心筋トロポニンT遺伝子変異に伴う家族性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/2297/15465

学位授与番号	医博甲第1358号
学位授与年月日	平成11年3月31日
氏　　名	藤野　陽
学位論文題目	心筋トロポニンT遺伝子変異に伴う家族性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　馬渕　宏
	副査　教授　小林健一
	教授　渡邉洋宇

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肥大型心筋症（HCM）は，大動脈弁狭窄症などの心筋肥大を引き起こす原因疾患がなく，心室壁の著明な肥厚を示し，心室拡張期流入障害を呈する疾患である。HCMの原因として，心筋βミオシン重鎖，心筋トロポニンTなど7種類の遺伝子変異が報告されているが，本症における遺伝子変異の頻度，遺伝子型臨床病型関連など，未だ不明な点が多い。本研究は，家族性肥大型心筋症家系の遺伝子変異について，心筋トロポニンT遺伝子変異を中心に検討したものである。

方法：対象は，北陸地方のHCM患者発端者140名である。対象者の末梢血白血球より高分子DNA抽出をし，PCR-SSCP法にて異常バンドが認められた例において，非ラジオアイソトープ直接塩基配列決定法にて塩基配列を決定した。変異の存在の確認のためにPCR-RFLPを施行し，臨床病型との関連を検討して以下の結果を得た。

1）2家系10名において，心筋トロポニンT遺伝子エクソン9の92番目のアミノ酸アルギニンをコードするコドンCGGがトリプトファンをコードするコドンTGGへと変化する変異Arg 92 Trpを検出した。この2家系内には突然死が3人，拡張型心筋症様病態を示す症例が3人存在し，臨床的に予後不良な変異と考えられた。

2）1家系において，心筋トロポニンT遺伝子エクソン9の110番目のアミノ酸フェニルアラニンをコードするコドンTTTがイソロイシンをコードするコドンATTへと変化する変異Phe 110 Ileを検出した。この変異は心筋トロポニンT遺伝子変異のうち，唯一予後良好とされた変異であった。

3）1家系において，心筋トロポニンT遺伝子エクソン8の85番目のアミノ酸バリンをコードするコドンGTGがロイシンをコードするコドンTTGへと変化する変異Val 85 Leu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。

以上，臨床診断されたHCM 140症例を対象として心筋トロポニンT遺伝子エクソン8とエクソン9の検討を行い，北陸地方においてはじめて3症例の家系に2種類の既知の遺伝子変異を，1症例の家系に新変異を検出した。これにより北陸地方のHCMの2.9%が説明され，その臨床病型が明らかとなった。

本論文はHCMの原因を分子遺伝学的に究明し，その臨床的特徴を検討したものであり，今後の循環器病学におけるHCMの臨床，及び研究の発展に貢献する業績であると評価された。