

学位授与番号	医博甲第1476号
学位授与年月日	平成13年3月31日
氏名	安田敏彦
学位論文題目	ジストロフィン遺伝子異常による拡張型心筋症の分子遺伝学的研究

論文審査委員	主査	教授	馬淵	宏
	副査	教授	小林	健一
		教授	中尾	眞二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy) のなかには伴性劣性遺伝形式を示す家族歴を有するものが存在し、X 連鎖性拡張型心筋症として注目されていたが、近年その原因がジストロフィン遺伝子異常と同定された。一方、ベッカー型筋ジストロフィー症では比較的高率に心筋障害が存在し、DCM 病態を呈することが明らかにされた。ベッカー型筋ジストロフィー症では骨格筋障害が軽微なために見逃され、原因不明の DCM と診断されている例も少なくないと推定されている。本研究の目的は、男性 DCM 症例におけるジストロフィン遺伝子変異の保有率を明らかにし、その臨床的特徴を検討することである。インフォームドコンセントが得られた男性 DCM 患者連続 50 症例を対象として、末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出した。Chamberlain と Beggs らの方法を用い、マルチプレックス PCR 法を用いてジストロフィン遺伝子異常を検索、同定した。全例に心エコー図検査を施行し、44 例 (88%) に冠動脈造影検査を施行して冠動脈疾患を除外した。結果：1) ジストロフィン遺伝子異常は 4 例 (8%) に認められ、エクソン 45 - 48 の欠失が 2 例、45 - 52、48 - 52 の欠失がそれぞれ 1 例であった。2) 遺伝子異常例においては、平均年齢 44 歳で、他の DCM 症例の平均 60 歳に比して若年であり、3 例 (75%) に DCM や若年での突然死の家族歴を有していた。3) いずれの症例も四肢筋力低下はなかったが、平均血清 CPK 値は 670IU/l で他の DCM 症例の平均 107IU/l に比し高値であった。4) ジストロフィン遺伝子異常例すべてで心臓刺激伝導障害を認めたが、心エコー図検査所見は他の DCM 症例と差異を認めなかった。5) ジストロフィン遺伝子異常症例においても孤発例や CPK 正常値例が存在した。これまで DCM 症例にジストロフィン異常は極めて稀であると考えられてきたが、本研究では連続 50 例中 4 症例 (8%) に本遺伝子異常を同定し得たことは新しい知見であり注目に値する。また、血清 CPK 正常例や孤発例においてもジストロフィン遺伝子異常が認められたことから、いかなる DCM 症例においても本遺伝子異常を否定できないことは興味深い結果である。今後、ジストロフィン遺伝子変異例に遺伝子治療など特異的な治療法が開発される可能性を考慮すると、DCM 症例において本遺伝子変異のスクリーニングが重要になると考えられ、本研究は循環器疾患研究領域においても大変意義深いものである。