

左室緻密化障害を伴う X 染色体劣性の非症候性家族性心臓伝導障害 「心筋エメリノパチー」に関する研究

研究分担者 蒔田 直昌

研究協力者 石川 泰輔

所 属 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科

研究要旨

【目的】 X 染色体劣性遺伝形式の家族性心臓伝導障害の原因遺伝子を解明し、その臨床的特徴を明らかにすること。【対象と方法】 家族性洞不全症候群 (87 人) と家族性房室ブロック (36 人) のゲノム DNA を次世代シーケンサーで解析した。【結果】 X 染色体劣性遺伝形式を示す 3 家系に、Emery-Dreifuss 筋ジストロフィーの原因遺伝子エメリン (*EMD*) の変異を同定した。3 家系には神経・骨格筋の障害はなく、進行性心房静止と左室緻密化障害 (LVNC) という共通の臨床像を持っていた。日本人小児 LVNC (102 人) を遺伝子解析したところ、LVNC と心房静止の合併を示す 1 家系に *EMD* 変異を同定した。4 家系中 2 家系に脳血栓症の合併が見られた。【結論】 Q 心筋エメリノパチーは、X 染色体劣性の遺伝形式を示し LVNC を合併する非症候性の新規の進行性心房伝導障害で、LVNC と心房静止の相乗効果によって高い血栓症のリスクを示す新規の家族性心臓伝導障害である。

A. 研究目的

家族性心臓伝導障害は、洞結節・房室結節・His-Purkinje 系などの刺激伝導系の遺伝性障害で、これまでに心筋 Na チャネル (*SCN5A*)・核膜タンパクラミン (*LMNA*)・ペースメーカーチャネル (*HCN4*) などの原因遺伝子が知られている。これらの遺伝子変異キャリアは、時に様々な心筋症を合併することが知られている。*SCN5A* や *LMNA* には拡張型心筋症 (DCM) の合併が、*HCN4* には左室緻密化障害 (LVNC) の合併が知られている。最近明らかになったコネキシン 45 (*GJCI*) 変異は、心房心筋症と歯骨の形成異常を合併する症候性心房伝導障害である (Seki, Makita et al. JACC 2017)。また一部の心臓伝導障害には神経・骨格筋の異常を合併する症例も少なくない。本研究の目的は、最近同定した X 染色体劣性遺伝形式を示す家族性心臓伝導障害の原因遺伝子を解明し、その臨床的特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

家族性洞不全症候群 (SSS; 87 人) と家族性房室ブロック (AVB; 36 人) のゲノム DNA を用いて 457 個または 90 個の心疾患関連遺伝子のエクソキャプチャーパネルを作成し、次世代シーケンサーでシーケンスした。ヒトレファレンスゲノム (GRCh37) にマッピングし、バリエントコール後、公共多型データベースでマイナーアレル頻度 (MAF) > 0.1% のバリエントを除外した。また、*EMD* 変異と LVNC の関連を調べるために、小児 LVNC (102 人) に対して LVNC 関連 73 遺伝子のシーケンス解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号) に準拠して実施した。

C. 研究結果

心臓伝導障害発端者 87 人のパネル解析から、3 家系に X 染色体の *EMD* 遺伝子に変異 (Start-loss 変異: p.M1V、スプライシング変異: c.226-2A>C、ミスセンス変異: p.S8L) を同定した。LVNC 症例 (102 人) のシーケンス解析から、心房静止と LVNC を示す少年にフレームシフトをきたす *EMD* の 1 塩基欠損 (p.L139fsX98) が同定された。今回 *EMD* 変異が同定された 4 家族の発端者はいずれも伝導障害の他に LVNC を合併しており、そのうち 3 人は心房静止を示していた。発端者 2 人は脳梗塞を合併し、家系内には脳卒中の既往歴を持つもの多かった。罹患者はいずれも男性で、女性のヘテロキャリア 2 名は無症状で軽微な心電図異常のみだけであった。家系内には神経筋の異常や高 CK 値を示すものはなかった。

D. 考察

家族性心臓伝導障害と LVNC は多くの遺伝子が関与する複雑な心疾患だが、これまで両者のオーバーラップは報告されていない。今回我々は初めて、LVNC を有する心臓伝導障害 4 家系に *EMD* 変異を同定した。*EMD* と *LMNA* はともに核膜タンパクの遺伝子である。*EMD* は進行性筋力低下・関節拘縮有・心疾患という三つの兆候を特徴とする Emery-Dreifuss 筋ジストロフィー (EDMD) の原因遺伝子だが、我々の 4 家系には神経筋症状や CK 値異常などは見られず、「心筋エメリノパチー」は LVNC を合併する X 染色体劣性の非症候性遺伝性心臓伝導障害という新しい疾患範疇だと考えられる。同様の所見は *LMNA* でも見られ、一部の *LMNA* 変異は多くの組織の異常を巻き込む症候性の常染色体優性 EDMD・肢体筋ジストロフィーをきたすが、一部の変異は非症候性の DCM+伝導障害という臨床像を示す。我々は今回 LVNC を合併する伝導障害 4 家系に *EMD* 変異を同定したが、LVNC 328 例のパネル解析では *EMD* 変異は同定されなかったという報告もある (van Wanang et al. JACC 2018)。LVNC 患者の選択バイアスがある可能性も含めて、今後さらなる解析が必要である。

E. 結論

心筋エメリノパチーは核膜タンパク遺伝子 *EMD* の変異による X 染色体劣性遺伝形式の遺伝性心臓伝導障害だが、神経・骨格筋の異常を伴わない。進行性の心房静止と LVNC を高率に合併するため、血栓症の合併が多く、伝導障害・心不全の治療の他に抗凝固療法の選択が勧められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, (他31名), Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. *JAMA Cardiol.* 2019;(3):246-254. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4925.2019

[和文]

1. 石川泰輔, 蒔田直昌. 進行性心臓伝導障害の病態と遺伝的背景. *循環器内科.* 2018;84:721-728
2. 蒔田直昌. 家族性心房細動の遺伝子基盤. *心電図.* 2018;38:286-290.
3. 蒔田直昌. 心臓突然死の病態解明における最新の遺伝学研究—ゲノムワイド関連解析と次世代シーケンス解析—. *循環器内科.* 2018;84:699-704.
4. 石川泰輔, 蒔田直昌. QT短縮症候群：致死性イベントのリスクが高い. In: 村川裕二, ed. 循環器科の心電図: ECG for Cardiologists 東京: 南江堂; 2018: 151-156.
5. 辻幸臣, 蒔田直昌. 不整脈の発生機序. In: 小室一成・平尾見三, eds. 循環器内科専門医バイブル3 不整脈 識る・診る・治す 東京: 中山書店; 2018: 33-42.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yamamoto Y, Makita N, et al. Single Cell Electrophysiological Analysis of Human iPSC Cell-Derived Cardiomyocytes Generated from Long-QT Syndrome Patients Carrying a CALM2 Mutation Using a Membrane Voltage Imaging System. 11th APHRS,

Taipei.

2. Makita N. Genotype-Dependent Differences in Short QT Syndrome. 11th APHRS, Taipei.
3. Makita N. Atrial Conduction Defects Caused by a Connexin45 Mutation. 11th APHRS, Taipei.
4. Makita N. Novel Arrhythmia Syndrome Associated with Gap Junction Mutations. 11th APHRS, Taipei.
5. Makita N. Clinical and Genetic Basis of Calmodulinopathy. 11th APHRS, Taipei.
6. Tsuji Y, Makita N. et al. Mechanisms of Electrical Storm Associated with QT Prolongation: Successful Mapping of Torsades de Pointes in Rabbits. AHA 2018, Chicago, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし