

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

学位論文の要約

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

【目的】

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。本研究では、未知の原因遺伝子を同定することを目的とした。

【対象および方法】

未知の原因遺伝子を明らかにするために同一家系内の DCM 患者 3 名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。得られた変異から蛋白に影響を及ぼす稀な変異のみを抽出した。心臓において高発現であり、重要な役割を担うことが考えられる遺伝子に絞り込むことにより新規原因遺伝子候補を同定した。さらに、52 例の DCM 患者を対象としてターゲットシーケンスによる既知の心筋症関連遺伝子解析を行い、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全翻訳領域とイントロン境界の塩基配列を決定した。次に、同定した遺伝子の野生型および本研究で見られた変異を導入した cDNA を作成し、HEK293T 細胞へトランスフェクションして機能解析を実施した。また、心筋生検を行い採取した検体を用いて免疫組織化学染色を施行

し、他の DCM 症例から採取した心筋組織と比較検討を行った。

【結 果】

新規原因遺伝子候補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。

【考 察】

本研究において DCM 発症との関連が示唆される *MYLK3* 遺伝子変異を 2 家系で同定した。過去の研究から cMLCK は心収縮を保つために重要な働きを持つことが示唆されており、In vivo では *MYLK3* の loss-of-function が心収縮低下や心不全を惹起することが報告されている。機能解析の結果から、本研究で同定した 2 つの変異は cMLCK および cMLCK が標的とする MLC2 のリン酸化減弱を生じることを見出しており、*MYLK3* が DCM の原因となり得ると考えられた。さらに、この MLC2 のリン酸化減弱は重症心不全患者に見られるという事も過去に報告されており、このリン酸化活性の調節が *MYLK3* 遺伝子変異を持つ患者のみならず、心不全全般にとって重要な意味を持つことが示唆される。

【結 論】

本研究により cMLCK をコードする *MYLK3* 遺伝子が DCM の原因と考えられることを初めて報告した。今後、*MYLK3* が DCM や心不全の重要な治療標的となることが期待される。