



Frequency and clinical characteristics of dilated cardiomyopathy caused by desmin gene mutation in a Japanese population

宮本, 宣友

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2691

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002691>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 85 】

氏 名 ・(本 籍) 宮本 宣友 (香川県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1480号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成15年3月31日

【 学位論文題目 】

Frequency and clinical characteristics of dilated cardiomyopathy caused
by desmin gene mutation in a Japanese population
(日本人拡張型心筋症患者におけるデスミン遺伝子変異の頻度と
臨床的特徴)

審 査 委 員

主 査 教 授 横山 光宏

 教 授 松尾 雅文

 教 授 大北 裕

【緒言】

拡張型心筋症 (DCM) は心室腔拡大および収縮力低下を主徴とする心不全の主要な原因疾患であり、患者の約 20～30% が家族歴を有することから、その原因として遺伝異常の関与が従来より示唆されていた。最近になりジストロフィンやアクチンといった細胞骨格蛋白の遺伝子変異が DCM の原因となることが明らかにされてきた。しかし、我々の以前の検討では、それらが DCM の原因に占める割合は低いと考えられ、他の遺伝子異常が DCM の病因としてより多くの部分を占めている可能性がある。

デスミンは中間径フィラメントを構成する細胞骨格蛋白で、骨格筋および心筋の Z 帯および介在板に分布し、サルコメアの構造維持や収縮力伝達に働いていると考えられている。動物モデルにおいては、デスミンを欠失させると骨格筋ミオパチーおよび DCM 様の表現型を示し、ヒトにおいてもいくつかのデスミン遺伝子変異が骨格筋ミオパチーや DCM の原因となることが示されている。報告されている 9 つの遺伝子変異のうち rod domain にある 8 変異は骨格筋ミオパチーを示すのに対し、tail にある 1 つの変異 (C1353G, Ile451Met) は骨格筋ミオパチーを伴わない DCM と関連することが最近になり報告された。この tail 領域を積極的に解析することは DCM の病因、病態を理解する上で重要と考えられる。そこで以下の検討を行った。

【目的】

日本人 DCM 患者におけるデスミン遺伝子変異の頻度を明らかにするとともに同変異を有する患者の臨床的特徴を検討すること。

【対象】

1995 年 6 月から 1999 年 2 月にかけて神戸大学医学部附属病院および兵庫県立姫路循環器病センターに入院し、DCM と診断された孤発例 217 例と家族例 48 例より成る、265 例 (男性 207 例・女性 58 例) が対象で、全例で心エコー検査を行い、176 名においては心臓カテーテル検査および心筋生検を施行した。また、問診、診察、血液検査、心電図および胸部 X 線写真により健常と確認された対照 259 名より DNA 解析用検体を採取し解析した。なお、DNA 解析用検体採取、解析に関しては、インフォームド・コンセントを得た上で施行した。

【方法】

1. 遺伝子解析

DCM 患者および健常人の全血より抽出した genomic DNA を用いて、以前報告されたデスミン遺伝子変異 (Ile451Met) を含む exon 8 およびその前後の領域を PCR 法で増幅し SSCP 法でスクリーニングを行って異常な泳動パターンを示したものについてシークエンス法で塩基配列を決定した。

2. 患者背景

DCM 患者の診断年齢、性別、家族歴、骨格筋障害の有無、心エコーおよび心臓カテーテル検査所見をデスミン遺伝子変異を有する群、孤発 DCM 群、家族歴を有する DCM 群に分け、比較検討した。

3. 組織学的解析

遺伝子変異を有した 1 症例の右室心筋生検標本を hematoxylin-eosin 染色、Elastica-Masson 染色および抗デスミン抗体を用いた免疫染色を行い観察した。

【結果】

1. DCM 患者におけるデスミン遺伝子変異の頻度

SSCP 法において 265 例中 3 例で異常な泳動パターンを示し、いずれもシークエンス法で正常配列と変異 (C1353G, Ile451Met) のヘテロ接合体と確認された。一方、企業健診にて健常と判定された 259 名では、同変異は検出されなかった。

2. デスミン遺伝子変異を有する患者の臨床的特徴

変異を有する 3 例はいずれも男性で、診断時年齢は孤発 DCM 患者群 (平均 55.6 ± 12.6 歳) に比して低い傾向にあった。また、身体所見上、骨格筋の異常所見は認めず、血清クレアチンキナーゼ値も正常で、筋電図も筋原性パターンを示さなかった。3 例中 1 例で血縁者の遺伝子解析を行い、de novo 変異であることが示された。他の 2 例は同意が得られず血縁者の遺伝子解析は行われなかったが、問診上は明らかな家族歴は有さなかった。心エコーおよび左室造影検査では、孤発 DCM 患者群、家族歴を有する DCM 患者群に比して収縮能が低かった。心エコーでの心機能の経年変化の検討では、ほぼ同様の治療を行ったが一定の経過を示さなかった。

3. 右室心筋生検標本の組織学的検討

変異を有する 3 例の右室心筋生検標本は、通常の染色では軽度の間質線維化や細胞肥大といった非特異的な所見を示すのみであったが、うち 1 例で施行した抗デスミン抗体を用いた免疫染色では、デスミン遺伝子変異に伴うミオパチーに特徴的な desmin-positive deposit を認めた。

【考察】

今回の我々の検討では、DCM の病因と報告されたデスミン遺伝子変異 Ile451Met は日本人 DCM 患者 265 例中 3 例 (1.1%) のみに認められた。ヨーロッパの最近の報告でも、DCM の 41 家系の発端者および 22 例の孤発患者中、デスミン遺伝子変異を有する症例はなく、DCM の病因としてデスミン遺伝子変異は稀と考えられる。

desmin-related myopathy は、筋細胞内に desmin-reactive deposit の集積を特徴とする家族性の骨格筋異常で、伝導障害や心筋症といった心合併症を高頻度に伴う。これらの一部はデスミン遺伝子変異を原因とし、最近 8 つの rod domain の変異と 1 つの C 末端の変

異が同定された。rod domain の変異はいずれも骨格筋障害を伴っていたのに対し、C 末端の変異は必ずしも伴っていなかった。

Li らはデスミン遺伝子 C 末端の変異 (Ile451Met) が明らかな骨格筋障害を伴わない家族性 DCM の原因となった 1 家系を報告した。同家系の 2 人の発症患者はいずれも男性で、変異を有する 2 人の女性は骨格筋および心筋いずれにも障害を示さなかった。一方、Dalakas らは同変異により女性例のみ心筋症を伴わない骨格筋ミオパチーを発症した家系を報告している。これらの 2 つの報告と今回の我々の検討から、同変異で骨格筋ミオパチーと心筋症のいずれの表現型をとるかは性別と関連している可能性があると考えられる。心筋症以外の心合併症として伝導障害があり、rod domain の 7 変異では伝導障害を認める。しかし、Li らの報告同様、Ile451Met による今回の 3 例は伝導障害を伴っていなかった。

家族歴を有する DCM 患者と孤発 DCM 患者の臨床的特徴を比較した検討がいくつかある。結果は必ずしも一致していないが、家族例では、孤発例に比して診断時年齢が低い、左室駆出率が高い、心電図上、ST-T 異常と房室伝導障害の頻度が高いといったことが示唆されている。我々の検討において、デスミン遺伝子変異をもつ 3 例は、孤発例と比較すると、診断時年齢が低く、左室収縮能が低かった。また、心電図では 3 例中 2 例で陰性 T 波を認めたが、房室伝導障害は認めなかった。家族例との比較においても、デスミン遺伝子変異をもつ 3 例は、より左室収縮能が低かった。したがって、病因として遺伝異常がより重要な部分を占めていると考えられる家族性 DCM の中でも、デスミン遺伝子変異による DCM 患者群は、より心機能障害の重いものとして区別されうると考えられる。また、今回の 3 例のように孤発例で心機能障害の重い症例の中にデスミン遺伝子の de novo 変異によるものが含まれている可能性がある。診断時年齢に関しては、家族例と比較して一定の傾向は見られなかった。

本検討には、2 つの limitation がある。一つは exon 8 のみの検討であることで、他の部位に DCM の病因となる他の遺伝子変異をもつ患者が含まれている可能性は否定し得ない。もう一つは、3 例中 2 例で家族の解析を行っていないことで、de novo 変異であるかは不明である。当然ながら、3 例のみからこのデスミン遺伝子変異を原因とする DCM の臨床的特徴を決定づけることは不可能である。今後さらなる症例の蓄積を通して詳細な検討を行う必要がある。

【まとめ】

日本人 DCM 患者の病因に占めるデスミン遺伝子変異 (Ile451Met) の頻度は非常に低かった。同変異を有する患者は孤発 DCM 患者群に比して診断時年齢はより低く、心機能障害の程度がより強かった。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 1481 号	氏名	宮本 宣友
論文題目	Frequency and clinical characteristics of dilated cardiomyopathy caused by desmin gene mutation in a Japanese population 日本人拡張型心筋症患者におけるデスミン遺伝子変異の頻度と臨床的特徴		
審査委員	主 査 横山 光宏 副 査 松尾 雅文 副 査 大比 裕子		
審査終了日	平成 15 年 1 月 29 日		

(要旨は 1, 000 字～2, 000 字程度)

拡張型心筋症 (DCM) は心室腔拡大および収縮力低下を主徴とする心不全の主要な原因疾患であり、患者の約 20~30% が家族歴を有することから、その原因として遺伝異常の関与が従来より示唆されていた。最近になりジストロフィンやアクチンといった細胞骨格蛋白の遺伝子変異が DCM の原因となることが明らかにされてきた。

デスミンは中間径フィラメントを構成する細胞骨格蛋白で、骨格筋および心筋の Z 帯および介在板に分布し、サルコメアの構造維持や収縮力伝達に働いていると考えられている。動物モデルにおいては、デスミンを欠失させると骨格筋ミオパチーおよび DCM 様の表現型を示し、ヒトにおいてもいくつかのデスミン遺伝子変異が骨格筋ミオパチーや DCM の原因となることが示されている。報告されている 9 つの遺伝子変異のうち rod domain にある 8 変異は骨格筋ミオパチーを示すのに対し、tail にある 1 つの変異 (C1353G, Ile451Met) は骨格筋ミオパチーを伴わない DCM と関連することが最近になり報告された。この tail 領域を積極的に解析することは DCM の病因、病態を理解する上で重要と考えられる。

日本人 DCM 患者におけるデスミン遺伝子変異の頻度を明らかにするとともに同変異を有する患者の臨床的特徴の検討を行った。

1995 年 6 月から 1999 年 2 月にかけて神戸大学医学部附属病院および兵庫県立姫路循環器病センターに入院し、DCM と診断された孤発例 217 例と家族例 48 例より成る 265 例 (男性 207 例・女性 58 例) が対象で、全例で心エコー検査を行い、176 名においては心臓カテーテル検査および心筋生検を施行した。また、問診、診察、血液検査、心電図および胸部 X 線写真により健常と確認された対照 259 名より DNA 解析用検体を採取し解析した。なお、DNA 解析用検体採取、解析に関しては、インフォームド・コンセントを得た上で施行した。

DCM 患者および健常人の全血より抽出した genomic DNA を用いて、デスミン遺伝子変異 (Ile451Met) を含む exon 8 およびその前後の領域を PCR 法で増幅し SSCP 法でスクリーニングを行って異常な泳動パターンを示したものについてシーケンス法で塩基配列を決定した。

DCM 患者の診断年齢、性別、家族歴、骨格筋障害の有無、心エコーおよび心臓カテーテル検査所見をデスミン遺伝子変異を有する群、孤発 DCM 群、家族歴を有する DCM 群に分け、比較検討した。

遺伝子変異を有した 1 症例の右室心筋生検標本を hematoxylin-eosin 染色、Elastica-Masson 染色および抗デスミン抗体を用いた免疫染色を行い観察した。以下の結果を得た。

1. SSCP 法において 265 例中 3 例で異常な泳動パターンを示し、いずれもシーケンス法で正常配列と変異 (C1353G, Ile451Met) のヘテロ接合体と確認された。一方、健常と判定された 259 名では、同変異は検出されなかった。
2. 変異を有する 3 例はいずれも男性で、診断時年齢 (平均年齢 48.3 歳) は孤発 DCM 患者群 (平均 55.6 歳) に比して低い傾向にあった。また、身体所見上、骨格筋の異常所見は認めず、血清クレアチンキナーゼ値も正常で、筋電図も筋原性パターンを示さなかった。3 例中 1 例で血縁者の遺伝子解析を行い、de novo 変異であることが示された。心エコーおよび左室造影検査では、孤発 DCM 患者群、家族歴を有する DCM 患者群に比して収縮能が低かった。心エコーでの心機能の経年変化の検討では、ほぼ同様の治療を行ったが一定の経過を示さなかった。
3. 変異を有する 3 例の右室心筋生検標本は、通常の染色では軽度の間質線維化や細胞肥大といった非特異的な所見を示すのみであったが、うち 1 例で施行した抗デスミン抗体を用いた免疫染色で、デスミン遺伝子変異に伴うミオパチーに特徴的な desmin-positive deposit を認めた。

本検討には、2 つの limitation がある。一つは exon 8 のみの検討であることで、他の部位に DCM の病因となる他の遺伝子変異をもつ患者が含まれている可能性は否定し得ない。もう一つは、3 例中 2 例で家族の解析を行えていないことで、de novo 変異であるかは不明である。当然ながら、3 例のみからこのデスミン遺伝子変異を原因とする DCM の臨床的特徴を決定づけることは不可能である。今後さらなる症例の蓄積を通して詳細な検討を行う必要がある。

本研究は拡張型心筋症の原因遺伝子としてのデスミンの遺伝子変異の頻度と臨床像の特徴について研究したものであるが、日本人 DCM 患者の病因に占めるデスミン遺伝子変異 (Ile451Met) の頻度は 1.1% と非常に低かった。同変異を有する患者は孤発 DCM 患者群に比して診断時年齢はより低く、心機能障害の程度がより強かった。従来ほとんど行われなかった DCM 患者の病因としてのデスミン遺伝子変異について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。