

(第3号様式)

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 飯尾 千春子

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

---

### 学位論文要旨

【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 $\beta$ 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チャンネル(Na<sub>v</sub>1.8)の $\alpha$ 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。

氏名 飯尾 千春子

【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 (Bazett 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)。心電図指標では A アレル優位モデルにおいて P 波幅 (P=0.064), PR 時間 (P=0.065) で延長する傾向を認め, QRS 波幅 (P=0.027) で有意に延長していた。*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 6.81, P=0.014) 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。

キーワード (3~5)	肥大型心筋症, <i>SCN10A</i> , 遺伝子多型, 刺激伝導障害, 心房細動
-------------	---