

GS01-3 神経筋疾患における BCL2 関連 *athanogene 3* の機能的役割

○猪俣 結衣¹, 日野 千鶴¹, 手塚 優¹, 東尾 里英子¹, 青柳 利紀¹, 三部 篤¹

¹岩手医大院薬

BCL2 関連 *athanogene 3* (BAG3) 遺伝子は、マウスやヒトの骨格筋、心筋、平滑筋および神経を含む様々な組織において発現が認められている。BAG3 は様々な熱ショックタンパク質と直接結合するコシャペロンとして細胞保護作用を示す。さらに BAG3 がオートファジーやプロテオゾーム系の調節因子であると報告されているが、心筋細胞や神経細胞での役割は殆ど分かっていない。本研究では、1) デスミン心筋症(DRM)モデルマウスを用いて、病態下での心筋 BAG3 の役割を検討し、2) 神経系の BAG3 の機能を検討するために、鶏胚-ヒヨコモデルを用いて、低甲状腺ホルモン下における神経 BAG3 の役割を検討した。DRM モデルの心筋では、対照群と比較して BAG3 が増加し、その一方で心筋 BAG1 が減少していることを見出した。さらに、オートファジーの代表的なマーカーである心筋 LC3—II を測定した。その結果、DRM マウスの心筋では LC3-II が増加していた。これらの結果から DRM 病態では、BAG3 の増加および BAG1 の低下を介してオートファジーの活性化が起こっていることを示唆する。また、BAG3 の遺伝子発現およびタンパク質は、低甲状腺ホルモン下での鶏胚小脳において著しく低下していた。さらに低甲状腺ホルモン下で生まれたヒヨコでは、刷り込み行動異常およびアポトーシスによる神経細胞死が検出された。これらの結果は、発生段階の小脳において、BAG3 が細胞保護的に作用していることを示唆する。