

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括分担研究報告書

研究分担者 藤野 陽（金沢大学医薬保健研究域医学系・准教授）

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

心臓特異的ミオシン軽鎖リン酸化酵素(cardiac myosin light chain kinase: cMLCK)は、MYLK3 遺伝子によりコードされる。cMLCKは、ヒト心不全心筋検体を用いた網羅的遺伝子発現解析(マイクロアレイ解析)において、心不全重症度に比例して発現が上昇する遺伝子として同定された。本研究では、左室の収縮障害と内腔拡大を示し心不全を発症する拡張型心筋症(dilated cardiomyopathy:DCM)患者において、MYLK3遺伝子変異が検出される否か、さらに、検出された変異によって起こされる心筋の機能的変化を検討することを目的とした。

B. 研究方法

149例のDCM患者(男性:109例、女性:40例)において、MYLK3遺伝子変異の有無を解析した。遺伝子解析の手法としては、直接シーケンス法を施行した。検出された遺伝子変異については、200例の正常対照群において変異が認められないことを確認した。変異が検出された発端者については全エクソームシーケンス法も施行し、MYLK3遺伝子変異の他には、DCMの病因となる遺伝子変異を認めないことを確認した。引き続き、検出された変異に伴う機能解析を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会において、承認された。全ての対象者に対して文書を用いて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

149例の内訳としては、16例は家族性のDCM、133例は孤発性のDCMであった。原因遺伝子解析の結果、男性1例において、MYLK3遺伝子上の exon9、splicing acceptor部位に、一塩基変異(c. 1915 -1 g > t)を検出した。同変異が出現した結果、MYLK3のmRNAアミノ酸読取り枠にずれを生じ(out of frame)、mRNA A上 にストップコドンが出現した。これによりMYLK3アミノ酸合成が翻訳の途中で停止し、酵素活性部位が途中から欠損した MYLK3が合成されると判明した(truncation mutation)。機能解析の結果、同変異に

よって、cMLCKのリン酸化活性が完全に喪失していることが解明された。しかしながら、野生型cMLCKのリン酸化活性には、影響は認められなかった。

D. 考察

以上の結果から、検出されたMYLK3遺伝子の変異によるDCM発症の機序として、ハプロ不全が考えられた。

E. 結論

DCM患者において遺伝子解析を施行した結果、MYLK3遺伝子変異が検出された。機能解析の結果、MYLK3遺伝子変異によるDCM発症機序が解明された。本知見は、今後のDCM、および心不全治療薬開発研究の一助となることが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Hodatsu A, Fujino N, Uyama Y, Tsukamoto O, Imai-Okazaki A, Yamazaki S, Seguchi O, Konno T, Hayashi K, Kawashiri MA, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S, Yamagishi M. Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2019; 6: 406-415.

2. 学会発表(発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし