

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 111 号 氏名 野村 章洋  
論文審査担当者 主査 田嶋 敦  
副査 竹村 博文  
山本 靖彦

### 学位請求論文

題名 全エクソームシークエンスと変異病原性子測ツールを用いた肥大型心筋症におけるミオシン必須軽鎖鎖原因遺伝子変異の同定  
掲載雑誌名 Journal of Cardiology, 第 67 巻第 2 号 133 頁~139 頁  
平成 28 年 2 月掲載

肥大型心筋症は、幼小児期より心臓突然死を発症しうる特発性心疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。これまで、サンガ法による原因遺伝子のエクソン領域における変異同定が主流であったが、この手法は煩雑かつ人的コストが高く、候補となる全てのエクソン領域を網羅的に解析することが困難であった。近年、次世代シークエンスの登場により、従来は煩雑であったゲノムシークエンスが、高精度、短時間、かつ比較的安価で行えるようになった。本研究では、従来の手法では原因変異が同定されなかった家族性肥大型心筋症家系を対象に、次世代シークエンスを用いた全エクソームシークエンスが原因遺伝子変異同定に有用であるかどうかを検討した。

これまで肥大型心筋症と診断された発端者および家族において、従来の手法で原因変異が同定されなかった大家系(family ID: HCM-F18; 肥大型心筋症患者 5 名、コントロール 2 名、合計 7 名)に対して、全エクソームシークエンスを行った。シークエンスにて同定された変異のうち、1) 東アジア人において頻度が 1% 未満、2) 蛋白切断型変異あるいはミスセンス変異、3) 肥大型心筋症の表現型に基づいた共分離(co-segregation)、がすべて確認されたのは 13 変異であった。これら 13 変異をさらに 3 つのフィルタリング手法([1]SNP データベース未登録、[2] *in silico* ダメージスコア(CADD) > 10、[3] 心筋に特異的に発現する遺伝子の変異)で絞り込むと、唯一ミオシン必須軽鎖鎖遺伝子(MYL3)の c.281G>A、p.R94H 変異のみが残り、HCM-F18 家系の肥大型心筋症原因変異と考えられた。さらに、金沢大学において肥大型心筋症として登録されている発端者 600 名をスクリーニングしたところ、血縁のない家族性肥大型心筋症家系(HCM-F189)も同一の変異を有し、co-segregation も確認された。これら 2 家系において、臨床情報が得られた MYL3 p.R94H 変異を有する家族性肥大型心筋症患者 8 名を対象に、その臨床的特徴を検討した。

本研究では、パイオインフオマティクス技術を駆使した変異フィルタリングを用いることにより、従来の手法では原因変異が同定されなかった家族性肥大型心筋症家系において候補変異を絞り込み、最終的に MYL3 p.R94H 変異を同定可能であった。今回の研究で有用性が明らかとなった変異フィルタリング手法は他のメンデル型遺伝病の原因遺伝子変異同定に対しても応用可能であるため、本成果は家族性肥大型心筋症のみならず、広く遺伝性疾患の病態解明に寄与することが期待される。以上より、本研究は、本学の学位授与に値すると評価された。