

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括分担研究報告書

研究分担者 木村 剛（京都大学医学研究科・教授）

特発性心筋症に関する調査研究：特発性心筋症の遺伝的背景に関する研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

lamin A/C遺伝子 (LMNA) は、その遺伝子異常により、心臓伝導障害、心房性不整脈、致死性心室性不整脈、心機能低下を伴い、心臓突然死や重症心不全を引き起こす。遺伝子変異の種類に関しては、ミスセンス、欠失、挿入変異などがあり、疾患発症機序に関して、機能が障害された変異タンパク質による影響や正常タンパク質の発現低下が考えられる。今回、家族性心臓伝導障害+拡張型心筋症を呈するLMNAミスセンス変異症例において、疾患発症機序に関する検討を行った。

B. 研究方法

患者末梢血よりDNA、RNAを抽出し、LMNAコード領域のシーケンシング、また、相補的DNA (cDNA) においてQPCR法による遺伝子発現定量を行い疾患発症機序に関して検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は、施設の倫理委員会にて承認を受け、インフォームドコンセントを行い施行した。

C. 研究結果

家族性心臓伝導障害、拡張型心筋症を呈する2家系に関して遺伝子解析を行い、LMNAミスセンス変異Q312Hを検出した。本変異は、筋ジストロフィーと心臓伝導障害を認めるフランス人家系にて報告されているが (Yaou et al. Rev Neurol. 2005)、本家系では骨格筋の症状は認めなかった。cDNAのシーケンシングでは、変異アレルは認めず、QPCRでは、LMNA発現は90%低下していた。本解析より、ミスセンス変異Q312Hは、スプライシング異常を来し、変異アレルは、ナンセンス変異依存mRNA分解機構 (NMD) による分解を受け、ラミンA、C蛋白発現が低下していることが原因であると考えられた。

D. 考察

lamin A/C遺伝子関連心筋症における発症機序に関して、Q312HはNMDによる変異アレルからの発現低下を生じ、疾患を発症することが分かった。興味深いことに遺伝子発現は半分以下に低下しており、今後、メカニズムの検討、より多くの症例において遺伝型、疾患発症メカニズムと重症度の相関に関する検討が必要であると考えられた。

E. 結論

lamin A/C遺伝子関連心筋症における発症機序に関して、NMDによる変異アレルからの発現低下が原因となり得ることが分かった。lamin A/C遺伝子関連心筋症に関しては、家系により重症度が異なり、今後このような疾患発症機序のリスク層別化への応用が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. J. Gao, T. Makiyama, S. Ohno, Y. Yamamoto, Y. Wuriyanghai, H. Kohjitani, A. Kashiwa, H. Huang, K. Katou, M. Horie, T. Kimura. Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional In Silico Model. European Society of Cardiology Congress 2019 (ESC 2019), 2019.8.31-9.4(9.3), Paris, France, moderated poster

2. Takanori Aizawa, Takeru Makiyama, Hai Huang, Tomohiko Imamura, JingShan Gao, Yimin Wuriyanghai, Takeru Makiyama, Yuta Yamamoto, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Hai Huang, Wuriyanghai Yimin, Hirohiko Kohjitani, Yuta Yamamoto, Seiko Ohno, Minoru Horie. Patients characteristics of idiopathic ventricular fibrillation carrying SCN5A mutations without Brugada or long QT syndrome. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2019), 2019.11.24-27, Bangkok, Thailand, poster(E) 国外

3. Jingshan Gao, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Yuta Yamamoto, Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Asami Kashiwa, Hai Huang, Kouichi Katou, Minoru Horie, Takeshi Kimura. Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional in Silico Model. 第66回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.25), 横浜, 口頭

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし  
2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし