

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 金沢大学附属病院 林 研至

研究要旨：日本人 ARVD/C 15 症例に対し遺伝子解析を行い、80%にデスモゾーム遺伝子変異を見出し、主に truncating PKP2 mutations および missense DSG2 mutations であった。また、HCM と比較し、ARVD/C では致死性心室性不整脈がより高頻度で認められた。

A．研究目的

日本人 ARVD/C におけるデスモゾーム関連遺伝子変異の頻度および臨床病型を明らかにし、致死性心室性不整脈の頻度について肥大型心筋症と比較を行った。

B．研究方法

対象は 2010 Task Force Criteria で Definite と診断された ARVC 15 症例、2011 ACCF/AHA guideline で Definite と診断された HCM 76 症例とした。

ARVC については、デスモゾーム関連遺伝子である PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP のシーケンスを行い、明らかな遺伝子変異が認められなかった場合、TruSight Cardio Sequencing Kit を用いて Targeted next-generation sequencing analysis を行った。HCM については、心筋サルコメア遺伝子である MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT3, TNNT2, TPM1, TTN, ACTC1 のシーケンスを行った。

見いだされた遺伝子変異が Protein-truncating variants (Nonsense, frame shift, essential splice-site variants) であった場合、pathogenic variants とした。また、Missense variants については、Human Genetic Variation Database および the East Asian cohort in the Genome Aggregation

Database (gnomAD)でともに Minor allele frequency が 0.5 %未満であり、以下のいずれかの in silico prediction tools で病原性ありと判断された場合、pathogenic variants とした：SIFT \leq 0.05 (=deleterious), あるいは Polyphen2 HVAR \geq 0.909 (=probably damaging), あるいは CADD $>$ 10 (=potentially pathogenic)。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析については、それぞれの大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会承認を得た。

C．研究結果

ARVD/C 15 症例の臨床像：診断時平均年齢は 52 ± 17 歳であり、男性は 9 症例 (60%) であった。突然死の家族歴を 5 症例 (33%) に認め、致死性心室性不整脈を 12 症例 (80%) に認め、ICD 移植術を 7 症例 (47%) に認めた。

ARVD/C 15 症例に対する遺伝子解析の結果、3 種類の PKP2 遺伝子変異を、5 種類の DSG2 遺伝子変異を、1 種類の RYR2 遺伝子変異を 13 症例に見出した。PKP2 遺伝子変異はすべて Protein-truncating variants であり、DSG2 遺伝子変異はすべて Missense variants であった。

ARVC と HCM の致死性心室性不整脈発

生について比較した。ARVC では経過観察中 15 症例中 12 症例に、HCM では 76 症例中 5 症例に致死性心室性不整脈を認めた。Kaplan-Meier survival curves を作成し比較したところ、ARVC でより若年で不整脈を発症しており、有意差が認められた (Log Rank $P < 0.0001$)

D . 考察

ARVD/C は右室心筋の変性と心室性不整脈を特徴とする疾患であり、デスモゾーム関連遺伝子の変異を認めることが多い。最近の報告では ARVD/C におけるデスモゾーム関連遺伝子変異の頻度は 45.9 - 64.0%とされている。デスモゾーム関連遺伝子変異の頻度は、欧米では PKP2 遺伝子変異が多く、アジアでは DSG2 遺伝子変異が多いと報告されている。本検討ではデスモゾーム関連遺伝子変異の頻度は従来の報告と比べて高く、従来の報告どおり、DSG2 遺伝子変異がより多く認められた。

肥大型心筋症は若年者の突然死の原因として主要な疾患である。今回の検討では ARVD/C において有意に致死性心室性不整脈を認めた。

E . 結論

本検討では ARVD/C 症例の 80% にデスモゾーム遺伝子変異を見出し、主に truncating PKP2 mutations および missense DSG2 mutations であった。HCM と比較し、ARVD/C では致死性心室性不整脈がより高頻度で認められた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Shimajima M, Yuasa S, Motoda C, Yozu G, Nagai T, Ito S, Lachmann M, Kashimura S, Takei M, Kusumoto D, Kunitomi A, Hayashiji N, Seki T, Tohyama S, Hashimoto H, Kodaira M, Egashira T, Hayashi K, Nakanishi C, Sakata K, Yamagishi M, Fuk

uda K. Emerin plays a crucial role in nuclear invagination and in the nuclear calcium transient. *Sci Rep.* 2017 Mar 14;7:44312. doi: 10.1038/srep44312. PubMed PMID: 28290476; PubMed Central PMCID: PMC5349585.

Tsuda T, Hayashi K, Konno T, Sakata K, Fujita T, Hodatsu A, Nagata Y, Teramoto R, Nomura A, Tanaka Y, Furusho H, Takamura M, Kawashiri M, Fujino N, Yamagishi M. J Waves for Predicting Cardiac Events in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:1136-42

Nagata Y, Yamagishi M, Konno T, Nakanishi C, Asano Y, Ito S, Nakajima Y, Seguchi O, Fujino N, Kawashiri MA, Takashima S, Kitakaze M, Hayashi K. Heat Failure Phenotypes Induced by Knockdown of DAPIT in Zebrafish: A New Insight into Mechanism of Dilated Cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2017 Dec 12;7(1):17417. doi: 10.1038/s41598-017-17572-y. PubMed PMID: 29234032; PubMed Central PMCID: PMC5727169

2. 学会発表

Satoru Niwa, Kenshi Hayashi, Seiko Ohno, Noboru Fujino, Toyonobu Tsuda, Hiroshi Furusho, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Hayato Tada, Yoji Nagata, Ryota Teramoto, Akihiro Nomura, Yoshihiro Tanaka, Masayuki Takamura, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi, Genotype Distribution and Prognosis of Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy Patients, The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 23, 2018, Osaka.

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 なし