

(様式 3 号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 濱田 頼臣

## 〔題名〕

G790del mutation in DSC2 alone is insufficient to develop the pathogenesis of ARVC in a mouse model

(マウスモデルにおいて、DSC2 G790del変異のみではARVCを発症するには不十分である)

## 〔要旨〕

## 【背景】

不整脈誘発性右室心筋症 (ARVC) は、心不全または心臓突然死を引き起こす遺伝性心疾患である。いくつかのデスモゾーム遺伝子 (DSC2, PKG, PKP2, DSP, RYR2) は、ARVCに関与する原因遺伝子と考えられている。それらのうち、DSC2変異はARVC遺伝子異常の2%を占めている。

## 【目的】

マウスモデルの不整脈誘発メカニズムと心機能に対するDSC2のG790del変異の影響を明らかにすることである。

## 【方法】

CPISPR/Cas9ゲノム編集技術を使用して、G790delDSC2KIマウスを生成した。WTマウスとヘテロ接合 (+/G790del) マウス、ホモ接合 (G790del/G790del) マウスを使用し、心臓の形態および、不整脈の有無を観察し比較した。また、デスモゾーム蛋白の発現量と局在性をウエスタンブロットおよび免疫染色で比較した。また、細胞内Ca<sup>2+</sup>動態も比較した。

## 【結果】

ヘテロ接合 (+/G790del) マウスもホモ接合 (G790del/G790del) マウスも、右心室 (RV) の構造異常や致死性不整脈の機能的異常を認めなかった。ホモ接合マウスは6ヶ月でわずかに左心室機能障害を示した。ウエスタンブロットおよび免疫染色を行なったが、デスモゾーム蛋白の量と局在性に明らかな違いはなかった。ホモ接合マウスから単離された心筋細胞の細胞内Ca<sup>2+</sup>トランジェントの延長に伴い、細胞短縮は減少し、イソプロテレノールに反応して自発的なCa<sup>2+</sup>トランジェントが頻繁に観察された。

## 【結語】

DSC2のG790del変異はARVCの病因とは関係がなかったが、LVでわずかな収縮機能障害とCa<sup>2+</sup>調節不全を示した。

## 作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1572号	氏 名	濱田 頼臣
論文審査担当者	主査教授	濱野 公一	
	副査教授	小林 誠	
	副査教授	矢野 雅文	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) G790del mutation in DSC2 alone is insufficient to develop the pathogenesis of ARVC in a mouse model (マウスモデルにおいて、DSC2 G790del 変異のみではARVCを発症するには不十分である)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) G790del mutation in DSC2 alone is insufficient to develop the pathogenesis of ARVC in a mouse model (マウスモデルにおいて、DSC2 G790del 変異のみではARVCを発症するには不十分である) 掲載雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports 第 21 巻 第 100711 号 (2020年 3 月 掲載)			
(論文審査の要旨) 【背景】不整脈誘発性右室心筋症 (ARVC) は、心不全または心臓突然死を引き起こす遺伝性心疾患である。いくつかのデスマゾーム遺伝子 (DSC2, PKG, PKP2, DSP, RYR2) は、ARVC に関与する原因遺伝子と考えられている。それらのうち、DSC2 変異は ARVC 遺伝子異常の 2% を占めている。 【目的】マウスモデルの不整脈誘発メカニズムと心機能に対する DSC2 の G790del 変異の影響を明らかにすることである。 【方法】CPISPR/Cas9 ゲノム編集技術を使用して、G790delDSC2KI マウスを生成した。WT マウスとヘテロ接合 (+/G790del) マウス、ホモ接合 (G790del/G790del) マウスを使用し、心臓の形態および、不整脈の有無を観察し比較した。また、デスマゾーム蛋白の発現量と局在性をウエスタンブロットおよび免疫染色で比較した。また、細胞内 Ca <sup>2+</sup> 動態も比較した。 【結果】ヘテロ接合 (+/G790del) マウスもホモ接合 (G790del/G790del) マウスも、右心室 (RV) の構造異常や致死性不整脈の機能的異常を認めなかった。ホモ接合マウスは6ヶ月でわずかに左心室機能障害を示した。ウエスタンブロットおよび免疫染色を行なったが、デスマゾーム蛋白の量と局在性に明らかな違いはなかった。ホモ接合マウスから単離された心筋細胞の細胞内 Ca <sup>2+</sup> トランジェントの延長に伴い、細胞短縮は減少し、イソプロテレノールに反応して自発的な Ca <sup>2+</sup> トランジェントが頻繁に観察された。 【結語】DSC2 の G790del 変異は ARVC の病因とは関係がなかったが、LV でわずかな収縮機能障害と Ca <sup>2+</sup> 調節不全を示した。 本論文は、Desmocollin-2 に関する遺伝子異常を詳細に検討したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。