

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

頻脈誘発性心筋症と遺伝子に関する研究

研究分担者 中野 由紀子 広島大学 大学院医系科学研究科循環器内科学・教授

研究要旨

頻脈誘発性心筋症(TIC)は、頻脈が原因で左心機能低下をきたし、頻脈の治療により左心機能が改善する心筋症である。そのメカニズムは完全に解明されておらず、その他の心筋症に心房細動(AF)が合併した状態との鑑別も困難である。今回我々は、TICの遺伝的背景を明らかにするために、ゲノムワイド関連研究(GWAS)を行い、TICの関連遺伝子の検出を行った。TICのメカニズムの解明および、他の心筋症との鑑別、早期発見・早期治療介入に有用である。

A. 研究目的

AFによって誘導されるTICの遺伝的背景を明らかにするために、ゲノムワイド関連研究(GWAS)を行う。

B. 研究方法

広島大学循環器内科で診断されたAFを背景とした頻脈誘発性心筋症164例を用いてGWASを行った(女性28.57%, 平均年齢 64 ± 10 歳)。広島大学循環器内科で診断されたAFを背景とした頻脈誘発性心筋症164例を用いてGWASを行った(女性28.6%, 平均年齢 64 ± 10 歳)。コントロール1(Normal control: NC)として国立長寿医療研究センターの16130例の不整脈を持たない症例を用いた(女性55.9%, 平均年齢 74 ± 6 歳)(GWAS1)。また、TICでないAF(広島大学循環器内科で診断)740例(女性24.6%, 平均年齢 62 ± 11 歳)をコントロール2(Atrial fibrillation: Af)として用いた。(GWAS2)機能解析にはwebアプリケーションであるFUMAを用いて行った。本解析で得られたGWAS統計量を用いてTranscriptome-wide association Study (TWAS)MetaXcan(<https://github.com/hakyimlab/MetaXcan>)を用いて行った。

(倫理面への配慮)
疫学研究倫理審査委員会で審査を受けている。

C. 研究結果

GWAS1: 合計13のSNPが示唆的な関連を示した($P < 1e-6$) PITX2の近傍に位置するrs12646754が最も高い有意性を示した($P = 1.77E-12$ 、オッズ = 2.42、95%CI [1.89 -3.02])。GWAS2: 合計2

つのSNPがTICとAf GWASに示唆的な関連($P < 1e-6$)を示した。invader assayの結果、10個のSNPs (rs7581466 [FARSB], rs12646754 [PITX2], rs14858091 [CAPN11], rs55610293 [DPP6], rs147340054 [LINC001153, FGFR2], rs56220041 [UNC5B], rs117154649 [ARHGAP20], rs9545262 [LINC00382], rs11856233 [NEO1], rs79435423 [KLK3])がTICの候補SNPsとして挙げられた

D. 考察

心房細動でTICを発症する症例の候補遺伝子について検討し、いくつかの候補が見つかった。今後、症例を増やして検証が必要である。

E. 結論

TICの関連遺伝子が検証により明らかになれば、TICの早期発見、非虚血心筋症との鑑別、治療介入に有用である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

未

2. 学会発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

未

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし