

2015. 10

特集号



(題字：脇口宏学長)

国立大学法人  
高知大学学報

高知大学学位授与記録第七十五号

総務課広報戦略室発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第14条に基づきその論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

\*\*\*\*\*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*\*\*\*\*

# 高知大学学報

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

## 目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲総医博第35号	戸高 寛	Overexpression of NF90-NF45 represses myogenic microRNA biogenesis, resulting in development of skeletal muscle atrophy and centronuclear muscle fibers (NF90-NF45の過剰発現は筋分化 microRNA 生合成を負に制御し、骨格筋の委縮及び中心核を伴う筋繊維の発生を引き起こす)	1
甲総医博第36号	都築 明	Evaluation of Changes in Tumor Shadows and Microcalcifications on Mammography Following KORTUC II, a New Radiosensitization Treatment without any Surgical Procedure for Elderly Patients with Stage I and II Breast Cancer (Stage IとIIの高齢者乳癌に対する外科処置を伴わない新しい増感放射線療法, KORTUCII後のマンモグラフィにおける腫瘍影と微小石灰化の変化の評価)	5

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
乙総医博第33号	寺内 靖順	<p>Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations</p> <p>(心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子変異による肥大型心筋症の性別による臨床的特徴の検討)</p>	10

氏名(本籍)	戸高 寛 (宮崎県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第35号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成27年7月21日
学位論文題目	Overexpression of NF90-NF45 represses myogenic microRNA biogenesis, resulting in development of skeletal muscle atrophy and centronuclear muscle fibers (NF90-NF45の過剰発現は筋分化 microRNA 生合成を負に制御し、骨格筋の委縮及び中心核を伴う筋繊維の発生を引き起こす)
発表誌名	Molecular and Cellular Biology, 35(13), 2295-2308. July, 2015

審査委員	主査	教授	本家	孝一
	副査	教授	椛	秀人
	副査	教授	麻生	悌二郎

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名

戸高 寛

## 論文題目

Overexpression of NF90-NF45 represses myogenic microRNA biogenesis, resulting in development of skeletal muscle atrophy and centronuclear muscle fibers




(NF90-NF45 の過剰発現は筋分化 microRNA 生合成を負に制御し、骨格筋の委縮及び中心核を伴う筋繊維の発生を引き起こす)

### (論文要旨)

MicroRNA (miRNA)は、機能性の小分子 non-coding RNA で、標的となる mRNA の 3'非翻訳領域に結合して翻訳抑制に働く。この機能を通じて miRNA は、個体の発生・分化、アポトーシス等を制御することが知られている。そのため、miRNA の異常な発現変動は疾患の発症及び増悪化につながる事が明らかになっている。これまでに我々は、二本鎖 RNA 結合タンパク質 Nuclear Factor 90 (NF90)が、結合パートナーである NF45 と複合体を形成(NF90-NF45)し、miRNA 生合成を負に制御することを培養細胞レベルで示してきた。一方で、NF90-NF45 もしくは NF90 は、疾患のひとつであるがん(肝細胞がん、肺がん、乳がん等)において発現が顕著に上昇することが明らかとなっている。これらのがんでは、多数の miRNA の発現が減少していることが知られている。従って我々は、NF90-NF45 の発現増加は miRNA 産生制御を介してがんを含む様々な疾患発症に寄与すると予測し、この関連性を明らかにするため解析を進めている。その一環として、NF90-NF45 を過剰発現させた遺伝子改変(Transgenic: Tg)マウスを作出し、表現型解析を行った。その結果、NF90-NF45 Tg マウスは野生型マウスと比べ体重及び骨格筋量の減少が観察された。また組織学的解析より、野生型マウスと比較し NF90-NF45 Tg マウスの骨格筋の筋繊維が小さいことが明らかとなった。さらに、野生型マウス骨格筋の筋繊維は核が辺縁に存在するのに対し、NF90-NF45 Tg マウス骨格筋の多くの筋繊維は核が中心に存在すること(中心核)を見出した。以上の結果より、NF90-NF45 Tg マウスの骨格筋は中心核を伴う筋委縮を発症することが明らかとなった。また、上記の現象の詳細な分子メカニズムを解明するために NF90-NF45 Tg マウスの骨格筋における miRNA の網羅的な発現プロファイリングを行った。その結果、NF90-NF45 Tg マウス骨格筋において miR-133 を含む複数の筋分化関連 miRNA の産生が減少することが明らかとなった。加えて、この miRNA 産生の減少は、NF90-NF45 が miRNA の前駆体に結合し、miRNA の生合成を負に制御することに起因することを見出した。一方これまでに他の研究グループより、miR-133 は先天性ミオパチーや中心核病の原因遺伝子である Dynamin2 (Dnm2)を標的とし、Dnm2 の発現増加は中心核を伴う筋委縮を発症することが報告されている。そこで我々は、NF90-NF45 Tg マウスにおける Dnm2 の発現解析を行ったところ、NF90-NF45 Tg マウスの骨格筋において Dnm2 の発現が上昇していることを見出した。以上の結果より、NF90-NF45 の過剰発現は miR-133 生合成の抑制を介し、Dnm2 発現を増加させることで中心核を伴う筋委縮の発症に繋がるものと考えられた。

今回の研究成果より、新たに先天性ミオパチーや中心核病等の筋疾患の発症に RNA 結合タンパク質が関与する可能性が示唆され、この疾患の新規治療法の開発に有益な情報となりうると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

	氏名	戸高 寛
審査委員	主査氏名	本家 孝一 
	副査氏名	梶 秀人 
	副査氏名	麻生 悌二郎 印 

題目 Overexpression of NF90-NF45 represses myogenic microRNA biogenesis, resulting in development of skeletal muscle atrophy and centronuclear muscle fibers  
 (NF90-NF45の過剰発現は筋分化 microRNA 生合成を負に制御し、骨格筋の委縮及び中心核を伴う筋繊維の発生を引き起こす)

著者 Hiroshi Todaka, Takuma Higuchi, Ken-ichi Yagyū, Yasunori Sugiyama, Fumika Yamaguchi, Keiko Morisawa, Masafumi Ono, Atsuki Fukushima, Masayuki Tsuda, Taketoshi Taniguchi, Shuji Sakamoto

発表誌名、巻(号)、ページ( ~ )、年 月

Molecular and Cellular Biology, 35(13), 2295-2308. July, 2015

### 要 旨

#### 【背景・目的】

MicroRNA (miRNA)は、21~25ヌクレオチドから成る noncoding RNA で、標的 mRNA の3'非翻訳領域に結合して mRNA の分解あるいは翻訳の抑制に働く。miRNA は、個体の発生・分化、アポトーシス等を制御することが知られている。そのため、miRNA の発現異常はさまざまな疾患の発症や増悪につながる事が知られている。申請者らは、これまで、二本鎖 RNA 結合タンパク質 Nuclear Factor 90 (NF90) が、NF45 と複合体 (NF90-NF45) を形成し、miRNA の生合成を負に制御することを培養細胞レベルで示してきた。本論文では、in vivo における NF90-NF45 複合体の機能を明らかにするために、NF90 と NF45 の両方を過剰に発現させたダブルトランスジェニック (Tg) マウスを作出し、表現型の異常を調べ、その発症メカニズムを明らかにすることを目的とした。

#### 【結果・考察】

NF90-NF45 dbTg マウスは、野生型マウスと比べ体重及び骨格筋量の減少が観察された。また組織学的解析より、野生型マウスと比較し NF90-NF45 dbTg マウスの骨格筋の筋繊維が細いことがわかった。さらに、野生型マウス骨格筋の筋繊維は核が辺縁に存在するのに対し、NF90-NF45 dbTg マウス骨格筋の多くの筋繊維は核が中心に存在することを見出した。以上の結果より、NF90-NF45 dbTg マウスの骨格筋は中心核を伴う筋萎縮を発症することが明らかとなった。

この異常表現型の発症メカニズムを解明するために、NF90-NF45 dbTg マウスの骨格筋における miRNA の網羅的な発現プロファイリングを行った。その結果、NF90-NF45 dbTg マウス骨格筋において miR-133 を含む複数の筋分化関連 miRNA の量が減少していた。NF90-NF45 複合体は、miR-133 の初期転写物に結合して、Drosha と DGCR8 によるプロセッシングを阻害することにより、miR-133 への成熟化を抑制した。miR-133 は、中心核ミオパチーの原因遺伝子である Dynamin2 (Dnm2) を標的とし、Dnm2 の発現増加は中心核を伴う筋萎縮を惹起することが知られている。そこで申請者は、NF90-NF45 dbTg マウス骨格筋における Dnm2 の発現量を調べたところ、mRNA レベルでは増えていなかったが、タンパクレベルで増加していることを見出した。

以上の結果を総合すると、NF90 と NF45 の同時過剰発現は、miR-133 の生成を抑制して、その標的である Dnm2 の発現を増加させることで中心核を伴う筋萎縮を惹起すると考えられた。

本論文は、中心核ミオパチー等の筋疾患の発症や骨格筋の分化に RNA 結合タンパク質の NF90-NF45 複合体が関与する可能性を示し、ミオパチーの治療法開発のための基盤的知見を与えた。よって、本論文は、本学の学位に値すると判断した。

氏名(本籍)	都築 明 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第36号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成27年9月8日
学位論文題目	Evaluation of Changes in Tumor Shadows and Microcalcifications on Mammography Following KORTUC II, a New Radiosensitization Treatment without any Surgical Procedure for Elderly Patients with Stage I and II Breast Cancer (Stage IとIIの高齢者乳癌に対する外科処置を伴わない新しい増感放射線療法, KORTUCII後のマンモグラフィーにおける腫瘍影と微小石灰化の変化の評価)
発表誌名	Cancers, 3, 3496~3505 2011年9月

<b>審査委員</b>	主査	教授	宇高	恵子
	副査	教授	花崎	和弘
	副査	教授	前田	長正

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨



# 学位論文要旨

氏名 都築 明

## 論文題名

Evaluation of Changes in Tumor Shadows and Microcalcifications on Mammography Following KORTUC II, a New Radiosensitization Treatment without any Surgical Procedure for Elderly Patients with Stage I and II Breast Cancer  
Stage I と II の高齢者乳癌に対する外科処置を伴わない新しい増感放射線療法、KORTUCII 後のマンモグラフィーにおける腫瘤影と微小石灰化の変化の評価

## (論文要旨)

### 背景

近年、乳癌の局所治療において永続的な治療は広範囲切除術に匹敵すると考えられていることから乳癌治療は低侵襲性になることが予想される。

従って、我々は初期の乳癌治療で増感放射線療法 Kochi Oxydol-Radiation Therapy for Unresectable Carcinomas, Type II (KORTUC II)を用いた非手術の治療を行った。

KORTUC II の使用は、低線エネルギー付与 (LET) である放射線抵抗性腫瘍を放射線感受性腫瘍に変換することができる。これは、すでに強い放射線増感剤である過酸化水素を用いた我々の実験と臨床研究の両方で実証されている。

この研究の目的は高齢者乳癌患者に対して我々が新しく開発した増感放射線療法(KORTUC II)後のマンモグラフィーで腫瘤影、石灰化の変化を調べることであった。またマンモグラフィー (以下、MMG) が、KORTUC II の治療効果の評価に有用であるかを検討した。

さらに、形態診断としての MMG に加え、代謝、機能診断である PET-CT で転移・局所再発を調べた。

### 方法

高齢者乳癌患者において遠隔転移が無いと臨床診断された症例を KORTUC II 試験に登録した。

この研究において、患者らにインフォームドコンセントを事前に行い承認を得た。

この研究では高齢または重篤な併用疾患による全身麻酔が禁忌、または外科手術拒否の患者らを対象とした。

マルチリーフコリメータを装備した EXL-20TP 直線加速器を用いて 4MV の X 線で照射する放射線治療を行った。放射線治療は Field-in-Field を用いた接線照射で行い、1 回線量 2.75Gy、総線量 44Gy、週 5 回で行った。追加照射は患者個々に適したエネルギーの電子線を使用し、4MV の X 線を用いた放射線治療スケジュールの最後の週に 3 回、9Gy の線量を照射した。

新しい増感剤は6回目の放射線治療の直前から週2回、腫瘍局所に超音波ガイド下に注入した。  
薬剤注射は、少量の1%リドカイン塩酸塩を注射部位の疼痛緩和のために使用した。

薬剤は0.5%の過酸化水素と0.83%のヒアルロン酸ナトリウムで構成されている。これは安全に注入  
することができ腫瘍内注入後から24時間以上の期間、腫瘍組織内の酸素濃度を効果的に保つことが  
できる。

我々はヒアルロン酸ナトリウム濃度1%w/vを用いたヒアルロン酸製剤の入ったシリンジ(2.5ml)  
を使用した。

当院の薬剤部において無菌で細分されたバイアル中の過酸化水素の3%w/v溶液0.5 mLを使用直  
前に加えて、放射線増感剤を十分に混合した。

ホルモン状態を治療前に針生検により得られた試料で調べた。

KORTUC II後の5年間、エストロゲン受容体陽性腫瘍を有する患者らにアロマターゼ阻害剤を使  
用するホルモン療法を行った。MMGは経過観察の期間中に1年に約2回の撮影を行った。

KORTUC IIの治療効果は、KORTUC II前後のMMGをモニター(3M pixel)上で腫瘍影のサイ  
ズや微小石灰化の変化を評価した。

MMG上での腫瘍濃度の変化を画像解析ソフトimage-J(National Institutes of Health, Bethesda,  
Maryland, USA)を使用して解析した。

PET-CTは遠隔転移や局所再発を調べるために経過観察の期間、1年に1回の検査をした。

## 結果

10人の全ての患者において、KORTUC II後の数ヵ月でMMG上の腫瘍影は完全に消失した。また  
附属している微小石灰化も消失または数が顕著に減少した。

腫瘍影の消失はKORTUC II後のMMG上の腫瘍濃度のプロファイルカーブにより確認された。こ  
れは腫瘍濃度のプロファイルカーブが低下し、周辺乳腺組織濃度に近づいたためである。

これらの10人の患者は、2010年9月末で平均の経過観察期間が約27ヵ月になり、その間PET-CT  
上で局所再発や遠隔転移のどちらも確認されなかった。

## 結論

我々はKORTUC IIを使用した乳房温存療法に続きアロマターゼ阻害剤の使用は外科手術を避けられ  
る点において、高齢者乳癌のための有望な治療法であると結論付けている。

さらに、MMGはKORTUC IIの効果の評価に有用であると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

	氏名	都築明
審査委員	主査氏名	宇高 恵子 印
	副査氏名	花崎 和弘 印
	副査氏名	前田 長正 印

題 目 Evaluation of Changes in Tumor Shadows and Microcalcifications on Mammography Following KORTUC II, a New Radiosensitization Treatment without any Surgical Procedure for Elderly Patients with Stage I and II Breast Cancer

(Stage IとIIの高齢者乳癌に対する外科処置を伴わない新しい増感放射線療法, KORTUCII後のマンモグラフィーにおける腫瘤影と微小石灰化の変化の評価)

著 者 Akira Tsuzuki, Yasuhiro Ogawa, Kei Kubota, Shiho Tokuhiko, Ryo Akima, Shin Yaogawa, Kenji Itoh, Yoko Yamada, Toshikazu Sasaki, Masahide Onogawa, Tomoaki Yamanishi, Shinji Kariya, Munenobu Nogami, Akihito Nishioka, Mitsuhiko Miyamura

発表誌名、巻(号)、ページ( ~ )、年 月  
Cancers, 3, 3496~3505 2011年9月

### 要 旨

都築明氏の学位審査は、平成27年8月27日17時30分より約1時間にわたり行った。

まず、公開で研究内容の発表を行った。

【目的】高知大学で開発された、KORTUC II 増感放射線治療による乳がんの保存治療の治療効果を mammography (MMG)にて評価する方法の開発を試みた。KORTUC II 増感放射線治療は、過酸化水素を作用薬とする増感剤を腫瘍内注射し、腫瘍組織において放射線の間接効果を打ち消す peroxidase の不活化を行ったのち X線照射による放射線治療を行う方法である。

【材料と方法】放射線治療効果を増強する遠隔転移のない、高齢、あるいは手術適応がないか手術を拒否した乳がん患者を KORTUC II に登録した。4MV の X線による Field-in Field による接線照射を、1回線量 2.75Gy、総線量 44Gy 行った。増感剤の腫瘍内注入は、2週目から週2回、エコーガイド化に行った。治療効果の追跡は MMG により行い、PET-

CT および MRI 画像も参考にした。長期的・全身的な再発のモニターは、PET-CT で行った。

治療効果の観察は、MMG 上で腫瘍組織を貫く線を引き、この線上における腫瘍組織および健常部乳腺組織の pixel 数をグラフ化して経時変化を追った。観察項目は、腫瘍影のサイズと微小石灰化の程度と数とした。解析は、腫瘍影の濃淡を示すプロフィールカーブの変化を NIH の image-J を用いて定量評価した。

【結果】治療した 10 人の患者のすべてにおいて、数か月後までに、MMG 上の腫瘍影は完全に消失した。また、随伴する微小石灰下も消失または、数が顕著に減少した。平均観察期間が 27 か月となる 2010 年 9 月末では、PET-CT にて局所再発、遠隔転移ともに観察されなかった。

【考察】手術適応がないか、手術を拒否した高齢乳がん患者に対して増感放射線治療を行い、標準治療同様、術後アロマターゼ阻害剤治療を行う治療法は、腫瘍縮小効果、再発率ともに良好な治療効果が観察され、今後、乳房の保存治療のひとつのオプションとして開発が期待される。

審査員からは、次のような質問やコメントがあった。

- 標準的な放射線治療のスケジュールの中で、増感剤を注射する日は、どのような理由により決定されたか。
- 増感剤刺入時に、エコー画像での腫瘍の見極めはどのようになされたか。
- MMG の profile curve による表現方法は一般的なものか、また、閾値の設定はどのように標準化したか。さらに一歩進めて、2次元的な解析はできないか。
- 対照となる乳がん患者をどのように設定したか、また治療成績の比較はどのようであったか。
- PET-CT (または MRI) と MMG における腫瘍の経時変化の対応はどうであったか。
- さらに長期的な再発の頻度 (10 人中 2 例) は標準治療と比較してどうであったか。
- 増感放射線治療による腫瘍の縮小が、治療後 10 か月前後と長期にわたり観察される理由は何か。その間の血清腫瘍マーカー等との対応はどのようであったか。

これらの質疑に対し、申請者は研究の経緯を踏まえて説明をし、今後の検討事項について適切な応答をすることができた。学位審査の時点では治療効果の観察が先行しており、腫瘍組織で起こっている反応の解析は今後の課題として残された。都築氏は、それら局所における生体反応を踏まえた MMG の画像解析の方法を開発することについて興味明らかで、今後も継続して研究を進める意思を持って日々の診療を行っていることがうかがえた。

以上をふまえ、審査員一同、都築明氏の研究内容は、高知大学博士 (医学) の学位を授与するにふさわしいものであると判断した。

氏名(本籍)	寺内 靖順 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙総医博第33号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成27年7月21日
学位論文題目	Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations (心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子変異による肥大型心筋症の性別による臨床的特徴の検討)
発表誌名	Journal of Cardiology、掲載予定

<b>審査委員</b>	主査	教授	佐藤	隆幸
	副査	教授	瀬尾	宏美
	副査	教授	渡橋	和政

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名 寺内 靖順

## 論文題目

Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations  
(心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子変異による肥大型心筋症の性別による臨床的特徴の検討)

### (論文要旨)

#### 背景

肥大型心筋症(以下 HCM)は、サルコメア蛋白の遺伝子変異により左室肥大を生じる心筋疾患である。しかし、左室肥大の形態や臨床経過は、症例ごとに様々であり、いくつかの修飾因子が臨床病型に関与していると考えられる。男性患者と比較し、女性患者の方が診断時年齢は高く、その時点でより強い自覚症状を認めることが報告されている。一方で、遺伝子変異の観点から、性別による HCM の臨床経過が検討された研究は少ない。本研究では、cardiac myosin-binding protein C 遺伝子 (*MYBPC3*) に変異を有する家族性 HCM を対象とし、性別による臨床経過の差を検討した。

#### 方法

高知大学医学部附属病院で、*MYBPC3* 変異を有し genotype 陽性と診断された 28 家系 61 人を対象とした (S297X : 2 家系、V593fs : 23 家系、R945fs : 3 家系)。経胸壁心エコー検査で最大壁厚 15mm 以上の左室肥大を認める群を phenotype 陽性とし、性別による臨床病型および予後について検討した。

心事故として、(1) HCM 関連死; 突然死、心不全死、致死的塞栓症、(2) HCM 関連心血管イベント; HCM 関連死に加えて、心不全による入院、塞栓症による入院、持続性心室頻拍と植込み型除細動器の適正作動、追加治療の必要な NYHA クラス III/IV への心不全増悪、(3) 心不全イベント; 心不全死、心不全による入院、追加治療の必要な NYHA クラス III/IV への心不全増悪、と定義した。

遺伝子検査は、患者の末梢血採血を行い、デオキシリボ核酸を抽出し、ポリメラーゼ連鎖反応で増幅させた。オリゴヌクレオチドプライマーで *MYBPC3* のエクソンを増幅させ、直接シーケンス法で解析した。

データは、平均±標準偏差もしくは百分率度で表記した。連続変数は Student t-検定、非連続変数は Pearson カイ 2 乗検定で評価した。非連続変数で、期待値 5 未満の場合は Fisher の正確確率検定を用いた。生存推定には Kaplan-Meier 法を用い、log-rank 法を対象として用いた。統計学的有意差は  $p$  値が 0.05 未満と定義した。

## 結果

- (1) Genotype 陽性 61 人のうち 50 人が phenotype 陽性であり、23 人(46%)が女性であった。
- (2) 男性の診断時平均年齢は  $45 \pm 14$  歳であり、女性は  $50 \pm 19$  歳であった。40 歳以下での疾患浸透率は、男性で 92%、女性で 67%であった。男女とも疾患浸透率は年齢とともに上昇するが、女性の方が発症年齢は有意に高く ( $p = 0.02$ )、診断時の自覚症状は強かった (NYHA class;  $1.70 \pm 0.77$  vs  $1.22 \pm 0.42$ ,  $p = 0.01$ )。
- (3) 予後の検討では、phenotype 陽性群で、HCM 関連死、HCM 関連心血管イベント、心不全イベントにおいて、性別による差は認めなかった。一方、HCM 診断後の比較では、女性の方が有意に心不全イベントを発症していた ( $p = 0.028$ )。

## 考察




これまでの報告と同様に、*MYBPC3* 変異を有する家族性 HCM のみを対象とした本研究でも、女性患者のほうが診断時年齢は高く、その時点で自覚症状が強いことが再確認された。エストロゲン投与により心筋肥大が改善した報告があり、性ホルモンによって女性患者の発症が遅くなっている可能性がある。診断時に女性の自覚症状が強い理由は不明であるが、診断後の心不全イベントの頻度は女性の方が高いことが明らかとなった。

本研究には、後ろ向き研究であり選択バイアスの存在が否定できない点、また対象数が少なく多変量解析が行えなかった点、さらに *MYBPC3* 変異群のみを対象としており、心筋  $\beta$  ミオシン重鎖遺伝子などその他の遺伝子異常で同様の結果となるのかは不明である点といった、いくつかの問題点がある。HCM において、性別が重要な修飾因子であるのかをさらに確認するためには、より大人数での多施設共同研究が必要である。

## 結論

本研究により、*MYBPC3* 変異を有する女性は、男性よりも左室肥大の出現は遅いものの、診断時にはより症状が強く、発症後の心不全イベントの頻度が高いということが明らかとなった。HCM における性別による臨床経過の差を明らかとした、重要な学術的示唆をあたえる検討であると考えている。

## 論文審査の結果の要旨

	氏名	寺内 靖順
審査委員	主査氏名	佐藤 隆幸 
	副査氏名	瀬尾 宏美 
	副査氏名	渡橋 和政 

題 目      Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations  
 (心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子変異による肥大型心筋症の性別による臨床的特徴の検討)

著 者      Yasunobu Terauchi, Toru Kubo, Yuichi Baba, Takayoshi Hirota, Katsutoshi Tanioka, Naohito Yamasaki, Takashi Furuno, Hiroaki Kitaoka,

発表誌名、巻(号)、ページ(    ~    )、    年    月  
 Journal of Cardiology、掲載予定

### 要 旨

肥大型心筋症は、サルコメア蛋白に関する遺伝子変異等により左室肥大を生じる心筋疾患である。男性患者に比べ、女性患者の方が診断時年齢が高く、診断時に、より強い自覚症状を認めることが多いと報告されている。しかし、遺伝子変異にもとづいて臨床経過の性差について比較調査した報告は少ない。そこで、申請者は、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子に変異を有する家族性肥大型心筋症を対象として、臨床経過の性差について、後ろ向き調査を行った。

高知大学医学部附属病院で、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子変異の診断を受けた28家系61名の遺伝子型陽性の患者を対象とした。経胸壁心エコー検査で壁厚が15mm以上の左室肥大を有する例を表現型陽性と定義し、性別による臨床病型および予後について検討した。平均観察期間は13±8年であった。

表現型陽性者は、50名で、うち23名(46%)が女性であった。診断時年齢は、男性は、45±14歳、女性は、50±19歳で、疾患浸透率は、年齢とともに上昇するが、



女性の方が発症時の年齢が有意に高く，診断時の心不全症状が有意に強かった。表現型陽性者に限定して予後を検討した場合，肥大型心筋症関連死，心血管イベント，心不全イベントには性差が認められなかったが，発症後の臨床経過では，女性の方が心不全イベントを発症する率が有意に高かった。以上の結果は，家族性肥大型心筋症においては，心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子変異にもとづく臨床経過に性差があることを再確認するものであった。

申請者は，エストロゲンが心筋肥大を改善する報告があることから，女性患者が遅発性となる機序としてエストロゲンの関与が考えられるが，病態解明のためには，より対象数の多い，前向き調査による仮説検定が求められると結論した。

以上のように，申請者の論文は，家族性肥大型心筋症で心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子変異を有する女性の臨床経過に関して重要な知見を提供するものであり，審査員一同は，本論文を，本学博士（医学）の学位を授与するに相応しいものと判断した。