

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

研究分担者 藤野陽（金沢大学医薬保健研究域保健学系・准教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

早発性心臓刺激伝導系障害を示す23名の心筋症発端者（女性12名、52%）において、不整脈・心筋症関連117遺伝子の次世代シーケンスを施行した。本遺伝学的検査にてアレル頻度0.1%未満のレアバリエントを検索し、American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)ガイドラインに準じて、11名の発端者に *EMD*、*LMNA*の他、*KCNH2*、*SCN5A*、*SCN10A*や*MYH6*等のバリエントを検出した。これらバリエントを機能解析にて検討し、その病原性を確認できた。また遺伝子変異確定肥大型心筋症患者において嚥下誘発性上室頻拍を診断し、内服加療を行った。内服加療のみで本不整脈が改善した後、10年以上の長期経過において再発を認めていない。

A. 研究目的

早発性心臓刺激伝導系障害を示す心筋症患者において遺伝学的検査を施行し、検出されたバリエントの病原性を、機能解析にて検討した。また遺伝子変異確定肥大型心筋症患者において、嚥下誘発性不整脈の経過を観察した。

B. 研究方法

心臓刺激伝導系障害を示す23名の心筋症発端者（女性12名、52%）において、不整脈・心筋症関連117遺伝子の次世代シーケンスを施行した。アレル頻度0.1%未満のレアバリエントを検索し、American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)ガイドラインに準じ、バリエントの病原性を検討した。（倫理面への配慮）

遺伝学的検査は、金沢大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会において、承認された。全ての対象者に対して文書を用いて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

11名の発端者に*EMD*や*LMNA*の他、*KCNH2*、*SCN5A*、*SCN10A*や*MYH6*等のバリエントを検出した。次世代シーケンスの結果に機能解析を追加して、検出されたバリエントの病原性を明確化することに成功した。また遺伝子変異確定肥大型心筋症患者にて診断された嚥下誘発性上室頻拍が薬剤内服のみで軽快し、10年以上の経過で再発しなかったことを観察できた。

D. 考察

心臓刺激伝導系障害を示す心筋症発端者23名のうち、ほぼ半数の11名に病原性変異が検出された。今後、病態解明の一助となることが期待される。

E. 結論

*EMD*や*LMNA*の他、*KCNH2*、*SCN5A*、*SCN10A*や*MYH6*等のバリエントは、早発性心臓刺激伝導系障害に病原性を示すことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 学会発表

1. 論文発表

- Hayashi K, Teramoto R, Nomura A, Asano Y, Beerens M, Kurata Y, Kobayashi I, Fujino N, Furusho H, Sakata K, Onoue K, Chiang DY, Kiviniemi TO, Buys E, Sips P, Burch ML, Zhao Y, Kelly AE, Namura M, Kita Y, Tsuchiya T, Kaku B, Oe K, Takeda Y, Konno T, Inoue M, Fujita T, Kato T, Funada A, Tada H, Hodatsu A, Nakanishi C, Sakamoto Y, Tsuda T, Nagata Y, Tanaka Y, Okada H, Usuda K, Cui S, Saito Y, MacRae CA, Takashima S, Yamagishi M, Kawashiri MA, Takamura M. Impact of functional study on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system disease; *Cardiovascular Research.* ,116: 2116-2130,2020.
- Fujino N, Hayashi K, Sakata K, Tada H, Nakanishi C, Tsuda T, Nomura A, Yoshida S, Sakamoto Y, Kato T, Furusho H, Kawashiri MA, Takamura M. Transient swallowing-induced atrial tachycardia in a patient with genotyped hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Case Reports.* 8: 1809-1813, 2020.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし