

(67)

氏名(生年月日)	アラ 新	イ 井	ショウ 正	イチ 一
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第 2134 号			
学位授与の日付	平成 14 年 1 月 18 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	重複遺伝子変異を伴った家族性肥大型心筋症家系における表現型の多様性			
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏			
	(副査) 教授 岡野 光夫, 吉原 俊雄			

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

肥大型心筋症は高い家族内発症を認め、特に若年者における突然死原因の多くを占める疾患である。疾患遺伝子としてサルコメア構成蛋白をコードする遺伝子やエネルギー代謝系をコードするミトコンドリア遺伝子(mtDNA)の異常が報告されているが、同一遺伝子変異があっても臨床的所見ではさまざまな表現形態を示す。この表現形態の違いを規定する因子群について検討した。

〔対象および方法〕

本研究の対象は、3 世代で肥大型心筋症が発症、またはその疑いのある者を含む肥大型心筋症家系の 2 家系(A, B 家系)とし、臨床所見、心筋βミオシン重鎖(β-MHC)遺伝子、心筋トロポニン T(Tn-T)遺伝子、mtDNA における変異の検索を行った。

〔結果〕

臨床所見は A, B 家系ともに同一家系内で心筋壁厚値、発症年齢にばらつきが見られた。遺伝子解析の結果は A 家系で家系内患者 5 人全員に β-MHC 遺伝子変異(Gly741Trp)を認めた。また mtDNA においてはアミノ酸置換を伴う変異(塩基番号 3394T→C)を認めた。

B 家系では β-MHC 遺伝子変異(Gly741Trp)(既に報告済)のほか、健常者である父親と息子(患者)に Tn-T 遺伝子変異(Lys253Arg)が認められた。また娘と息子(共に患者)の mtDNA の全塩基配列を検索したところ、2 人に共通のアミノ酸置換を伴う多型変異が 9 カ所、うち 6 カ所が他種族間で保存されている部位の

変異であった。

〔考察〕

A, B 家系の患者全員に見られた β-MHC 遺伝子変異(Gly741Trp)部位は β-MHC 蛋白の頭部からロッドの接合部位に位置し、肥大型心筋症の発症に大きく関与していると考えられた。

さらに、A 家系では mtDNA 塩基番号 3394 でチロシンからヒスチジンのアミノ酸置換を伴う変異が認められ、病態の悪化を促進させている可能性が考えられた。しかし同一遺伝子変異、同一家系内でも表現型に違いが認められ、他に物理的、環境的因子にも影響されていることが考えられた。

B 家系では、β-MHC 遺伝子変異(Gly741Trp)に加え、Tn-T 遺伝子変異(Lys253Arg)(稀な多型)の重複遺伝子異常を持った息子が家系内で最も症状が重く発症年齢も最も若いため、病態の悪化を促進している可能性が考えられた。また mtDNA においては種を超えて保存されている部位でアミノ酸置換を伴う多型変異が 6 カ所認められ、病態に影響を与えている可能性が考えられた。

〔結論〕

今回、検討した 2 家系において肥大型心筋症の疾患遺伝子としては β-MHC 遺伝子変異(Gly741Trp)が考えられるが、さらに mtDNA 塩基番号 3394 の変異や多型変異であっても種を超えて保存されている部位の異常により、病態の悪化を促進させている可能性が考えられる。またこれらの他に、運動負荷など他の物理的環境因子が修飾している可能性も考えられた。

論文審査の要旨

肥大型心筋症は高い家族内発症を認め、疾患遺伝子としてサルコメア構成蛋白をコードする遺伝子が知られ、更にミトコンドリア遺伝子(mtDNA)の異常を伴う重複遺伝子変異も報告されている。本研究の目的はそれらを対象に遺伝子変異と臨床上的表現形態の違いを規定する因子について検討することである。3世代で肥大型心筋症が発症ないし疑いのある者を含む2家系(A, B家系)である。β-MHC遺伝子変異(Gly741Trp)部位はβ-MHC蛋白の頭部からロッドの接合部位に位置し、肥大型心筋症の発症への関与が考えられた。更に、A家系ではmtDNA塩基番号3394でチロシンからヒスチジンのアミノ酸置換を伴う変異が病態の悪化を促進させる可能性が考えられた。B家系では、β-MHC遺伝子変異(Gly741Trp)に加え、Tn-T遺伝子変異(Lys253Arg)の重複遺伝子異常が病態の悪化を促進していることが示唆された。従って、本論文は2家系の肥大型心筋症において重複遺伝子変異を明らかにし、その臨床像を検討した学術上意義の高いものである。

主論文公表誌

重複遺伝子変異を伴った家族性肥大型心筋症家系における表現型の多様性

東京女子医科大学雑誌 第71巻 第9・10号
698-708頁(平成13年10月25日発行)新井正一, 松岡瑠美子, 古谷道子, 城尾邦隆, 中澤誠

副論文公表誌

- 1) Missense mutation of the β-cardiac myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy (肥大型心筋症患者におけるβ心筋ミオシン重鎖遺伝子の変異). *Am J Med Genet* 58: 267-276 (1995) 新井正一, 松岡瑠美子, 平山健二, 桜井久直, 田村雅治, 小澤典行, 木村美佐, 今村伸一郎, 古谷喜幸, 城尾邦隆, 川名正敏, 高尾篤良, 細田瑳一, 門間和夫
- 2) Complete sequence of human cardiac α-myosin heavy chain gene and amino acid comparison to other myosins based on structural and functional differences (ヒト心筋αミオシン重鎖遺伝子の塩基配列の決定と他のミオシンとの構造や機能の違い). *Am J Med Genet* 41: 537-547 (1991) 松岡瑠美子, KW Beisel, 古谷道子, 新井正一, 高尾篤良
- 3) Missense mutation in cardiac myosin heavy-chain gene in sporadic hypertrophic cardiomyopathy (肥大型心筋症単発例における心筋ミオシン重鎖遺伝子の異常). *鈴鹿医療技大紀* 2: 33-40 (1995) 新井正一, 桜井久直, 木村美佐, 今村伸一郎, 高尾篤良, 門間和夫, 松岡瑠美子
- 4) 遺伝子工学を用いた心臓病と免疫機構の相関研究第1報.(財)日本心臓血圧研究振興会平成2年度研究業績集: 18-24 (1992) 松岡瑠美子, Beisel KW, 高垣洋太郎, 今村伸一郎, 新井正一, 古谷喜幸, 高尾篤良, 門間和夫
- 5) 遺伝子工学を用いた心臓病と免疫機構の相関研究第2報.(財)日本心臓血圧研究振興会平成3年度研究業績集: 31-35 (1992) 松岡瑠美子, Beisel KW, 高垣洋太郎, 今村伸一郎, Burson M, 桜井久直, 新井正一, 古谷喜幸, 高尾篤良, 門間和夫
- 6) 心臓病の遺伝子診断—円錐動脈幹異常顔貌症候群と肥大型心筋症.(財)日本心臓血圧研究振興会平成6年度研究業績集: 13-20 (1995) 松岡瑠美子, 小澤典行, 新井正一, 木村美佐, 今村伸一郎, 古谷喜幸, 高垣洋太郎, 高尾篤良, 門間和夫, 細田瑳一
- 7) マウス発育脳における放射線アポトーシスの神経化学的变化. *名古屋大学環境医学研究所年報* XLV: 91-94 (1994) 田丸政男, 新井正一, 中西左登志, 小川久光, 安藤正人, 永田 豊, 井上 稔, 山村英樹