を行い、生理活性評価系に基づく心筋症治療薬創出研究基盤を構築する。ユーザー利用可能な臨床・ゲノム情報統合データベースの開発を行うとともに、新規心筋症遺伝子BAG5を同定し、遺伝子治療に有用な心不全エンハンサー領域の同定絞り込みに成功するほか、心筋症関連の3遺伝子の病態解明を行い、計5つの心筋症、心不全の病態メカニズムの解明を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋収縮機構および恒常性に関する新規遺伝子の同定を行うため、次世代ゲノム解析技術(全エクソーム解析、全ゲノム解析、構造解析、横断オミックス解析)を応用し、疾患バリエーションの同定を行い、新規心筋症原因遺伝子を同定した。結果をもとに新規創薬標的の分子探索を実施し、心臓特異的な疾患原因分子の病態機序に立脚した効率的な研究基盤を構築し、大規模計算リソースを用いた情報解析を実施した。その結果、疾患ゲノムバリエーションデータベースを構築した。その他にも機能未知の心筋症分子探索から疾患機序を同定し、その機能評価を行い、治療標的として導出した。

研究成果の概要(英文)：For drug discovery research and development related to hereditary cardiomyopathy and heart failure, we have identified the cause of the disease, searched for novel molecular targets, and established a research platform for the creation of cardiomyopathy drugs based on a bioactivity evaluation system. In addition to developing an integrated database of clinical and genomic variant information, we identified that homozygous truncating pathogenic variants in the gene encoding Bcl-2 associated athanogene (BAG) co-chaperone 5 (BAG5) among five patients with inherited dilated cardiomyopathy. BAG5 acts as a nucleotide exchange factor for heat shock cognate 71 kDa protein (HSC70), activating HSC70-mediated protein folding. Bag5 mutant knock-in mice exhibited ventricular dilatation, arrhythmogenicity, and poor prognosis under catecholamine stimulation, recapitulating the human DCM phenotype, and administration of an AAV-BAG5 gene could fully ameliorate these DCM phenotypes.

研究分野：循環器内科学、分子心臓病学

キーワード：心筋症 ゲノムデータベース構築 オミックス研究 創薬治療法開発

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

遺伝性心筋症は多様な遺伝子上の多数の病原性バリエントが単一または複数が複合して原因となるため、明確な病態層別化に至らず、Precision Medicine の時代に分子情報に基づく創薬研究は未だ発展の途上にある。

数多くの遺伝子変異が心筋症の原因として同定され、その多くは浸透率の高い家系症例から見出されたものであるが、これまで心筋症の病態重篤度や疾患予後情報へのアクセスを可能にする変異解析は成功例に乏しい。さらに同定した変異、遺伝子情報が治療薬の開発につながる事例は非常にまれである。高齢化社会の進展とともに心不全患者数は増加しており、心筋症およびその終末像である心不全に対する新しい治療薬剤の開発は急務である。

申請者らは従来のサルコメア Ca 動態に影響する強心剤の標的分子探索、また心拍数制御、エネルギー産生・消費の代謝制御機構にも探索範囲を広げ、積極的に新規分子探索を行ってきた。早期から心筋症および心臓の恒常性維持に関する新規遺伝子の変異から生理機能変化に着目し、ゲノム情報に基づく創薬分子標的の同定と化合物の探索を推し進めてきた。(①LAMR1 (主著) Nat Genet 2004、②MYLK3 (共著) J Clin Invest 2007、③CLIP170 (共著) Nat Cell Biol 2010、④G0S2 (責任著) PNAS 2014、⑤PDLIM1 (共著) Nat Commun 2015、⑥HIGD1A (責任著) PNAS 2015、⑦CR9 (責任著) PLOS ONE 2015、⑧KCNJ3 (責任著、化合物同定済・医師主導型創薬治験) Circulation 2019)。

先行研究にて蓄積した全エクソーム解析による疾患バリエントのゲノム情報と、難治性心筋症の遺伝子発現解析情報を用いて、心筋症症例の既知疾患バリエントを同定するとともに、残る未同定症例由来の解析から、未報告の新規遺伝子バリエントを 2 種類絞り込むことに成功した。既知、新規合わせて計 5 種類の新規心筋症バリエントの機能解析を行う準備を整えた。また、臨床情報と心筋症解析に特化させた独自のゲノム遺伝子発現情報・統合 DB と解析パイプラインをこれまでに整備し本解析の準備を終了した。

心筋収縮機構および恒常性に関する新規遺伝子の同定を行うため、次世代ゲノム解析技術（全エクソーム解析、全ゲノム解析、構造解析、横断オミックス解析）を応用し、疾患バリエントの同定を行うとともに、その結果をもとに新規創薬標的の探索を行う。心臓特異的な疾患原因分子の病態機序に立脚した効率的な研究基盤を構築し、大規模計算リソースを用いた情報解析を実施すれば、分子探索から疾患原因を同定し、その機能評価を行い、治療標的として導出することが可能であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らが独自に開発した遺伝性心筋症および心不全に関する分子標的シーズに対して、ゲノム創薬研究の継続推進と同時に、新規分子標的探索を行い、生理活性評価系に基づく心筋症治療薬創出研究基盤を構築する。

遺伝性心筋症・二次性心筋症の臨床・ゲノム情報統合データベース、その情報解析アルゴリズム、心臓特異的病態分子探索法、およびハイスループットスクリーニングにも応用可能な生理機能 *in vitro* assay 系、*in vivo* assay 系として構築した心不全モデル動物と、迅速生体イメージング、質量分析装置を利用したプロテオミクス手法を利用し、生理活性を保持した心不全心病理検体の利用と、独自に開発した膜蛋白の網羅的定量・定性解析手法を組み合わせ、従来の解析手法では得られなかった新規心筋症、心不全のサルコメア、Ca シグナル、エネルギー代謝等にかかわる創薬標的の同定を目指す。

3. 研究の方法

ヒト家系の変異同定から機能解析、生理機能解析系を開発し、決定した機能分子の類似変異をゲノム情報データベースにアクセスして類似症例を同定しながら、創薬化合物スクリーニングへと、導く創薬開発の基礎研究を実施する。予定通り研究が進まないことを回避するため、医師主導治験に近づいたものから、生理機能を解明する基礎的なものまで、敢えてさまざまな研究段階のシーズを取り入れ幅広い開発を行う。研究に用いる機器、手法はすでに準備できており、変異同定と機能解析の非常に基礎的な部分を期間内に明らかにする。

【研究 1】遺伝性心筋症ゲノム変異データベースの活用と変異がもたらす生理機能変化の検証

既に同定し準備の整った独自の新規分子標的に対する解析を継続推進し、遺伝性心筋症ゲノムバリエントデータベース (GRAND-STAR database; GS-DB) の活用と変異がもたらす生理機能変化の検証を行う。

1-1) 心筋サルコメア関連遺伝子 cMLCK における収縮活性変化と遺伝子内類似変異の検出

心筋型ミオシン軽鎖キナーゼ (cardiac-MLCK) の複数の心筋症家系から変異を同定し本分子をシーズとした新たな心血管作動薬の開発を目指す。

- ①心筋症ゲノムバリエントデータベース (GS-DB) を構築し当該遺伝子のバリエント検出を行う
- ②心臓特異的発現リン酸化酵素である cMLCK の生理機能解析系を用い機能変化を確認する

③ヒト疾患 iPS 心筋細胞を樹立し、作用化合物の機能解析を行う

1-2) 心筋エネルギー産生制御分子 GOS2 のミトコンドリア機能変化と心筋症変異の検出

- ①ミトコンドリアエネルギー代謝調節能変化を GS-DB から検出し、変異の機能解析を行う
- ②心筋細胞・ゼブラフィッシュ心臓でリアルタイムのミトコンドリア ATP 濃度を測定する
- ③酸化的リン酸化による ATP 合成活性を鋭敏な解析系で評価解析する

1-3) 心筋エネルギー産生制御分子 HIGD1 のミトコンドリア機能変化と心筋症変異の検出

ミトコンドリア内膜複合体蛋白IVの相互作用分子として標的 1-2) 分子 (GOS2) と同様、ミトコンドリア心筋症症例の探索を行う。

1-4) 分子機序未解明の心筋症既知遺伝子 TMEM43 の病態解析と生理機能アッセイ系の構築

病態解明のため、相互作用蛋白の同定および生理活性を計測可能な HTS システムを開発する。GS-DB から心筋症症例のゲノムバリエントを探索する。

1-5) 新規心筋症遺伝子 BAG5 の同定、病態解析、変異探索と生理機能アッセイ系の構築

新規心筋症遺伝子 BAG5 の細胞内局在、生理機能と相互作用蛋白同定、生理活性構築、および分子機能計測の HTS システムを開発する。GS-DB から心筋症症例のゲノムバリエントを探索する。

【研究2】心筋症ゲノム情報解析の深化と新たな原因バリエントの同定アルゴリズムの構築

心筋症ゲノム情報解析に基づく新たな原因バリエントの同定とその解析アルゴリズムを開発し、新規分子標的探索へ応用可能なゲノムバリエント情報解析システムを構築する。

遺伝性心筋症ゲノムバリエントデータベース (GRAND-STAR database; GS-DB) に収納された遺伝性心筋症を含む 600 症例 (申請時実数、研究終了時 2000 症例) の全エクソーム解析データを用いて、検出された各症例 20 万か所の既知および未知バリエントについて、健康人データを対象に、未だ絞り込みに至らない変異および遺伝統計学的群間比較で有意であると検出されるバリエントを同定する。さらに、同一症例の遺伝子発現を RNA-seq 解析から、重篤変異およびスプライシングバリエントの疾患に与える影響を検証し、疾患変異として有意なものを新たな変異として同定リスト化する。

【研究3】共通解析基盤 (ゲノム情報解析基盤・変異生理機能評価基盤) の確立

ゲノム情報解析と新規同定バリエントに対する分子機能解析・生理機能アッセイ系の研究基盤の構築を行う。前出の分子標的 5 遺伝子だけでなく、心筋症データベースの網羅的変異解析により、心筋の恒常性維持を担う新規遺伝子の同定を行い、それを標的として、1) 心筋症診断から創薬研究へ繋ぐゲノム情報解析基盤、2) 生理機能活性に関する新たな探索研究基盤、を構築し、創薬研究開発に発展可能な分子標的を探索・同定・評価・導出する。

同定した新規遺伝子について、細胞、動物実験系を用いた変異機能解析を行う。自施設で確立した、マウス・ラットの CRISPR/Cas9 システムによる遺伝子改変動物実験系、または Zebrafish による迅速心機能実験系を用いた生体イメージングにより、細胞だけでなく生体機能変化を捉える。さらに質量分析装置を利用したプロテオミクス手法による創薬標的の探索を目的とする。これらの分子機能評価は、細胞機能は共焦点画像撮影機能で non-Wash の実験系を組み合わせることが可能な In Cell Analyzer を用いて、細胞形態情報と複数のタンパク質の局在、発現情報をリンクさせ、複雑な細胞システムを解明する。表現型に関連する機能変化を同定した後、将来の化合物スクリーニングも可能とする高 S/N 比のアッセイ系を組み合わせる。従来の解析手法では得られなかった新規の心筋症、心不全のサルコメア、Ca シグナル、エネルギー代謝等にかかわる創薬標的を同定する。

以上、次世代の心筋症・心不全診断およびその創薬研究へつなぐ、①ゲノム情報解析、②生理機能活性探索を可能とする研究基盤を実例を以て実験的検証を行い、創薬研究を実施する。

4. 研究成果

遺伝性心筋症は多様な遺伝子上の多数の変異が原因となるため、明確な病態層別化に至らず、分子情報に基づく創薬研究は未だ発展の途上にある。遺伝性心筋症ゲノム変異データベースの活用し、分子標的シーズ 5 つに対して、既に同定した分子の関連変異の機能評価を行うとともに、ゲノム創薬研究の観点から新たな分子標的探索も行い、それらの生理活性評価系に基づく心筋症治療薬創出研究基盤を構築した。

生化学・生理機能解析系を構築し、

- 1) サルコメア関連遺伝子 cMLCK における収縮活性変化と遺伝子内類似変異の検出した
- 2) 心筋エネルギー産生制御分子 GOS2 のミトコンドリア機能変化と心筋症変異の検出した
- 3) 心筋エネルギー産生制御分子 HIGS1A のミトコンドリア機能変化と心筋症変異の検出した
- 4) 分子機序未解明の心筋症既知遺伝子 TMEM43 の病態解析と生理機能アッセイ系の構築した
- 5) 新規心筋症遺伝子 BAG5 の同定とともに病態解析、生理機能アッセイ系の構築した

以上 5 種遺伝子について、分子病態の機序解明を行った。

拡張型心筋症は重篤な心不全を発症することがある指定難病であり、国内における心臓移植の主因を占めているが、未だ発症原因の多くが解明されていない。以下に、新規心筋症遺伝子 BAG5 の同定と機能解析に顕著な進展があったため、図説とともに詳述する。

完全浸透で心臓移植を要する拡張型心筋症の複数家系において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 BAG5 の病原性変異を同定した (図 1)。



図 1 同定したホモ接合型 BAG5 遺伝子バリエーションは全て、機能ドメインである BAG ドメインを欠失させる truncating variant であった。

本バリエーションを有する拡張型心筋症は全て心臓移植を要する重症心不全を発症した。これまでに BAG5 は、分子シャペロンである HSC70 の機能を活性化し、コシャペロンとしての機能が知られていた。今回同定した BAG5 遺伝子バリエーションは、HSC70 との結合能を欠損させる、機能喪失型バリエーションであることが明らかとなった。次に、BAG5 が心筋細胞内の 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た (図 2)。

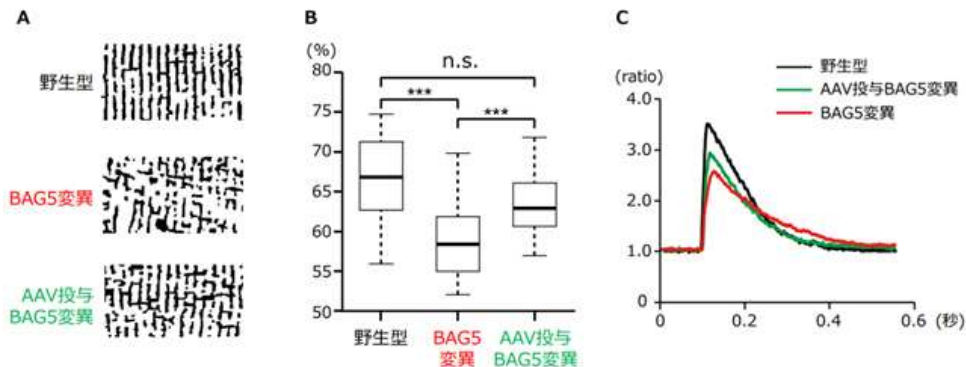


図 2 A. 心筋細胞の横行小管ライントレース。B. 横行小管構造の定量評価 (TT power 解析)。C. 心筋細胞内のカルシウムトランジェント曲線。

また CRISPR/Cas9 システムを用いた遺伝子改変マウスを作成し、心筋症動物モデルを樹立した。作成した BAG5 遺伝子改変 KI 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 (AAV) ベクターを用いた BAG5 遺伝子の機能回復実験を行い、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 (図 3)。

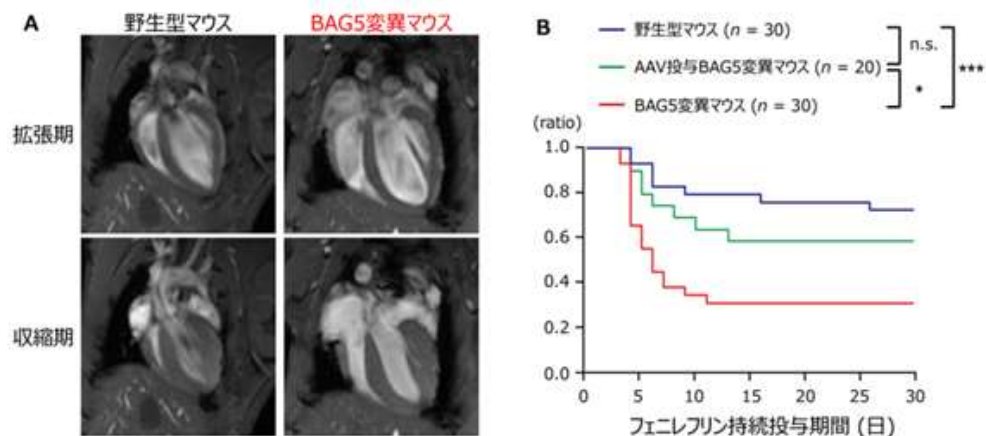


図 3 A. マウス心臓 MRI。B. フェニレフリン持続投与におけるマウスの生存率。

本研究により、拡張型心筋症の新規原因遺伝子 BAG5 を同定しその心筋症により惹起される新たな心不全発症の病態メカニズムを探索し、コシャペロンである BAG5 による JMC (Junctional Membrane Complex) タンパク質群の品質管理機構の重要性を明らかにした。JMC は電気的な興奮から筋収縮を引き起こす興奮収縮連関に重要であるが、BAG5 機能が喪失すると JMC タンパク質群の品質管理機構が障害され、心不全を引き起こすことが明らかとなった (図 4)。

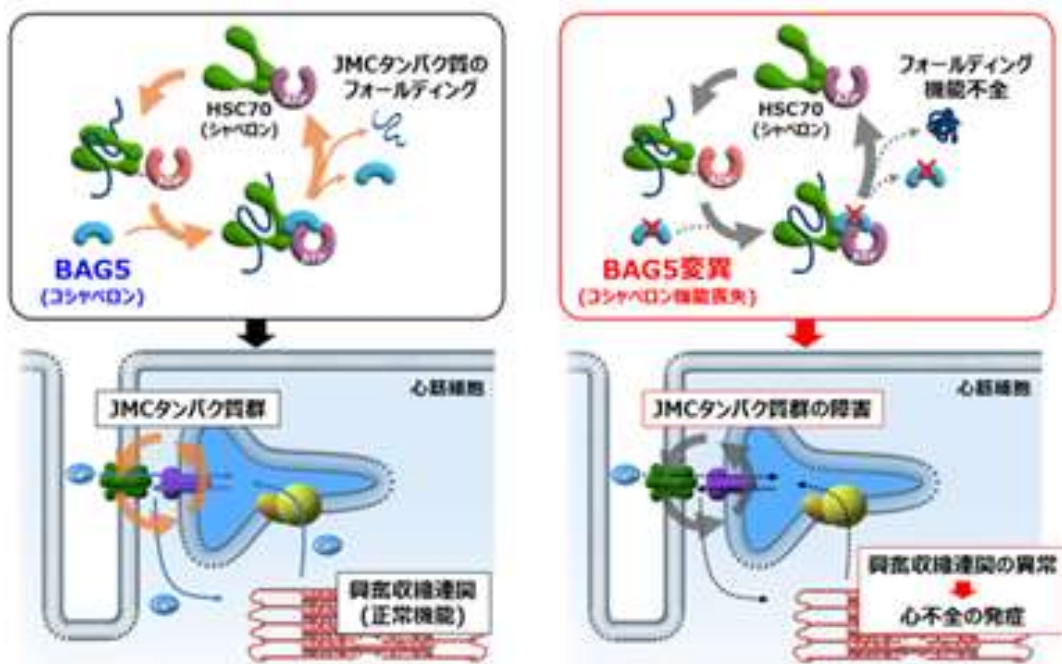


図4：コシャペロン BAG5 の変異体により JMC タンパク質群が障害され心不全が発症する。

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ます。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ます。

今回の発見が今後、ゲノム解析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る。(本研究結果は、米国科学誌「Science Translational Medicine」に、2022年1月公開された。)

なお、心筋症ゲノム情報解析の深化と新たな原因バリエーションの同定アルゴリズムの構築し、共通解析基盤(ゲノム情報解析基盤・変異生理機能評価基盤)を確立することを目的に、GRAND-STAR ゲノムバリエーションデータベースの構築を行った(図5)。

2000 症例の WES 解析から循環器・心筋症ゲノムデータベースを構築し解析を進め、臨床情報が付随するデータベースを構築した。本データベースは新規遺伝子同定に威力を発揮し、これまでに7つの新規心筋症遺伝子・心不全関連遺伝子等を同定してきた。遺伝性心筋症のスクリーニング遺伝子に加えられたもの(MYLK3:サルコメア機能異常)、これから加えられるもの(BAG5:タンパク品質管理・構造保持機能)、遺伝子治療の標準ベクターの基本エレメントとして導出されたもの(CR9)、創薬化合物の同定につながり医師主導治験に進んだもの(KCNJ3;低心拍出性心不全)など新規遺伝子同定の実績を上げた。これらは、各ユーザーに公開予定であり、その準備を行っている。

GRAND-STAR Study

(Genome Registry AND STratification of cARdiovascular disease Study)

種別名	編者	検索条件	検索項目	Genotype	Phenotype
SR1	遺伝	検索方法	OR: RefGene Exonic_Snc, Kioyongene Exonic_Snc, Engene Exonic_Snc	0	1
	検索方法	AND: Engene Gene, Engene Exonic_Snc		0	0
複雑バリエーション検索	遺伝	検索方法	Kioyongene Gene, Kioyongene Exonic_Snc	0	0
	検索方法	AND: RefGene Gene, RefGene Exonic_Snc		0	0

複雑なAND/OR検索機能・検索条件保存機能の実装
今回は「PKP2かつTruncating variant」条件で検索
↓
登録病名ごとにWT,Hetero,Homoで当該変異を持つ人数およびその詳細が表示される

Variant	Chr	Start	End	Ref	Alt	allele	variant allele	VP	MAP	allele	variant allele	VP	MAP	allele	variant allele	VP	MAP	allele	variant allele	VP	MAP	allele	variant allele	
12	32949095	32949095	C	T	23	T	0397	0397A	0	0	Not Called	Not Called	0	0	Not Called	Not Called	2	0	Ref	Only	Ref	Only	2	0

評価	疾患名	種別	発症年齢	発症頻度	発症地域	発症民族	発症性別	発症年齢	発症頻度	発症地域	発症民族	発症性別	発症年齢	発症頻度	発症地域	発症民族	発症性別	発症年齢	発症頻度	発症地域	発症民族	発症性別	発症年齢	発症頻度	発症地域	発症民族	発症性別	
評価	拡張型心筋症	M	日本人	None	SLU			42	なし	None	None	なし	あり	あり	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし

登録病名をコホート単位とした当該変異アリル頻度の自動計算 と 変異をもつ個人の臨床的特徴の表示が可能

図5 複雑な AND/OR 検索機能・検索条件保存機能の実装した GRAND-STAR Genome Variant Database

GRAND-STAR Genome Variant Database

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Takahashi Yusuke, Kioka Hidetaka, Saito Shigeyoshi, Fukuhara Shinichiro, Asano Yoshihiro, Takashima Seiji, Yoshioka Yoshichika, Sakata Yasushi	4. 巻 53
2. 論文標題 Accurate Estimation of the Duration of Testicular Ischemia Using Creatine Chemical Exchange Saturation Transfer (CrCEST) Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1559 ~ 1567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kamikubo Kenta, Tsukamoto Osamu, Uyama-Saito Yuki, Oya Ryohei, Tsubota Tomoya, Fujino Noboru, Asano Yoshihiro, Kato Hisakazu, Matsuoka Ken, Takashima Seiji	4. 巻 160号
2. 論文標題 Non-Radioactive In Vitro Cardiac Myosin Light Chain Kinase Assays	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/61168	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hayashi Kenshi, Asano Yoshihiro, et al.	4. 巻 116
2. 論文標題 Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 2116 ~ 2130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvaa010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Y, Kioka H, Saito S, Fukuhara S, Asano Y, Takashima S, Yoshioka Y, Sakata Y.	4. 巻 54
2. 論文標題 Visualization of Spatial Distribution of Spermatogenesis in Mouse Testes Using Creatine Chemical Exchange Saturation Transfer (CrCEST) Imaging.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1457 ~ 1465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27734	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuru Hirofumi, Ishida Hidekazu, Narita Jun, Ishii Ryo, Suginohe Hidehiro, Ishii Yoichiro, Wang Renjie, Kogaki Shigetoyo, Taira Masaki, Ueno Takayoshi, Miyashita Yohei, Kioka Hidetaka, Asano Yoshihiro, Sawa Yoshiki, Ozono Keiichi	4. 巻 85
2. 論文標題 Cardiac Fibroblasts Play Pathogenic Roles in Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 677 ~ 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyashita Yohei, Asano Yoshihiro, Takashima Seiji. et al	4. 巻 35
2. 論文標題 The CR9 element is a novel mechanical load responsive enhancer that regulates natriuretic peptide genes expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002111RR	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Noriaki, Asano Yoshihiro, Fujita Masashi, Yamazaki Satoru, et al.	4. 巻 139
2. 論文標題 Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 2157 ~ 2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hodatsu Akihiko, Fujino Noboru, Uyama Yuki, Tsukamoto Osamu, Imai Okazaki Atsuko, Yamazaki Satoru, Seguchi Osamu, Konno Tetsuo, Hayashi Kenshi, Kawashiri Masa aki, Asano Yoshihiro, Kitakaze Masafumi, Takashima Seiji, Yamagishi Masakazu	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 406 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12410	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Kotaro, Okuno Tatsusada, Hosomichi Kazuyoshi, Hosokawa Akiko, Hirata Jun, Suzuki Ken, Sakaue Saori, Kinoshita Makoto, Asano Yoshihiro, Miyamoto Katsuichi, Inoue Ituro, Kusunoki Susumu, Okada Yukinori, Mochizuki Hideki	4. 巻 16
2. 論文標題 Next-generation sequencing identifies contribution of both class I and II HLA genes on susceptibility of multiple sclerosis in Japanese	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1551-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamikubo Kenta, Kato Hisakazu, Kioka Hidetaka, Yamazaki Satoru, Tsukamoto Osamu, Nishida Yuya, Asano Yoshihiro, Imamura Hiromi, Kawahara Hiroyuki, Shintani Yasunori, Takashima Seiji	4. 巻 294
2. 論文標題 A molecular triage process mediated by RING finger protein 126 and BCL2-associated athanogene 6 regulates degradation of G0/G1 switch gene 2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 14562 ~ 14573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008544	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagao Takemasa, Shintani Yasunori, Hayashi Takaharu, Kioka Hidetaka, Kato Hisakazu, Nishida Yuya, Yamazaki Satoru, Tsukamoto Osamu, Yashirogi Shohei, Yazawa Issei, Asano Yoshihiro, Shinzawa Itoh Kyoko, Imamura Hiromi, Suzuki Takeo, Suzuki Tsutomu, Goto Yu ichi, Takashima Seiji	4. 巻 34
2. 論文標題 Higd1a improves respiratory function in the models of mitochondrial disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1859 ~ 1871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201800389R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kioka Hidetaka, Kato Hisakazu, Fujita Takeshi, Asano Yoshihiro, Shintani Yasunori, Yamazaki Satoru, Tsukamoto Osamu, Imamura Hiromi, Kogo Mikihiro, Kitakaze Masafumi, Sakata Yasushi, Takashima Seiji	4. 巻 34
2. 論文標題 In vivo real time ATP imaging in zebrafish hearts reveals G0s2 induces ischemic tolerance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 2041 ~ 2054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201901686R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Akio, Zankov Dimitar P., Sato Akira, Komeno Masahiro, Toyoda Futoshi, Yamazaki Satoru, Makita Toshinori, Noda Taichi, Ikawa Masahito, Asano Yoshihiro, Miyashita Yohei, Takashima Seiji, Morita Hiroshi, Ishikawa Taisuke, Makita Naomasa, Hitosugi Masahito, Matsuura Hiroshi, Ohno Seiko, Horie Minoru, Ogita Hisakazu	4. 巻 34
2. 論文標題 Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 6399 ~ 6417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902991R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asanuma H, Chung H, Ito S, Min KD, Ihara M, Takahama H, Funayama M, Imazu M, Fukuda H, Ogai A, Asano Y, Minamino T, Takashima S, Morita T, Sugimachi M, Asakura M, Kitakaze M	4. 巻 33
2. 論文標題 AST-120, an Adsorbent of Uremic Toxins, Improves the Pathophysiology of Heart Failure in Conscious Dogs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovasc Drugs Ther	6. 最初と最後の頁 277 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10557-019-06875-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinomiya Haruki, Kato Hisakazu, Asano Yoshihiro (Corresponding Last Author) et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Aberrant accumulation of TMEM43 accompanied by perturbed transmembrane gene expression in arrhythmogenic cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100800R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hakui Hideyuki, Kioka Hidetaka, Asano Yoshihiro (Corresponding Last Author) et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Loss-of-function mutations in the co-chaperone protein BAG5 cause dilated cardiomyopathy requiring heart transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 eabf3274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.abf3274	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 朝野仁裕
2. 発表標題 心筋症の臨床遺伝子診断とバリエーションデータベースの利用による新規病態解明
3. 学会等名 第6回日本心筋症研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝野仁裕
2. 発表標題 臨床にとどける心筋症のゲノム研究
3. 学会等名 第24回日本心不全学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Asano
2. 発表標題 Development of Gene Therapy for Hereditary Cardiomyopathy
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Asano
2. 発表標題 Identification of Novel Genes for Cardiomyopathies, Elucidation of Pathogenesis, and Development of New Therapeutic Strategies for Genomic Medicine
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Asano
2. 発表標題 Elucidation of the Mechanism of KACH Channelopathy -New Stratification of the Disease, and Development of Treatment
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Asano
2. 発表標題 Application of Genome Analysis and Information to Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathy
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝野仁裕
2. 発表標題 臨床における心筋症ゲノム解析研究
3. 学会等名 第7回日本心筋症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Asano
2. 発表標題 Genomic medicine in sinus bradycardia and a strategy for development of a novel targeted therapy
3. 学会等名 2019 XXIII ISHR WORLD CONGRESS (国際心臓研究会世界大会) Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Asano
2. 発表標題 Cardiomyopathies: genetic causes and precision medicine
3. 学会等名 ESC CONGRESS 2019 (欧州心臓病学会年会) Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朝野仁裕
2. 発表標題 心筋症の遺伝子診断における問題点と解決策
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会、シンポジウム14「心筋症と遺伝子診断」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Asano
2. 発表標題 Genome Analysis and Genomic Medicine in Cardiomyopathy
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝野仁裕
2. 発表標題 シンポジウム「心不全ゲノム医療の最前線」疾患ゲノム解析による心不全の層別化とゲノム医療への応用
3. 学会等名 第25回日本心不全学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朝野仁裕
2. 発表標題 臨床医・かかりつけ医セッション 心不全の原因を知り、治療へつなぐ情報の入手
3. 学会等名 第69回日本心臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朝野仁裕
2. 発表標題 シンポジウム 遺伝子治療開発の最前線 遺伝性心筋症に対する新たな遺伝子治療法の開発
3. 学会等名 第34回日本動物細胞工学学会2021年度大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朝野仁裕
2. 発表標題 シンポジウム 心筋症の分子機序 臨床に届ける心筋症のゲノム解析研究
3. 学会等名 第7回日本心筋症研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 朝野仁裕	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 部分執筆
3. 書名 CARDIAC PRACTICE 循環器疾患のPrecision Medicine トピック 不整脈Precision Medicineへ向けた試み	

1. 著者名 朝野仁裕	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本心臓財団・日本循環器学会（日本医学出版）	5. 総ページ数 -
3. 書名 月刊心臓 HEART's Selection 拡張型心筋症の精密医療拡張型心筋症をゲノムで層別化する	

1. 著者名 朝野仁裕	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 -
3. 書名 医学のあゆみ 遺伝性心血管疾患のすべて 遺伝性徐脈性不整脈におけるゲノム医療へのアプローチ	

1. 著者名 朝野仁裕	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本心臓財団・日本循環器学会（日本医学出版）	5. 総ページ数 -
3. 書名 月刊心臓 HEART's Selection 心臓病に挑むゲノム医療	

1. 著者名 朝野仁裕	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本心臓財団・日本循環器学会（日本医学出版）	5. 総ページ数 -
3. 書名 月刊心臓 心不全層別化に向けた疾患ゲノム解析	

1. 著者名 朝野仁裕	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 新心臓病学 第7章心筋疾患・心膜疾患 不整脈原性右室心筋症	

1. 著者名 朝野仁裕	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 -
3. 書名 CARDIAC PRACTICE 循環器疾患のPrecision Medicine 不整脈Precision Medicineへ向けた試み	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 遺伝性徐脈性不整脈治療薬	発明者 朝野仁裕、高島成二、山田憲明、山下徹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/051456	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 心不全感受性エンハンサーを含む遺伝子治療用ベクター	発明者 朝野仁裕、高島成二、松岡研、塚本蔵、木岡秀隆	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-206823	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 遺伝性徐脈性不整脈治療薬	発明者 朝野仁裕、高島成二、山田憲明、山下徹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/051456	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 心不全感受性エンハンサーを含む遺伝子治療用ベクター	発明者 朝野仁裕、高島成二、松岡研、塚本蔵、木岡秀隆	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-206823	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮下 洋平 (Miyashita Yohei) (60816312)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	木岡 秀隆 (Kioka Hidetaka) (70642099)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	塚本 蔵 (Tsukamoto Osamu) (80589151)	大阪大学・生命機能研究科・准教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関