

筋ジストロフィー関連遺伝子と家族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 123 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 457 個または 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】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

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ある。これまでにその関連遺伝子として、心筋 Na チャネル (*SCN5A*)・ペースメーカーチャネル (*HCN4*) などの心筋イオンチャネル遺伝子のほかに、核膜タンパクラミン (*LMNA*) やエメリン (*EMD*) や中間径ファイラメント構成蛋白デスミン (*DES*) などの筋ジストロフィー関連遺伝子も関与していることが知られている。最近我々が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同定したコネキシン 45 (*GJCI*) 変異のように (Seki, Makita et al. JACC 2017)、一部の心臓伝導障害には神経・骨格筋を含めた心臓以外の合併症を有する症例が少なくない。しかし、心臓伝導障害の原因である筋ジストロフィー遺伝子変異のキャリアが、どの程

度心筋症や非心臓合併症を持つのかなどの詳しい臨床像には不明の点が多い。

本研究の目的は進行性心臓伝導障害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い、筋ジストロフィー関連遺伝子を有する家族性心臓伝導障害患者の特徴的な臨床像を解明することである。

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 123 人（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)）を対象とした。457 個または 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

123 家系のうち、心房静止と左室緻密化障害 (LVNC) を伴い、脳梗塞の家族歴が濃厚な 4 家系に X 染色体のエメリン遺伝子 (EMD) の変異を同定した。EMD は筋ジストロフィーの原因遺伝子だが、家系内には骨格筋の異常や血中 CK 高値を示すものはなかった。また、別の 2 家系に骨格筋・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) の変異を同定した。そのうちの 1 家系はペースメーカ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。もう 1 家系に筋ジストロフィーの症状はないが、心電図の著明な進行性の ST 低下を認め、20 歳の時に冠動脈解離による心筋梗塞を 2 度繰り返し、現在補人工心臓を入れ心臓移植の待機中である。

D. 考察

進行性心臓伝導障害にはまだ確立した定義がないが、骨格筋ミオパチーを除外診断とする提案が存在する。ラミン・エメリン・デスミンはいずれもミオパチーの原因遺伝子であり、ミオパチーと伝導障害や心筋症を合併する症例もあるが、ミオパチーの臨床症状を全く示さない症例もあり、ミオパチーと心臓伝導障害と心筋症は

様々な程度の臨床像が連続的にオーバーラップした症候群であると考えたほうが適切と考えられる症例も多い。

E. 結論

進行性心臓伝導障害の少なくとも一部は、心筋症やミオパチーがオーバーラップした連続した症候群であり、その原因遺伝子を解明するためには網羅的な遺伝子解析が有効である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Tamiya R, Saito Y, Fukamachi D, (他7名), [Makita N](#), Sumitomo N, Okumura Y. Desmin - related myopathy characterized by non - compaction cardiomyopathy, cardiac conduction defect, and coronary artery dissection, **ESC Heart Fail**. in press.
2. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, (他11名), [Makita N](#), (他5名). Identification of Transmembrane Protein 168 Mutation in Familial Brugada Syndrome, **FASEB J**, in press.
3. 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;4:246-254.
4. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, (他23名), [Makita N](#), (他14名). Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry, **Eur Heart J**, 2019;40(35):2964-2975.

[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**, 84, 721-728, 2018.
2. [蒔田直昌](#). 家族性心房細動の遺伝子基盤. **心電図**, 38, 286-290, 2018.
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ズ解析—. **循環器内科**, 84, 699-704, 2018.

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, 151-156, 2018.
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, 33-42, 2018.

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
3. 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. 2018/11/11
4. Makita N, Genotype-Dependent Differences in Short QT Syndrome, 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Taiwan. 2018/10/20
5. Makita N, Atrial Conduction Defects Caused by a Connexin45 Mutation. 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Taiwan. 2018/10/20
6. Yamamoto Y, Makita N, et al., Single Cell Electrophysiological Analysis of Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes Generated from Long-QT Syndrome Patients Carrying a CALM2 Mutation Using a Membrane Voltage Imaging System, 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Taiwan. 2018/10/19.
7. Makita N, Novel Arrhythmia Syndrome Associated with Gap Junction Mutations, 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Taiwan. 2018/10/19
8. Makita N, Clinical and Genetic Basis of

Calmodulinopathy, 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei. Taiwan. 2018/10/19

[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 |