

筋ジストロフィーの原因遺伝子デスミンに変異を有する進行性心臓伝導障害に関する研究

研究分担者 蒔田 直昌

研究協力者 石川 泰輔

所 属 国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター

研究要旨

【目的】原因不明の進行性心臓伝導障害の病因を解明すること【対象と方法】心臓 Na チャネルとラミンは進行性心臓伝導障害の主たる原因遺伝子である。これらの遺伝子の変異が同定されない進行性心臓伝導障害 53 人を対象に、網羅的な遺伝子解析を行った。発端者からゲノム DNA を抽出し、心疾患関連遺伝子 215 個の全エクソンをターゲットして作成した遺伝子パネルを用い、次世代シーケンサーによって網羅的シーケンスを行った。【結果】53 人中 2 人に骨格筋・心筋の中間径フィラメントの構成蛋白であるデスミン (*DES*) の変異 (p.117_118delDinsEKV と p.R454W) を同定した。前者は 3 世代の大家系で、房室ブロック+完全房室ブロック、心房細動、心室頻拍に近位筋萎縮、球麻痺症状を伴いペースメーカー植え込みの家族歴があり、進行性伝導障害と筋ジストロフィーを合併していた。後者は両親が健常な *de novo* 症例で、左室緻密化障害を伴い、20 歳の時に冠動脈解離によって心筋梗塞となったが、筋ジストロフィーの症状はない。【結論】進行性心臓伝導障害の原因は様々で、原因探索のために網羅的遺伝子探索が有用なことがある。デスミンは筋ジストロフィーと心臓伝導障害の原因遺伝子だが、変異キャリアの臨床像は極めて多彩である。

A. 研究目的

進行性心臓伝導障害は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*) などの原因遺伝子が知られている。我々は最近、左室緻密化障害 (LVNC) と歯骨の形成異常を合併する症候性心房伝導障害にコネキシン 45 (*GJCI*) 変異を同定し (Seki, Makita et al. JACC 2017)、LVNC と進行性心房静止と特徴とする X 染色体劣性の伝導障害 4 家系にエメリン遺伝子変異を同定した。

本研究の目的は *SCN5A*, *LMNA* などの既知の遺伝子に変異が同定されない進行性心臓伝導障害患者の病態を解明するために、遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子解析を行うことである。

B. 研究方法

PCR-Sanger 法によるスクリーニングで遺伝子

変異が同定できなかった、進行性心臓伝導障害患者 52 人を対象とした。215 個の心疾患関連遺伝子のエクソンキャプチャーパネル (Haloplex) を作成し、患者ゲノム DNA からライブラリを作成し、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。

(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

53人中2人に骨格筋・心筋の中間径フィラメントの構成蛋白であるデスミン (DES) の変異 (p.117_118delDinsEKV と p.R454W) を同定した。前者はペースメーカー植え込みの家族歴を持つ3世代の大家系で、28歳の時に失神で発症し、房室ブロック・完全房室ブロック・心房細動・心室頻拍などの不整脈と、近位筋萎縮、球麻痺症状などの筋ジストロフィー症状を特徴としていた。一方後者は両親が健常な *de novo* 症例で、6歳の時に心電図異常を指摘された。10歳ころより心電図左室前側壁誘導に著明な進行性のST低下を認め、11歳で完全房室ブロックのためペースメーカーを装着した。心エコー上左室緻密化障害が指摘され、20歳の時に冠動脈解離による心筋梗塞を2度繰り返し、現在補助人工心臓をいれ心臓移植の待機中である。しかし筋ジストロフィーの症状はない。

D. 考察

デスミンは骨格筋・心筋の中間径フィラメントの構成蛋白で、筋ジストロフィーの原因遺伝子でもある。しかし同じデスミン遺伝子でも、筋ジストロフィー症状があるものとないものや、冠動脈乖離による心筋梗塞など、臨床像は極めて多様である。進行性の著明なST低下と冠動脈乖離がDES変異と関連しているかどうかは現時点では不明だが、症例を増やして検討する必要がある。

E. 結論

進行性心臓伝導障害の遺伝子背景は多彩で、原因遺伝子を解明するためには網羅的な遺伝子パネル解析が有効である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Tamiya R, Makita N et al. Desmin - related myopathy characterized by non - compaction cardiomyopathy,

cardiac conduction defect, and coronary artery dissection. **ESC Heart Fail.** in press.

2. Zankov DP, Makita N et al. Identification of Transmembrane Protein 168 Mutation in Familial Brugada Syndrome. **FASEB J.** in press.
3. Shimizu W, Makita N, et al. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol.** 2019;4(3):246-254.
4. Crotti L, Makita N, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J.** 2019;40(35):2964-2975.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Makita N, Genetic of cardiac conduction disturbance, 12th Asia Pacific heart Rhythm Society Scientific Session, Thailand. 2019/10/25
2. Ishikawa T, Makita N et al. Cardiac Emerinopathy, Novel Nonsyndromic Xlinked Left Ventricular Noncompaction Associated With Progressive Atrial Conduction Disturbance, The 40th Heart Rhythm Society Scientific Sessions, USA. 2019/5/9

[国内学会]

1. Ishikawa T, Makita N. Functional Reappraisal of SCN5A Mutations Reemphasize Their Predictive Value for Lethal Cardiac Events in Brugada Syndrome, 第66回日本不整脈心電学会, 神奈川. 2019/3/30
2. Makita N, Ishikawa T. Japanese Brugada Exome Consortium Investigators, Comprehensive Analyses Using Functional Evaluation and Whole-exome Sequencings to Decipher the Genetic predispositions for Sudden Death in Brugada Syndrome, 第83回日本循環器学会学術集会, 神奈川. 2019/3/30
3. Ishikawa T, Makita N. Japanese Brugada Exome project. Whole-Exome Sequencing to Discover Novel Responsible Genes for Brugada Syndrome: A Multicenter Japanese Registry, 第83回日本循環器学会学術集会, 神奈川. 2019/3/30

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 |