

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第 2482 号 氏名 竇達 明彦

論文審査担当者 主査 多久和 陽

副査 村松 正道

谷内江 昭宏



## 学位請求論文

題 名

Compound heterozygosity deteriorates phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy with founder MYBPC3 mutation: evidence from patients and zebrafish models

掲載雑誌名

American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology  
第 307 巻第 11 号 1594 頁~1604 頁  
平成 26 年 12 月掲載

肥大型心筋症は、サルコメア遺伝子変異を原因とする遺伝性心疾患であり、心筋の肥大・線維化を特徴とする。近年、複数のサルコメア遺伝子変異を有する肥大型心筋症は重症の臨床表現型を呈する可能性が報告されている。我々は、肥大型心筋症例の遺伝子解析を行い、33 例のミオシン結合タンパク C 遺伝子 (*MYBPC3*) 創始者変異の保因者を見出した。うち 5 例は複数の遺伝子変異を有しており、単独変異例と比較検討することにより、複数変異の臨床表現型への影響を検討した。またゼブラフィッシュを用いてヒトで見いだされた遺伝子変異を再現し、遺伝子型-表現型の関連を検討した。

肥大型心筋症発端者 488 例に対してサルコメア変異の検索を行った。*MYBPC3* V762D 創始者変異を 18 例に検出し、家系調査を行い計 33 例の保因者を見出した。うち 5 例は複数の遺伝子変異を有し、2 例は IVS21+1G>A 変異、1 例は R820Q 変異との複合ヘテロ接合体であり、残りの 2 例は心筋トロポニン T 遺伝子 F110I 変異を有する重複変異例であった。*MYBPC3* V762D 単独変異例は他の *MYBPC3* 変異例に比し、高齢発症であった。一方、*MYBPC3* 複合ヘテロ接合性変異例は若年発症、心筋の広範囲の線維化、拡張相への移行など重症の表現型を呈した。

次にゼブラフィッシュ胚に *MYBPC3* に対するアンチセンスモルフォリノをインジェクションし、内因性 *MYBPC3* のノックダウンを行った。同時にゼブラフィッシュ *MYBPC3* mRNA をインジェクションし、心臓表現型を解析した。野生型モデルは野生型 mRNA のみ、単独変異モデルは野生型 mRNA および A745D (V762D に相当) mRNA を、複合ヘテロ接合体モデルは A745D および R815Q (R820Q に相当) mRNA をインジェクションした。モルフォリノ単独群に比し、野生型モデル、単独変異モデル、複合ヘテロ接合体モデルでは有意に生存率が改善した。また、モルフォリノ単独群に比し、野生型モデルおよび単独変異モデルは心室径、心室内径短縮率、心房面積、心拍数に有意な変化を認めなかったが、複合ヘテロ接合体モデルでは有意に心室の拡大、心拍数の増加を認めた。

*MYBPC3* V762D 創始者変異は高齢発症で軽症の表現型を示すが、他の *MYBPC3* 変異と重複することで重症の臨床表現型を呈する可能性がある。

本研究は肥大型心筋症原因遺伝子の複数変異の臨床表現型への影響を解明した労作であり、学位に値すると高く評価された。