The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	家族性肥大型心筋症の病因遺伝子とその病態の解析
Author(s)	谷口, 智子
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40365
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 30 】

氏　　名	谷口智子（たにぐち ちえこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12680　号
学位授与年月日	平成8年9月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	**家族性肥大型心筋症の病因遺伝子とその病態の解析**
論文審査委員	（主査） 教授　岸本　忠三 （副査） 教授　多田　道彦　　教授　荻原　俊男

論文内容の要旨

【目　的】

肥大型心筋症（HCM）は，原因不明の心筋疾患と定義される特発性心筋症の1つの病型であり，若年者における突然死の原因の多くを占める点で重要な疾患である。本症の約半数に家族内発症を認め，常染色体優性遺伝の形式をとることが知られていたが，近年の分子遺伝子学的アプローチの結果，種々の心筋収縮要素関連遺伝子における変異の存在が示唆されている。本研究では，本邦の家族性HCM患者における遺伝子異常の存在につき検討を行い，遺伝子異常と臨床病態との関連を明らかにした。

【方法ならびに結果】

1）対象

心電図及び心エコー検査で診断されたHCM多発家系の発端者50名，ならびに健常者50名を対象とした。

2）方法

対象者の末梢血リンパ球からゲノムDNAを抽出し，心筋β型ミオシン重鎖（β-MHC）遺伝子のエクソン3～23，α-トロポミオシン（α-TM）遺伝子のエクソン1～9について，各々その両端のイントロン部分に位置するオリゴヌクレオチドプライマーを合成しPCRを行った。得られたDNA断片における変異を，銀染色SSCP法でスクリーニングし，変異の存在が疑われる症例については，そのPCR産物をクローニングした後に，Dye-Primer法にて塩基配列を決定し，変異を確認した。

遺伝子変異が認められた症例については詳細な家系調査を行い，その家系構成員について可能な限り心電図・心エコー等の臨床的検討を行い遺伝子の検索も試みた。

3）結果

1．心筋β-MHC遺伝子について検討したところ，1症例において第16エクソン，606コドンがGTGからATGへと変異し，バリンからメチオニンへと置換していた。またそれぞれ異なる4家系に，第3エクソン，10コドンGGGの欠失を確認した。この変異は3塩基の欠失であったためフレームシフトは認められず，グリシンの欠失を生じ

た。β-MHC 遺伝子第10コドン近傍の機能の詳細は明らかではないが，グリシンは電荷や側鎖を有しないアミノ酸であり，ミオシン蛋白そのものの立体構造への影響は甚大ではないと考えられた。以上より，家族性 HCM 患者においてミスセンス変異のみならず，アミノ酸の欠失も存在することを明らかにした。

2．α-TM 遺伝子については，2家系においてそれぞれ異なる2種類のミスセンス変異を確認した。1家系は第2エクソン，63コドンが GCT から GTT へ変異し，アラニンからバリンへ置換しており，未だ報告のない新たなミスセンス変異を確認した。別の家系において既報と同一の第5エクソン内，175番目のアスパラギン酸からアスパラギンへの変異を確認した。これらの変異はともによく保存されたアミノ酸の変異であり，α-TM 遺伝子のエクソン2および5領域は，その機能上心筋トロポニン T との結合領域の近傍に位置すると考えられた。

3．それぞれの遺伝子異常を伴う症例の病態を比較検討した結果，β-MHC 遺伝子の異常を伴う症例では比較的発症が遅く，心エコーにより得られた左室壁厚はより大きい傾向を認め，長期観察後もその形態は保たれていた。また家系内に突然死は存在せず，発症者の臨床症状も安定しており，予後良好と考えられた。α-TM 遺伝子に変異をもつ家系の発症者においては，経過とともに心室壁が減厚，心内腔が拡大し，いわゆる拡張相へと移行する傾向を示し，難治性の心不全，不整脈等の重篤な臨床症状を伴っていた。またいずれも濃厚な家族歴を有し，家系内に突然死及び疾患死を多く認め，極めて予後不良の病態を示した。興味深いことに，α-TM 遺伝子に認められた変異は異なる変異であったにもかかわらず，その臨床病態は非常に類似していた。

【総　括】

本邦の家族性 HCM 患者の約10％に β-MHC 遺伝子の異常を，約4％に α-TM 遺伝子の異常を認めた。HCM の発症原因と考えられる新たな遺伝子異常を確認するとともに，欧米で報告されたものと同一の変異も認め，人種・地域を越えた変異の存在を明らかにした。β-MHC 遺伝子に異常をもつ症例では比較的予後良好と考えられたのに対し，α-TM 遺伝子に変異をもつ症例は重症かつ家系内の突然死を多く認め，予後不良の病態を示した。本邦 HCM 患者の遺伝的不均一性を証明した。

論文審査の結果の要旨

本研究では，本邦の家族性肥大型心筋症50家系を検索し，心筋症患者において，β ミオシン重鎖遺伝子の変異を確認し，臨床病態との関連を明らかにした。なかでも，アミノ酸欠失が存在する症例を初めて報告した。

さらに，α トロポミオシン遺伝子にも新たな変異を確認し，世界でも5症例のうち3症例を集積して，その臨床病態について初めて考察を加えた。以上より，本研究は学位の授与に値すると考えられる。