

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

著者	松山 徹
著者別名	Matsuyama, Toru
雑誌名	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
巻	平成13年7月
発行年	2001-07-01
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。