

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

「遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に関する研究((H27-難治等(難)-一般-040)」

分担研究報告書

## LMNA関連心筋症における性差、変異部位の検討

研究分担者 牧山 武 京都大学大学院 医学研究科 助教

研究要旨 核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードする LMNA 遺伝子異常により、laminopathy と呼ばれる様々な疾患を引き起こし、特に心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈することが知られている。我々は、LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため genotype-phenotype 解析を行ってきた。海外の報告にて、予後に性差があり、変異部位の影響も示唆されおり、我々は日本人コホートにおいて検討を行った。本知見が病態の把握、患者診療への還元されることが期待される。

### A. 研究目的

LMNA 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードし、核膜の構造保持や DNA 転写、遺伝子発現に重要な役割を果たす。本遺伝子異常はラミノパチ と呼ばれる種々の疾患を引き起こし、特に心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈する。本疾患は、致死性不整脈や重症心不全の合併により予後不良であり、根本的治療のない難治性疾患である。我々は、LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため genotype-phenotype 解析を行ってきた。海外の報告にて、予後に性別が関係し、変異部位の影響も示唆されており、我々の日本人コホートにおいて検討を行った。

### B. 研究方法

LMNA 変異の判明している発端者 38 例、家系内遺伝子変異キャリアー 27 例において性別、変異部位伝と病態(伝導障害、上室性不整脈、左室収縮能低下、致死性不整脈)との検討を行った。

### C. 研究結果

全キャリアー65例に関して、性別を分けてそれぞれの評価項目のKaplan-Meier curveを描いたところ有意な相関は認めなかった。(図1)また、nuclear localization signal (NLS) が保持されているかどうかで同様に検討したところ伝導障害、上室性不整脈とは有意な相関があったが(logrank test  $p=0.012$ ,  $0.027$ )、左室機能低下、致死性不整脈とは相関しない結果であった。(図2)

図1 性別と病態との関連

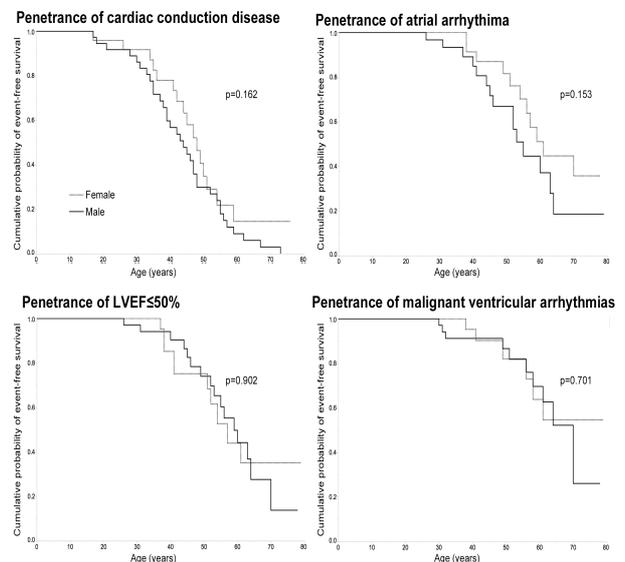
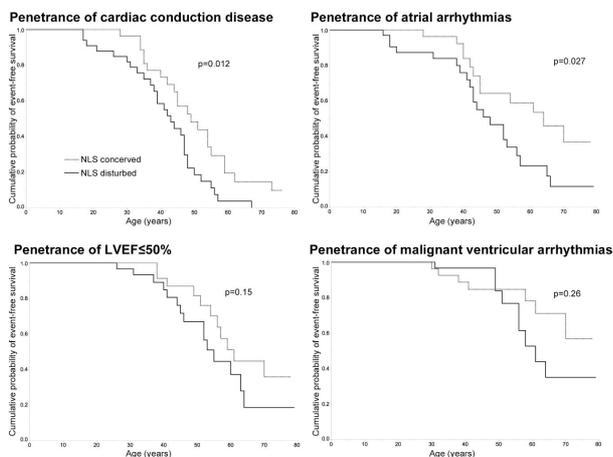


図2 変異部位と病態との関連



#### D. 考察

海外の報告で男性、NLS 部位の欠損は予後に関わる因子として報告されている。( Van Rijsingen et al. JACC 2011, Wu Nucleus 2014 ) 本研究では異なる結果が得られているが解釈は慎重にすべきである。limitation として、症例数、フォローアップ期間の問題、本件研究では genotype された症例のみ解析対象としており、遺伝子解析を受けていない家系内キャリアー、既に亡くなられたキャリアー疑い症例は含まれないことが考えられた。今後これらの要因も考慮してさらに検討を進める必要があると考えられた。

#### E. 結論

本研究をさらに進め、日本における LMNA 関連心筋症の病態の把握、患者診療への還元されることが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### 1. 論文発表

Chen J, Makiyama T\*, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yuta Yamamoto, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):289-98. doi:

10.1016/j.hrthm.2015.08.021. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26282245 \* Corresponding author Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*. 2015 Dec 28. pii: ehv695. [Epub ahead of print] PMID: 26715165

Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugendre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, Shimizu W, Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction. *Eur J Hum Genet*. 2015 Dec 16. doi: 10.1038/ejhg.2015.257. [Epub ahead of print] PMID: 26669661

Kato K, Takahashi N, Fujii Y, Umehara A, Nishiuchi S, Makiyama T, Ohno S, Horie M. LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort. *J Cardiol*. 2015 Nov 24. pii: S0914-5087(15)00355-X. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.10.013. [Epub ahead of print] PMID: 26620845

Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, Kamakura S, Kusano K. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. *Eur Heart J*. 2015 Aug 10. pii: ehv369. [Epub ahead of print] PMID: 26261291

Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome. *Europace*. 2015 Apr 4. pii:

euv078. [Epub ahead of print] PMID: 25842276

## 2. 学会発表

牧山 武: Genetics 8: Advances in Diagnosis and Management of CPVT: Prevention of Sudden death in CPVT: who gets an ICD? , APHRS2015 (8th Asia-Pacific Heart Rhythm Scientific Session), Melbourne, Australia 11.19-11.22, 2015, invited speaker

牧山 武: Paeds 3 with GENETICS: Paediatric Cardiac Inherited Disease: The latest on the treatment of CPVT in children, APHRS2015 (8th Asia-Pacific Heart Rhythm Scientific Session), Melbourne, Australia 11.19-11.22, 2015, invited speaker

西内 英: Abnormal expressions of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2015, London, United Kingdom, 8.29-9.2, 2015, (poster)

山本 雄大: Modeling of long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells, American Heart Association Scientific Sessions (AHA) 2015, Orland, United States, 11.7-11.11, 2015, (poster)

牧山 武: トピック, iPS を用いた再生医療: Structural and Electrophysiological Characteristic of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes, 第 79 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015 (oral)

糴谷 泰彦: Genetic Backgrounds of Patients with Clinically Diagnosed Idiopathic Ventricular Fibrillation, 第 79 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015, (oral, Featured research session)

西内 英: LMNA Related Cardiomyopathy Specific Induced Pluripotent Stem Cells derived Cardiomyocytes Stressed by Adrenergic Stimulation Recapitulate the Aging Related

Phenotype in an Early Phase of Differentiation, 第 79 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015 (oral)

張田 健志: Electrophysiological Properties of L-type Calcium Channels in Human Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Cardiomyocytes, 第 79 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015 (poster)

Yimin Wuriyanghai: ML277 が延長された LQT1 患者由来 iPS 心筋細胞の活動電位を短縮する効果について, 第 1 回日本心血管薬物療法学会 (J-ISCP) 学術集会, 京都, 6.20-21, 2015, (poster)

佐々木 健一: S107 はカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の患者由来 iPS 細胞モデルの表現型を抑制する, 第 1 回日本心血管薬物療法学会 (J-ISCP) 学術集会, 京都, 6.20-21, 2015, (poster)

張田 健志: Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long QT Syndrome with the missense mutation in the CACNA1C gene, 第 30 回日本不整脈学会学術大会 / 第 32 回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (oral)

山本雄大: Generation of TRPM4 knock out human induced pluripotent stem cells by genome editing using the CRISPR-Cas9 nickase, 第 30 回日本不整脈学会学術大会 / 第 32 回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (poster)

佐々木 健一: S107 rescues arrhythmogenic phenotype in a patient specific-induced stem cell-based model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, 第 30 回日本不整脈学会学術大会 / 第 32 回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (poster)

陳 嘉容: Cardiac Sodium Channel Mutation Associated With Epinephrine-Induced QT Prolongation and Sinus Node Dysfunction, 第 30 回日本不整脈学会学術大会 / 第 32 回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (poster)

Yimin Wuriyanghai: ML277 shortens prolonged

action potential durations in a patient-specific induced pluripotent stem cell-based model of long-QT syndrome type 1, 第30回日本不整脈学会学術大会 / 第32回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (poster)

西内 英: Abnormal expressions of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 3.18-20, 2016, (poster)

早野 護: Electrophysiological Features of Patient-specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying the SCN5A-D1275N Mutation, 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 3.18-20, 2016, (poster)

張田 健志: The Phenotype in Cardiomyocytes Derived from Induced Pluripotent Stem Cells of Long QT Syndrome type 8 Patients without Extracardiac Phenotypes, 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 3.18-20, 2016, (poster)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他