

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 飯尾 千春子

学位論文名 肥大型心筋症における刺激伝導障害と *SCN10A* 遺伝子多型との関連

学位論文の要約

【背景】肥大型心筋症 (HCM) は高血圧や弁膜症などの心肥大を来たす明らかな原因がないにも関わらず、左室ないしは右室心筋の異常な肥大を生じる疾患であり、高血圧や弁膜症によるものと違い、不均一な心肥大を呈するのが特徴である。分子遺伝学の進歩により、次々と病因遺伝子変異が同定されており、これまでに心筋 β ミオシン重鎖、心筋トロポニン T、心筋ミオシン結合蛋白 C などの少なくとも 11 種のサルコメア関連遺伝子を中心として 1400 か所以上の遺伝子変異が報告されている。しかし病因遺伝子変異が原因となり肥大を呈する機序は単一ではなく、修飾遺伝子や環境要因も表現型発現に関連し、心血管イベントの発症リスクに影響を及ぼすとされている。レニンアンジオテンシン系やエンドセリンなどの多くの修飾遺伝子が HCM 患者において表現型発現や心血管イベントと関連があると報告されており、これらのことより HCM の病態は複雑となってきた。 *SCN10A* 遺伝子は電位依存性 Na チャネル ($Na_v1.8$) の α サブユニットをコードしており、脊髄後根神経節や心筋細胞に発現している。ゲノムワイド関連解析では *SCN10A* 遺伝子多型 (rs6795970) が P 波幅、PR 時間、QRS 波幅を延長し、さらには第 1 度房室ブロック、脚ブロック、二束ブロック、心房細動とも関連があると報告されている。また、フラミンガム研究では PR 時間の延長が心房細動発症リスクを増加させると報告されている。HCM 患者においては、刺激伝導障害の合併は生活の質の低下をもたらすだけでなく、心不全やペースメーカー植込みを要する洞不全症候群や房室ブロックの合併、ときには致死的不整脈を惹起し得るため臨床問題となる。HCM において、刺激伝導障害に関連する遺伝子多型を評価することは、心血管イベント発症のリスク層別化に有用である可能性があるが、その検討は未だなされていない。

【目的】 *SCN10A* 遺伝子多型 (rs6795970) が HCM 患者における刺激伝導障害と関連するか検討することである。

【方法】この研究における遺伝子解析は愛媛大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会で承認されている。対象患者は、書面により遺伝子解析に同意した 149 症例 (男性 115 症例、平均年齢 62 歳) である。刺激伝導障害の候補遺伝子多型として、 Genome-wide association 研究で

刺激伝導障害との関連が複数の論文で証明されている *SCN10A* 遺伝子多型 (rs6795970) を選択した。149名のHCM患者に対しTaqMan法により*SCN10A* 遺伝子多型解析を行った。刺激伝導障害を第1度房室ブロック、脚ブロック、2束ブロックと定義した。初診時の12誘導心電図にて刺激伝導障害がないA群(122名)、刺激伝導障害があるB群(27名)に分類した。その他、初診時の臨床患者背景、12誘導心電図により算出したP波幅、PR時間、QRS波幅、QTc間隔(Bazzet補正法)、心エコーによる各指標(左房径、左室拡張末期径、左室収縮末期径、中隔壁厚、左室後壁厚)、血漿BNP濃度を検討項目とした。統計学的解析では、遺伝子型の比較にはchi-square testを使用し、2群間および3群間比較にはノンパラメトリック検定(Mann-Whitney t test, Kruskal-Wallis test)を使用し、多変量解析にはロジスティック解析を用いた。P<0.05をもって有意差ありと判定した。

【結果】患者背景ではA群に比しB群においてPR時間、QRS波幅で有意に延長していたが、年齢、性別、各種心エコー所見、BNP値には有意差は認めなかった。HCM患者全体での*SCN10A* 遺伝子型の頻度(G/G, G/A, A/A)は各々71%, 26%, 3%で日本人のHapMap dataと比較して有意差を認めなかったが、A群で各々79%, 19%, 2%, B群で各々37%, 59%, 4%でありA群と比較しB群ではG/A, A/A遺伝子型頻度が有意に高く(P=0.0002)、Aアレル優性モデルにおけるAアレル保有頻度はA群が21%、B群が63%とB群で有意に高率であった(P<0.0001)。*SCN10A* 遺伝子多型が刺激伝導障害合併の独立した危険因子となりうるかを検討するために、多変量解析を行ったところ、*SCN10A* 遺伝子多型(rs6795970)のAアレル保有はHCM患者における独立した危険因子(オッズ比6.30 [95%信頼区間: 2.24-19.09], P=0.0005)であった。

【結論】*SCN10A* 遺伝子多型(rs6795970)はHCM患者の刺激伝導障害と関連した。なお、この学位論文の内容は以下の原著論文に既に採択済みである。

Chiharuko Iio, Akiyoshi Ogimoto, Takayuki Nagai, Jun Suzuki, Katsuji Inoue, Kazuhisa Nishimura, Teruyoshi Uetani, Hideki Okayama, Takafumi Okura, Yuji Shigematsu, Yasuharu Tabara, Katsuhiko Kohara, Tetsuro Miki, Mareomi Hamada, Jitsuo Higaki: Association between Genetic Variation in the *SCN10A* Gene and Cardiac Conduction Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. International Heart Journal