

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590685

研究課題名（和文） 心臓性突然死の原因遺伝子解析—心筋ミトコンドリア遺伝子解析—

研究課題名（英文） Mutational analysis of the mitochondrial DNA detected in sudden cardiac death caused by cardiomyopathy

研究代表者

中村 茂基 (NAKAMURA SHIGEKI)

北里大学・医学部・講師

研究者番号：70130268

研究成果の概要（和文）：ミトコンドリア DNA(mtDNA)変異に基づく心筋症による突然死の実態を明らかにすることを目的に、剖検時拡張型(DCM)および肥大型(HCM)心筋症と診断された症例についてmtDNA解析を行ったところ、DCMの42%、HCMの20%の症例にミスセンス変異が検出され、mtDNA異常が主にDCM発症に関与していることが示唆された。本研究はmtDNAに基づく心筋症の病因の解明に貢献するものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：Comprehensive screening of Mitochondrial DNA (mtDNA) was performed in consented autopsy cases diagnosed as cardiomyopathies (CMs), in order to evaluate the prevalence of gene mutations in sudden cardiac death caused by CMs. Our result suggested that missense mutations were detected in 42% of DCM cases and in 20% of HCM cases. It was indicated that genetic analysis of mtDNA was useful to decide diagnosis of CM for forensic autopsy cases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、ミトコンドリアDNA、ハプログループ、心臓性突然死、遺伝子診断、遺伝子解析

## 1. 研究開始当初の背景

進歩発展した現代社会において法医学の実際活動も多岐にわたるが、近年増加の一途をたどっている内因性突然死についてその死因を究明し社会にフィードバックしていくことも重要な責務の一つである。

我が国では、内因性突然死を死因別にみると約半数を占めているのが心臓性突然死であ

り、その研究は予防医学的にも大きな発展が望まれている。従来、病気は病態を手掛かりとして診断されていたが、遺伝子操作の技法の進歩によって、一部の病気については、発病の主要な原因となった遺伝子の構造変化を明らかにすることによって診断できるようになり、その結果、遺伝子異常により生じる循環器疾患も複数みつかった。そのな

かに、心臓性突然死をきたす疾患として早くから家族内発症が知られ、遺伝子の異常により発症すると推定されていた心筋症 (CM) がある。CM は臨床病態に基づき拡張型心筋症 (DCM)、肥大型心筋症 (HCM)、拘束型心筋症 (RCM)、不整脈原性右室心筋症 (ARVC)、分類不能な心筋症 (Unclassified cardiomyopathy)、および原因または全身疾患との関連が明らかな特定心筋症 (Specific cardiomyopathy) に分類される。HCM は DCM に比べて比較的予後はよいものの、その死因の過半数が突然死であり、特に自覚症状のない若年者の突然死の原因として重要な疾患である。一方、法医学で取り扱う突然死症例のなかには事前に十分な医療情報が得られない場合や、死因となるような明らかな病変が認められない場合もある。特に若年者あるいは若年成人の事例がそうである。解剖しても明らかな病変が認められない場合には、このような遺伝子異常に基づく突然死も考慮しなければならない。

我々はすでに平成 18~19 年度科学研究費基盤研究(C)の配分を受け、CM に基づく心臓性突然死の実態把握および予防を目的に、ご遺族から同意を得て死因究明のために遺伝子解析を行ってきた。収縮要素であるサルコメア構成タンパクの遺伝子異常については、心筋βミオシン重鎖遺伝子 (MYH7)、心筋トロポニン T 遺伝子 (TNNT2)、心筋トロポニン I 遺伝子 (TNNI3)、心筋トロポニン C 遺伝子 (TNNI1) 心筋ミオシン結合蛋白 C 遺伝子 (MYBPC3)、心室型ミオシン調節軽鎖遺伝子 (MYL2) および心室型ミオシン必須軽鎖遺伝子 (MYL3) について変異解析を行い、HCM 症例の約半数にこれらサルコメアタンパクの遺伝子異常を見出したが、HCM の残りの半数や DCM については、未だ十分に解明されていない。

一方、心収縮は生涯にわたりエネルギーを消費するので、CM の原因としてエネルギー生成器官であるミトコンドリアの遺伝子異常も考えられている。ミトコンドリアはヒトが生きていく上でエネルギー生成器官として重要な役割をはたしていることから各器官により細胞中のミトコンドリア数も異なっており、心臓や脳のような臓器では他の臓器に比べミトコンドリア数が多いことが知られている。中でも心筋細胞はヒトが生命活動を行っている限り休むことなく、収縮・弛緩を繰り返していることから、ミトコンドリアが多く存在し、その異常が心疾患の原因となることが知られている。また、ミトコンドリア内に存在するミトコンドリア DNA (mtDNA) の

遺伝子変異が MELAS、CPEO、アルツハイマー病などの原因となることが知られており、CM についてもいくつかの変異が報告されている。

このような背景を踏まえ、本研究において心筋ミトコンドリア遺伝子異常に基づく CM の実態を明らかにすることを企画した次第である。

## 2. 研究の目的

mtDNA は、16、569bp の環状二本鎖 DNA であり、ATP 産生に必要な呼吸鎖酵素複合体 Complex I~V のうち、Complex I (NADH: ND1、2、3、4L、4、5、6)、Complex III (CytB)、Complex IV (COX: COI、II、III)、Complex V (ATPase: ATPase6、8) の 13 種類のサブユニットに加えて、タンパク合成に必要な 2 種類の rRNA (12S、16S rRNA) および 22 種類の tRNA をコードしており、さらに control 領域などからなっている。

本研究では年度内にこれら mtDNA の全領域について、剖検時 CM と診断された症例、対照例としてすでに連結不可能匿名化して保存されている特記すべき疾患のない突然死症例の遺伝子解析を行い、以下の項目を明らかにすることを目的としている。

(1) 剖検時診断で CM と診断された症例および対照例について、血液および心筋より抽出した mtDNA の全領域について変異解析を行い、CM 発症にかかわる遺伝子変異を明らかにする。

(2) 細胞内 mtDNA は heteroplasmic で心筋や中枢神経系などの分裂終了細胞に蓄積されやすいという組織偏在性を示し、細胞内に存在する変異した mtDNA の割合がある閾値以上になると機能障害が生じるとされていることから、検出された変異部位についてリアルタイム PCR 法を用いて量的解析を行い、組織偏在性の有無を明らかにする。

(3) 突然死の死因究明に際して、その確定診断を遺伝子解析で行えるよう、ご遺族に対するインフォームドコンセントを含め遺伝子解析システムを開発する。

mtDNA 変異に基づく CM の正確な頻度は不明であるが、HCM の 56%、DCM の 76% を占めると予想され、両 CM の大きな原因となっているともいわれている。遺伝子異常を解明していくことは、家族性疾患の原因究明や疾患治療につながり、患者の予後予測や家族へのフィードバックなども期待でき、予防医学的にも貢献するものと考えられる。

なお、本研究は、北里大学医学部・病院倫理

委員会およびヒトゲノム倫理審査小委員会の審査と承認を得ている (B 01-24)。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象試料および DNA 抽出

すでにご遺族から同意を得た DCM19 例、HCM15 例、ARVC 3 例の血液および一部症例の心筋を対象とした。その内訳を表 1 に示した。

表 1 CM 症例の内訳

No.	性別	死亡時 年齢	家族 歴	発症 年齢	死亡時 状況	病歴
D 1	女	43	—	23	na	DCM
D 2	男	61	—	56	入浴中	DCM
D 3	女	43	—	40	na	DCM
D 4	男	73	—	49	睡眠中	DCM
D 5	女	31	—	25	運動中	DCM
D 6	男	76	—	52	na	DCM
D 7	男	58	—	48	買物中	DCM
D 8	男	59	—	54	睡眠中	DCM
D 9	男	32	—	na	運動中	不整脈
D10	男	54	—	50	仕事中	DCM
D11	男	57	—	47	睡眠中	DCM
D12	男	55	—	52	na	DCM
D13	女	88	—	na	na	糖尿病
D14	男	53	—	51	na	DCM
D15	男	69	—	59	睡眠中	DCM
D16	女	68	—	59	睡眠中	DCM
D17	女	77	—	69	睡眠中	DCM
D18	男	68	—	60	na	DCM
D19	男	58	—	na	睡眠中	DCM
H 1	男	53	—	na	仕事中	na
H 2	女	36	—	na	na	na
H 3	女	58	—	na	運動中	高血圧
H 4	男	49	—	na	睡眠中	高血圧
H 5	男	44	—	na	睡眠中	高血圧
H 6	男	64	—	49	na	na
H 7	男	55	—	na	飲酒中	na
H 8	女	49	—	na	仕事中	心房細動
H 9	女	45	—	na	na	HCM
H10	男	26	有	25	na	HCM
H11	男	51	—	31	睡眠中	HCM
H12	男	63	—	56	na	HCM
H13	男	60	—	na	運動中	高血圧
H14	男	73	—	63	睡眠中	HCM
H15	男	53	—	51	睡眠中	HCM
A 1	男	33	—	30	仕事中	ARVC
A 2	男	44	—	na	na	糖尿病
A 3	女	62	—	52	na	ARVC

D: DCM, H: HCM, A: ARVC  
na: Not available.

各 CM の診断は AHA Scientific Statement (Circulation 2006; 113: 1807 - 1816) および ESC レポート (Eur Heart J 2008; 29: 270-276) に基づき、HCM は錯綜配列および間質の線維化を伴った心室壁厚の増加による左室肥大を、DCM は左心室拡張、左心室収縮

機能障害および表 1 に示した病歴を、ARVC は右室に限局し、進行につれ右室全体ないし中隔を除く左室にまで至る心筋の線維化を伴う脂肪組織への置換を診断基準とした。発症が確認されてからの平均生存年数は、DCM 約 8 年、HCM 約 9 年であった。対照には、すでに連結不可能匿名化して保存されている特記すべき疾患のない 151 例の血液を用いた。その内訳は男性が 93 例、女性が 58 例で、平均年齢はそれぞれ 31 および 30 歳であった。これらの試料から Quick Gene-800 (FUJIFILM) を用いてそのプロトコールに従い DNA 抽出を行った。

#### (2) PCR 増幅および泳動、解析

各 DNA 試料について mitoSeqR Resequencing System (Applied Biosystems) を用い mtDNA 全領域の PCR 増幅を行った。PCR 産物は、ExoSAP-IT® (usb) により精製後、M13 forward (TGTA AACGACGGCCAGT) および reverse (CAGGAAACAGCTATGACC) プライマーを用いて BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) によりダイレクトシーケンス反応を行った。BigDye® X Terminator (Applied Biosystems) による精製後、ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer により 3130 Data Collection Software Ver. 3.0 および SeqScape Software Ver. 2.5 を用いて泳動、塩基配列の決定を行った。決定した塩基配列について、Anderson の配列をリファレンスとし変異の有無を検討した。Real Time PCR 解析は、Primer Express Software Ver. 1.5 (Applied Biosystems) で Primer および Probe を設計し、StepOne™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems) により PCR 増幅した後、StepOne Software Ver. 2.0.1 (Applied Biosystems) で解析を行った。

#### (3) ハプログループ解析

CM と対照の mtDNA ハプログループとの関連について検討を行うため、ハプログループ分類を行った。ハプログループ分類は Nishigaki らの方法に従い (Hum Genet 2007; 120: 827-836)、日本人における主要な 12 種類のハプログループ (A, B, D4, D5, F, G1, G2, N9a, N9b, M7a, M7b, M7c) およびその他に分類した。CM とハプログループの関係は  $\chi^2$  検定、オッズ比、およびこれらの 95% 信頼区間により検討を行い、ハプログループの多重比較は Bonferroni's 補正を行った。これらの解析は JMP ver. 5.1 software (SAS, Japan) を用いて行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) mtDNA 変異解析

今回、CM37 例および対照 151 例について mtDNA 変異解析を行った結果、DCM19 例、HCM15 例および ARVC 3 例に 257、173、75 ヲ所、および対照 151 例に 633 ヲ所の変異が検出された。各領域の変異数の割合を比較したところ、対照に比べ、DCM ではタンパクコード領域の ATPs および rRNA 領域、HCM ではタンパクコード領域の ND および rRNA 領域、ARVC では rRNA 領域で高い傾向が認められた。しかし、CM にのみ認められた変異数の比較では DCM、HCM、ARVC および対照との間に有意な差は認められなかった。

##### ① タンパクコード領域

DCM に 161、HCM に 114、ARVC に 42 および対照例に 399 ヲ所の多型を含む変異が検出された。CM にのみ認められたミスセンス変異は、DCM では 8 例に 15 ヲ所、HCM では 3 例に 3 ヲ所、ARVC には検出されず、DCM と HCM に重複する変異は認められなかった。これらの詳細を表 2 に示した。ミスセンス変異の割合は DCM42%、HCM20%であり、有意な差 ( $P < 0.01$ ) が認められ、mtDNA 異常が、主に DCM 発症に関与している可能性が示唆された。今回検出された変異のうち 6 ヲ所、m. 6999G>A (V366M)、m. 8888T>C (I121T)、m. 8945T>C (M140T)、m. 9040C>T (H172Y)、m. 9853C>T (T216I) および m. 15806G>A (A354T)、は新しく検出された変異であり、これらミスセンス変異が酸化的リン酸化複合体の必須構成要素の機能に影響を及ぼし、ミトコンドリア機能異常をもたらしている可能性が考えられた。さらに CM の原因遺伝子であるサルコメア構成タンパク遺伝子の変異を検討したところ、2 症例 (D2、D4) に表 2 に示した座位に変異が検出された。2 つの遺伝子変異が同時に現れた場合 CM 病態がより重篤となるとの報告がされており、さらに 2 例のうち 1 例 (D2) では 3 種類のサルコメア構成タンパク遺伝子 (MYH7、TNNT2、MYBPC3) に変異が検出された。収縮タンパクである  $\beta$  ミオシン重鎖、ミオシン結合タンパク C、トロポニン T の遺伝子異常と CM 表現型との間に関係があることが示唆されており、特に TNNT2 の検索は拡張相肥大型心筋症 (D-HCM) の診断に有用とされている。したがって症例 D2 は DCM と臨床診断されていたが D-HCM であった可能性が考えられ、さらに mtDNA 遺伝子変異が加わりきわめて重篤な病態を呈したものと推察された。

##### ② tRNA 領域

DCM に 11、HCM に 4、ARVC に 1、そして対照に 24 ヲ所の変異が検出された。このうち、

CM のみに認められた変異は、DCM では 4 例に 7 ヲ所、HCM では 2 例に 2 ヲ所であり、これらの内訳を表 3 に示した。DCM で検出された tRNA<sup>Ala</sup>5608C>T は今回新しく検出された変異であり、この変異は、tRNA の T ステムに位置しているが、DCM を引き起こす機構は明らかではないことから、今後検討していくことが必要である。DCM で検出された tRNA<sup>Trp</sup>15924A>G は CM 発症と関連があるとされている変異であり、アンチコドンループの大きさを 7 塩基から 9 塩基にすることでコドンの読み枠を変化させ、tRNA 機能自体に障害をもたらしている可能性が示唆されている。DCM 症例の D9 では 4 ヲ所の tRNA 変異が検出され、タンパクコード領域においても 5 ヲ所のミスセンス変異を有していた。

##### ③ ハプログループによる解析

ハプログループ間において疾患発症のリスクに有意な差が現れるという報告があることから、日本人における主要な mtDNA ハプログループについて関連性の検討を行ったところ、日本人に特徴的な 11 のハプログループ (A、B、D4、D5、F、G1、G2、N9a、N9b、M7a、M7b) とその他に分類された。各ハプログループでの有意差を検討したところ、ハプログループ G1 および N9b はそれぞれ HCM および DCM で対照との間に有意な差が認められた (G1:  $p=0.0038$ 、N9b:  $p=0.0021$ )。他のハプログループには、CM と対照との間に有意な差は認められなかった。ハプログループ G1 は、5 ヲ所の塩基置換 (m. 709、7867、8200、15323、15497) で特徴付けられており、このうち Cytb 遺伝子に位置する 2 ヲ所の非同義的置換 m. 15323G>A (A193T)、および m. 15497G>A (G251S) は、機能的置換と考えられ、高保存領域に位置する m. 15497G>A (G251S) は、Cytb 形成に障害を引き起こし、エネルギー代謝の減少などの影響をもたらす可能性が示唆されている。N9b は、4 ヲ所の塩基置換 (m. 10607、11016、13183、14893) により特徴付けられており、このうち 2 つの非同義的置換である ND4 遺伝子の m. 11016G>A (S86N)、ND5 遺伝子の m. 13183A>G (I283V) は、機能的置換であると考えられている。ND4、ND5 は Complex I のサブユニットであり、Complex I サブユニットの変異は、プロトンポンプ効率に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

以上より、ハプログループ G1 と N9b は、それぞれ HCM および DCM の心筋症発症リスクを高める可能性があることが示され、今後さらに症例数を増やして検討していくことが必要であると考えられた。

表2 CMに検出されたタンパクコード領域のミスセンス変異

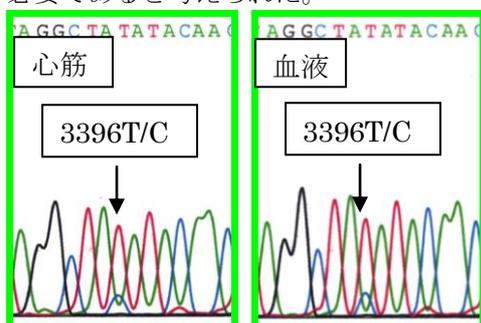
No.	塩基番号	塩基置換	遺伝子	アミノ酸置換	保存性	荷電性&極性変化	サルコメア構成タンパク遺伝子変異
D 2	8888	T - C	ATPase6	Ile - Thr	—	極性	MYH7, TNNT2, MYBPC3
D 4	9040	C - T	ATPase6	His - Tyr	高	荷電性	TNNI3
D 8	9214	A - G	COIII	His - Arg	高	—	—
	11150	G - A	ND4	Ala - Thr	—	極性	—
D 9	5442	T - C	ND2	Phe - Leu	—	—	—
	7146	A - G	COI	Thr - Ala	—	極性	—
	8566	A - G	ATPase8	Ile - Val	—	—	—
	13276	A - G	ND5	Met - Val	—	—	—
	15431	G - A	Cytb	Ala - Thr	—	極性	—
D11	3316	G - A	ND1	Ala - Thr	—	極性	—
D12	7859	G - A	COII	Asp - Asn	—	荷電性	—
	14178	T - C	ND6	Ile - Val	—	極性	—
D14	9853	C - T	COIII	Thr - Ile	—	極性	—
	15806	G - A	Cytb	Ala - Thr	高	極性	—
D15	8945	T - C	ATPase6	Met - Thr	高	極性	—
H 4	9468	A - G	COIII	Thr - Ala	—	極性	—
H 9	3338	T - C	ND1	Val - Ala	—	—	—
H15	6999	G - A	COI	Val - Met	高	—	—

表3 CMに検出されたtRNA領域の変異

No.	塩基番号	塩基置換
D 9	4312	tRNA <sup>Ile</sup> C - T
D 9	5603	tRNA <sup>Ala</sup> C - T
D 9	5608	tRNA <sup>Ala</sup> C - T
D 9	7568	tRNA <sup>Asp</sup> T - C
D 6	15900	tRNA <sup>Thr</sup> T - C
D 11	15924	tRNA <sup>Thr</sup> A - G
D 1	15941	tRNA <sup>Thr</sup> T - C
H 4	4454	tRNA <sup>Met</sup> T - C
H 8	5968	tRNA <sup>Pro</sup> T - C

### (2) ヘテロプラスミーの検討

HCMにおいて塩基番号3396にT/Cのヘテロプラスミーが検出された。Real Time PCRにより定量解析を行ったところ、T/C比は心筋DNAでは2.3、血液DNAで3.1となり両者間に差が認められた。変異DNA量と病因との関連も今後、検討していくことが必要であると考えられた。



その他のミスセンス変異についてはヘテロプラスミーは検出されず、また心筋と血液との間に量的差異は認められなかった。

### (3) 心臓性突然死の遺伝子診断

mtDNA変異に基づくCMによる突然死の実態を明らかにすることを目的に、当教室にて

検案・解剖されたCM症例および対照例についてmtDNAの解析を行い、CMとmtDNAの関連について検討を行ったところ、ミトコンドリアの機能異常をもたらすと考えられるミスセンス変異が検出された。これらmtDNA変異については、心筋と血液試料との間に差が認められなかったことから、組織偏在性は低いと考えられ、血液試料による遺伝子診断も有用であることが示された。今後、臨床との共同研究を行うことで、CM患者の遺伝子解析およびCM発症のメカニズムをより詳細に検討していくとともに、症例数を増やしハプログループの検討やさらなるサルコメア構成タンパク遺伝子、Z帯構成要素などについても解析を行い、関連性を解明していくことが必要であると考えられた。本研究は病態を基礎とした遺伝子診断、重症度分類、治療さらには予防に貢献するものと考えられた。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計12件)

- ① Kobayashi M、Nakamura S (他8名、2番目)、Mutational analysis of the mitochondrial DNA detected in sudden cardiac death caused by cardiomyopathy、The Kitasato Medical Journal、査読有、Vol. 41、2011、印刷中
- ② 小林正宗、中村茂基 (他8名、2番目)、心筋症に基づく突然死症例におけるmtDNA遺伝子解析、DNA多型、査読有、Vol. 19、2011、印刷中

- ③ 小林正宗、中村茂基(他 8 名、2 番目)、Mitochondrial DNA coding region の変異性の検討 I、DNA 多型、査読有、Vol.18、2010、250-254
- ④ Murakami C、Nakamura S(他 8 名、2 番目)、Analysis of the sarcomere protein gene mutation on cardiomyopathy - mutations in the cardiac troponin I gene -, Legal Medicine、査読有、Vol.12、2010、280-283
- ⑤ Maeda K、Nakamura S(他 8 名、2 番目)、Analysis of three major sarcomeric genes (MYH7, TNNT2, MYBPC3) in cardiomyopathy. Forensic Science International: Genetics Supplement Series、査読有、Vol. 2、2009、499-500
- ⑥ Kobayashi M、Nakamura S(他 8 名、2 番目)、Mitochondrial DNA analysis of human skeletal remains unearthed from Northern area of Kanagawa prefecture, Japan. Forensic Science International: Genetics Supplement Series、査読有、Vol.2、2009、263-264
- ⑦ Nakamura S、Murakami C(他 7 名、1 番目)、Analysis of mtDNA control region using mitoSEQr™ resequencing system and its forensic application. Forensic Science International: Genetics Supplement Series、査読有、Vol.1、2008、292-294
- ⑧ 村上千香子、中村茂基(他 6 名、2 番目)、心筋症の遺伝子解析VII-ミオシン結合蛋白C 遺伝子の変異解析-、DNA 多型、査読有、Vol. 16、2008、207-209

[学会発表] (計 12 件)

- ① 中村茂基、心筋症に基づく突然死症例における mtDNA 遺伝子解析、日本 DNA 多型学会第 19 回学術集会、2010 年 11 月 18 日、三島市
- ② 村上千香子、心筋症の遺伝子解析X-トロポニン構成遺伝子の変異解析-、第 94 次日本法医学会学術全国集会、2010 年 6 月 24 日、東京
- ③ 中村茂基、Mitochondrial DNA coding region の変異性の検討 I、日本 DNA 多型学会第 18 回学術集会、2009 年 11 月 18 日、久留米市
- ④ 中村茂基、心筋症の遺伝子解析IX-心室型ミオシン調節鎖遺伝子の変異解析-、第 78 回日本法医学会学術関東地方集会、2009 年 10 月 31 日、東京

- ⑤ Nakamura S、Analysis of three major sarcomeric genes (MYH7, TNNT2, MYBPC3) in cardiomyopathy、23rd World Congress International Society for Forensic Genetics、2009 年 9 月 18 日、ブエノスアイレス市
- ⑥ Nakamura S、Mitochondrial DNA analysis of human skeletal remains unearthed from Northern area of Kanagawa prefecture, Japan、23rd World Congress International Society for Forensic Genetics、2009 年 9 月 17 日、ブエノスアイレス市
- ⑦ 中村茂基、心筋症のミトコンドリア DNA 解析 I、第 93 次日本法医学会学術全国集会、2009 年 5 月 14 日、大阪市
- ⑧ 中村茂基、心筋症の遺伝子解析VII-ミオシン結合蛋白C 遺伝子の変異解析-、92 次日本法医学会総会、2008 年 4 月 25 日、長崎市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 茂基 (NAKAMURA SHIGEKI)  
北里大学・医学部・講師  
研究者番号：70130268

### (2) 研究分担者

村上 千香子 (MURAKAMI CHIKAKO)  
北里大学・医学部・助教  
研究者番号：30433717  
古川 理孝 (FURUKAWA MASATAKA)  
北里大学・医学部・講師  
研究者番号：90051911  
栗原 克由 (KURIHARA KATSUYOSHI)  
北里大学・医学部・教授  
研究者番号：90138123

### (3) 研究協力者

入江 渉 (IRIE WATARU)  
北里大学・医学部・特任助教  
研究者番号：80597352  
小林 正宗 (KOBAYASHI MASAMUNE)  
北里大学大学院医療系研究科  
博士課程法医学専攻  
前田一輔 (MAEDA KAZUHO)  
北里大学大学院医療系研究科  
博士課程法医学専攻