

Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-01-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 飛田, 尚重 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032426

学位論文の要旨

Identification of *MYLK3* mutations in familial dilated cardiomyopathy

(家族性拡張型心筋症における新規原因遺伝子 *MYLK3* の同定)

東京女子医科大学大学院
内科系専攻循環器内科学分野
(指導：萩原誠久 教授)

飛田 尚重

Scientific Reports 第7巻 17495 頁 (平成 29 年 12 月 13 日発行) に掲載

【要 旨】

本研究の対象疾患である拡張型心筋症 (DCM) は左室の収縮力低下・拡大を特徴とするび慢性の心筋疾患であり、未だ治療法が確立していない難治性心疾患の一つである。遺伝子変異が原因になり発症するとされるものの約半数では原因を特定できない。

そこで、未知の原因遺伝子を明らかにするために家族性 DCM 患者を対象に次世代シーケンサーを用いて全エクソーム解析 (WES) を実施した。さらに、52 例の DCM 患者を対象に既知遺伝子解析を行い、変異が無い患者に対して WES で同定した新規原因遺伝子候補の変異スクリーニングを実施したところ、新規原因遺伝子として心筋ミオシン軽鎖キナーゼ (cMLCK) をコードする *MYLK3* 遺伝子の変異を独立した 2 家系 (発症者 5 名) において同定した (リードスルー変異とキナーゼドメインにおけるフレームシフト変異)。HEK293T 細胞を用いて機能解析を行ったところ、両変異とも cMLCK 蛋白の分解亢進・顕著な発現低下を誘導し、cMLCK が標的とする心室型ミオシン軽鎖 (MLC2) のリン酸化減弱を生じることを見出した。さらに *MYLK3* 変異患者の心臓組織解析でも cMLCK 蛋白の発現は顕著に低下していた。cMLCK をコードする *MYLK3* 遺伝子が DCM の原因であることが示唆された。