

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

本研究班が解析対象とする心筋症は遺伝子変異が主たる要因であると考えられているが、本邦における遺伝子変異の実態や変異遺伝子と臨床的表現型の関係性が明らかでない。本研究は、既知遺伝子の包括的ゲノム解析により上記を明らかにするとともに、既知遺伝子に変異を認めない患者の解析を通して新規の心筋症原因遺伝子を同定することを目的としたものである。

B. 研究方法

心筋症に関連する95遺伝子の全エクソン領域をカバーする包括的ゲノム解析を500以上の心筋症患者（肥大型心筋症[HCM]、拡張型心筋症[DCM]を含む）に対して実施した。

（倫理面への配慮）

研究参加者に対しては文書による同意説明を行った。個人情報保護のため、遺伝子解析は匿名化の後に行った。

C. 研究結果

全体として42.1%の患者に既知遺伝子の既知変異を同定し、16.5%の患者に既知遺伝子の新規変異を同定した。41.4%の患者には心筋症原因遺伝子には変異を認めなかった。HCMはMYH7遺伝子（23%）・MYBPC3遺伝子（21%）の変異、DCMはTTN遺伝子（16%）・LMNA遺伝子（11%）の変異がその大半を占めることが明らかとなった。中でもDCMにおいては、TTN変異と比較してLMNA変異は致死的不整脈・心臓移植・死亡などのイベント発生頻度が有意に高いことがわかった。

さらに既知遺伝子に変異を認めない2家系に全エクソーム解析を実施することにより、新規の原因遺伝子MYLK3を同定した（1家系はキナーゼドメインのフレームシフト変異、もう1家系はリードスルー変異）。この遺伝子変異はMYLK3遺伝子がコードするcMLCK（心筋ミオシン軽鎖キナーゼ）タンパクの不安定化、MYL2（ミオシン軽鎖2）タンパクリン酸化の減弱を誘導するものである。心不全においてMYL2リン酸化が生じることが知られているため、MYL2リン酸化を制御する分子としてMYLK3遺伝子をヒトにおいて同定した。

D. 考察

TTN変異と比較してLMNA変異を有する患者が予後不良であるのは、TTN変異患者では生じやすい

心筋リバースリモデリングが、LMNA変異患者では生じにくいためであると考えられた。また、MYL2リン酸化を制御する分子としてMYLK3遺伝子をヒトにおいて同定したことは、心筋症の原因遺伝子としてのみならず心不全の治療標的として極めて価値が高いと考えられた。

E. 結論

DCMにおいては、TTN変異と比較してLMNA変異は致死的不整脈・心臓移植・死亡などのイベント発生頻度が有意に高い。

F. 健康危険情報

なし。

G. 学会発表

1. 論文発表

・ Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. *Sci Rep.* 2018 Jan 31;8(1):1998.

・ Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy. Tobita T, Nomura S, Morita H, Ko T, Fujita T, Toko H, Uto K, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. *Sci Rep.* 2017 Dec 13;7(1):17495.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

・ Heart Cell Atlas for dissecting Physiology and Pathology of the Heart, 口頭, 野村征太郎, 日本循環器学会基礎研究フォーラム, 2018/1/7, 国内。

・ 代表理事講演, 口頭, 小室一成, 日本循環器学会学術集会, 2018/3/24, 国内。

・ Development of a Novel Method to Analyze Molecular Pathogenesis for Each Patient, 口頭, 野村征太郎, 日本循環器学会学術集会, 2018/3/24, 国内。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし