

研究要旨

家族性拡張型心筋症、心臓伝導障害を来たす原因遺伝子として、核膜の裏打ちタンパクであるラミンA、Cをコードする*LMNA*、心臓ナトリウムチャンネル遺伝子をコードする*SCN5A*等が報告されている。我々は、家系に複数のペースメーカー植込み、心不全、心臓突然死を認める新規症例（78歳女性：心房細動、房室ブロック、ペースメーカー植込み、脳梗塞後）において次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行い、*LMNA*遺伝子変異を検出した。家系解析では有症状者に同変異を認め、本変異が心筋症の原因であると考えられた。

A. 研究目的

家族性拡張型心筋症、心臓伝導障害を来たす原因遺伝子として、核膜の裏打ちタンパクであるラミンA、Cをコードする*LMNA*、心臓ナトリウムチャンネル遺伝子をコードする*SCN5A*等が報告されている。我々は、拡張型心筋症+家族性心臓伝導障害を呈する新規症例において、疾患発症原因の解明を目的に遺伝子解析、家系解析を行った。

B. 研究方法

次世代シーケンサー（MiSeq）を用いて心臓イオンチャンネル、サルコメア蛋白をコードする60遺伝子の解析を行い、有意な変異に関しては、ダイレクトSangerシーケンシング法による塩基配列の確認を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は、当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

症例は、78歳女性、50歳時に高度房室ブロックによるペースメーカー植込み、56歳時心房細動、脳梗塞の既往を有し、家系に、心臓突然死4例、デバイス植込み9例、心不全5例を認めた。末梢血白血球細胞より抽出したDNAによる遺伝子解析により、*LMNA*遺伝子に377番目のアミノ酸ArgがHisに変わるヘテロミスセンス変異を同定した。（rs61672878）病原性に関しては、ClinVar, Varsomeでは、ACMG classificationにてpathogenicであった。家系解析の結果、完全房室ブロック、心房細動を呈する他の2例においても同変異を検出した。引き続き家系解析をすすめている。

D. 考察

本家系にて検出された*LMNA* p. R377Hに関しては、以下のように複数の報告がある。拡張型心筋症+心臓伝導障害(1)、Emery-Dreifuss筋ジストロフィー(2)、LGMD1B(3)の表現型を呈する症例において報告されている。また、培養線維芽細胞、筋芽細胞を用いた解析では、クロマチンのlocalization異常によりmRNA転写障害が認められた(2)。本家系では、明らかな筋ジストロフィー、神経症状を呈する例は認めておらず、心臓の表現型（拡張型心筋症+心臓伝導障害）を呈する家系であると考えられ、*LMNA*変異による表現型の多様性に関しては今後の更なる検討が必要である。

参考文献

1. Taylor et al. J Am Coll Cardiol. 2003
2. Reichart et al. BMC Cell Biology. 2004

3. Muchir et al. Hum Mol Genet. 2000

E. 結論

遺伝子解析の結果、本家系は、*LMNA*関連心筋症による家族性拡張型心筋症+心臓伝導障害と診断された。*LMNA*関連心筋症は、他の特発性拡張型心筋症と比較して予後不良であるという報告もあり、キャリアーのフォローやデバイス（植込み型除細動器）の適応に遺伝子解析による診断は重要であると考えられた。

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（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1. Jingshan Gao, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Yuta Yamamoto, Asami Kashiwa, Tomohiko Imamura, Takanori Aizawa, Hai Huang, Hirohiko Kohjitani, Minoru Horie, Takeshi Kimura. Modeling RYR2-related Long-QT Syndrome using iPS Cell Model Generated by CRISPR/Cas9-based Knock-in Genome Editing Technology 第86回日本循環器学会学術集会（JCS2022）, oral
2. Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Hirohiko Kohjitani, Thomas Maurissen, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Jingshan Gao, Hai Huang, Tomohiko Imamura, Takanori Aizawa, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Futoshi Toyoda, Seiich Sato, Kazuhiro Takahashi, Knut Woltjen, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura Inhibition of Late Sodium Current Shortens Action Potential Durations in CACNA1C-E1115K iPS Cell Model with Disrupted Cav1.2 Ion Selectivity 第67回日本不整脈心電学会学術集会（JHRS2021）, oral
3. Jingshan Gao, Takeru Makiyama, Yuta Yamamoto, Asami Kashiwa, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Hai Huang, Hirohiko Kohjitani, Kouichi Kato, Seiko Ohno, Minoru Horie, Takeshi Kimura Modeling Novel Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)-Associated Calmodulin Mutation CALM2-E46K using iPS cells 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム（BCVR2021）, poster

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