

心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子変異による肥大型心筋症の分子遺伝学的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15609

学位授与番号	医博甲第1438号
学位授与年月日	平成12年 8 月31日
氏 名	松 山 徹
学位論文題目	心筋ミオシン結合蛋白 C 遺伝子変異による肥大型心筋症の分子遺伝学的研究
論文審査委員	主 査 教 授 馬 淵 宏
	副 査 教 授 小 林 健 一
	教 授 中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肥大型心筋症(HCM)は、高血圧や心臓弁膜症などの心筋肥大を引き起こす明らかな原因疾患がないにもかかわらず、心筋の一部または全体の異常肥大を呈する心筋疾患である。HCM の原因として現在までに心筋βミオシン重鎖、心筋トロポニン T、心筋ミオシン結合蛋白 C(MyBP-C)など 9 種類のサルコメア構成蛋白の遺伝子変異が報告されている。本研究の目的は新しい MyBP-C 遺伝子変異の検索を行い、その臨床的特徴を検討することである。対象は北陸地方の HCM 患者発端者 150 名である。対象者の末梢白血球より高分子 DNA を抽出し PCR 法にて DNA を増幅後 PCR-SSCP 法により異常バンドが検出されたものに対し自動化直接塩基配列決定法にて塩基配列を決定した。PCR-RFLP 法にて変異の存在を確認した後その変異と臨床病型との関連を検討し、以下の結果を得た。

1. 1 家系において、MyBP-C 遺伝子イントロン 17 のスプライス供与部位の 1 番目の G が A に変化する変異 Int17DSG+1A を検出した。この変異はこれまでに報告がなく新変異であった。
2. 4 家系 13 名において、MyBP-C 遺伝子エクソン 25 の 820 番目のアミノ酸アルギニンをコードするコドン CGG がグルタミンをコードするコドン CAG へと変化する変異 Arg820Gln を検出した。この変異もこれまでに報告がなく新変異であった。
3. 今回新しく見つかった MyBP-C 遺伝子変異 Arg820Gln による HCM は比較的予後良好と考えられたが、家系内に若年発症例、拡張相への移行例、突然死例が存在し今後注意深く経過観察していく必要があり、また男性が女性に比しより重症化するかどうかについてはさらなる検討が必要と考えられた。一方、Int17DSG+1A 変異では従来の報告とは異なり、壁肥厚が著明で若年発症や突然死例も認められ、慎重な対応が必要と考えられた。
4. 臨床診断された HCM150 症例を対象として、MyBP-C 遺伝子エクソン 6,7,14-15,17,23,25,30,31 の検討を行い、5 家系に 2 種類の新しい遺伝子変異を検出した。これにより北陸地方の HCM の 3.3% が説明された。

以上より、北陸地方において 2 つの新しい MyBP-C 遺伝子変異による HCM が発見され、その臨床的特徴が示された。

本論文は HCM の原因を分子遺伝学的に究明し、その臨床的特徴を明らかにしたものであり、今後の HCM 研究の発展に貢献する業績であると評価される。