

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担総合研究報告書

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

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

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laminopathy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+心臓伝導障害を呈し、特発性拡張型心筋症の5%程度を占めると考えられている。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、根本的治療法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、77症例、45家系における検討を行った。

B. 研究方法

LMNA変異の判明している77症例、45家系において、遺伝型（truncation mutation or missense mutation）、表現型（心臓伝導障害、左室駆出率低下（EF<50%）、心房性不整脈、致死性心室性不整脈）に関して検討を行った。

（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

遺伝子解析を施行した平均年齢は45±17才であり、フォロー期間の中央値は49か月であった。77例中、71例（92%）において、心疾患を認め、それぞれの表現型の頻度は、心臓伝導障害81%、左室駆出率低下45%、心房性不整脈58%、致死性心室性不整脈26%であった。フォローアップ期間中に、9例（12%）死亡し、7例は末期心不全死、2例は突然死であった。遺伝子解析の結果、58例（31家系）にtruncation mutationを検出し、19例（14家系）にmissense mutationを認めた。心臓伝導障害、左室駆出率低下は、truncation mutation群にてmissense mutation群より有意に若年での発症を認めた。また、多変量解析により、truncation mutationは、心臓伝導障害、心房性不整脈、左室駆出率低下早期発症のリスク因子であった。

D. 考察

truncation mutationが心疾患の早期発症に関わるメカニズムとして、truncation mutationでは、A-type laminのhaploinsufficiency（変異アレルからの蛋白は発現しない）になると考えられるが、missense mutationは変異アレルから産生されたタンパクがpartialに機能を有するため症状が軽減されるのではないかと推察された。また、海外の遺伝型・表現型の解析では、男性にて予後不良

である性差が報告されているが（Van Rijsingen et al. JACC 2011）、本研究では明らかな性差を認めなかった。この相違点に関して、人種差や我々のコホートではtruncation mutationが75%（v.s. 45%）と多いことが関与し得ると考えられた。

limitationとして、本研究はretrospective studyであり、家族性の拡張型心筋症、心臓伝導障害が遺伝子解析の対象となりやすいため本コホートはLMNA変異による心筋症の全体像を反映していない可能性がある。また、本研究では心筋症の主な原因であるサルコメア関連遺伝子に関して解析されていない。他には、変異によりエンターした症例数が異なる、遺伝子解析されていない死亡した家族症例は本研究に含めていないためイベントを過少評価している可能性等がある。

E. 結論

LMNA関連心筋症において、truncation mutationは心疾患の早期発症に関与していると考えられた。遺伝子解析は診断のみならずリスク層別化にも有用である可能性が示唆された。

本研究は、*Cir Cardiovasc Genet*誌に論文発表を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Dec;10(6). pii: e001603. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001603.PMID: 29237675
2. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, Nogami A, Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, Makita N, Shimizu W, Horie M,

Kusano K. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry.. *Circ J.* 2018 Oct 25;82(11):2707-2714. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0339. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078822

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1. 西内 英, Gene-based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2017, 2017.8.26-30, Barcelona, Spain, Poster
2. 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 (ESC2019), 2019.8.31-9.4(9.3), Paris, France, moderated poster
3. 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
4. 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