

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・
ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 牧山 武 京都大学 助教

研究要旨：LMNA 関連心筋症の 45 家系 77 キャリアーにおいて retrospective な genotype-phenotype 解析を行い、truncation 変異は心臓表現型の早期発症に関わる因子であった。

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、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、以前より LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため genotype-phenotype 解析を行っているが、今回多施設より集積した 45 家系 77 キャリアーの日本人最大規模のコホートにて解析を行った。

B．研究方法

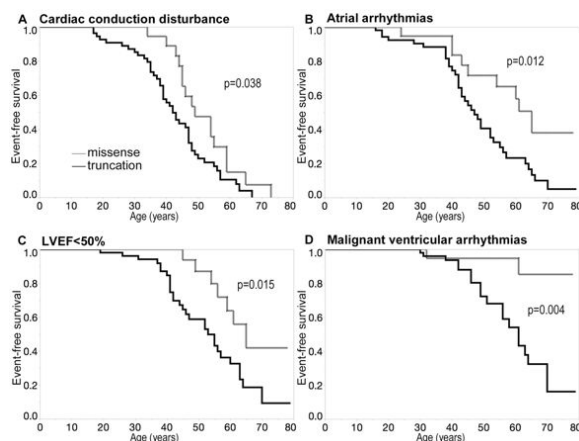
LMNA 変異の判明している発端者 45 例、家系内遺伝子異常キャリアーを含めた全 77 例において genotype-phenotype 解析を行った。

C．研究結果

全 77 キャリアーに関して、伝導障害、上室性不整脈、心機能低下、重症心室性不整脈に関して検討したところ、truncation mutation キャリアーは missense mutation キャリアーに比べ、それぞれの心表現型を早期発症するリスク因子であり（図）、発端者 45 例のみで解析しても同様の結果であっ

た。

図. 各心臓表現型に関して Missense vs. Truncation mutation 別の Kaplan-Meier curve



D．考察

今回、最大規模の日本人 LMNA 関連心筋症多施設コホートにおいて、genotype-phenotype の検討を行い、truncation mutation が心表現型の早期発症に関わるリスク因子であった。Study limitation として、家系により登録症例数が異なり、また、同じ遺伝子変異をもつ家系があることが考慮されるが、発端者のみの解析でも同じ傾向であり、本結果は必ずしも家系の登録症例数に強く影響されていない妥当なものであると考

えらた。

E . 結論

LMNA 関連心筋症患者において、truncation mutation は、心表現型を早期に発症するリスク因子であり、truncation mutation キャリアーにはより注意深い診療が必要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto Y, Makiyama T*, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Allele-specific Ablation Rescues Electrophysiological Abnormalities in a Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. *Hum Mol Genet.* 2017 Mar 1. doi: 10.1093/hmg/ddx073. PMID: 28335032 * Corresponding author
2. Sasaki K, Makiyama T*, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0164795. doi: 10.1371/journal.pone.0164795. PMID: 27764147 * Corresponding author
3. Turker I, Makiyama T, Vatta M, Itoh H, Ueyama T, Shimizu A, Ai T, Horie M. A Novel SCN5A Mutation Associated with Drug Induced Brugada Type ECG. *PLoS One.* 2016 Aug 25;11(8):e0161872. doi: 10.1371/journal.pone.0161872. PMID: 27560382
4. 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.* 2016 May 7;37(18):1456-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695.

PMID: 26715165

5. 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.* 2016 Oct;68(4):346-51. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.10.013. PMID: 26620845

2. 学会発表

国内

1. 山本雄大, Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation, 第81回日本循環器学会学術集会, 2017.3.17-19(3.17), 金沢, oral (E), featured research session
2. 西内英, Gene-based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers, 2017.3.17-19(3.18), 金沢, oral (E), featured research session
3. 張田健志, The Phenotype in Cardiomyocytes Derived from Induced Pluripotent Stem Cells of Long QT Syndrome type 8 Patients without Extracardiac Phenotypes, 日本循環器学会学術集会, 2016.3.18-20(3.18), 仙台, poster (E)
4. 西内英, Abnormal Expressions of Cardiac Ion Channels-associated Genes in Lamin A/C-related Cardiomyopathy-specific Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes, 2016.3.18-20(3.18), 仙台, poster (E)
5. 早野護, Electrophysiological Features of Patient-specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying the SCN5A-D1275N Mutation, 日本循環器学会学術集会, 2016.3.18-20(3.18), 仙台, poster (J)

6. 早野 護, Electrophysiological Features of Patient-Specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Carrying the *SCN5A*-D1275N Mutation, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17(7.15), 札幌, oral (E)
7. 張田健志, *I-cis* diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long-QT syndrome with a *CACNA1C* mutation, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17(7.16), 札幌, oral (E)
8. 山本雄大, Modeling the long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17(7.16), 札幌, oral (E)
9. 糺谷泰彦, Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models a missense mutation in the *KCNH2* gene, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17(7.16), 札幌, oral (E)
国際学会
10. 張田健志, *I-cis* diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long-QT syndrome with a *CACNA1C* mutation, European Society of Cardiology Congress 2016 (ESC Congress 2016), 2016.8.26-30(8.29), Roma, Italy, poster
11. 山本雄大, Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with a *CALM2* Mutation, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2016, 2016.11.12-16(11.14), New Orleans, USA, oral, Kenneth D. Bloch

Memorial Lecture, Basic Cardiovascular Science Best Abstract Award

12. Yimin Wuriyanghai, Generation of *LMNA* knockout human induced pluripotent stem cell lines using the CRISPR/Cas9 nickase system, 2016 9th Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs 2016), 2016.10.11-14(10.12), Seoul, Korea, poster

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他