

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17414

研究課題名(和文)心肥大を伴う原因不明の突然死症例における自律神経系遺伝子異常の探索

研究課題名(英文)An investigation into autonomic nervous system gene abnormality in unexplained sudden death cases with cardiac hypertrophy

研究代表者

宮下 洋平 (Miyashita, Yohei)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：60816312

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：心臓突然死が疑われる群では対照事例と比較し心臓の重量に差を認めなかった。一方で、寿命は心臓突然死群が有意に短いことが示され遺伝学的な背景の差が疑われた。そこで法医学解剖の際に行われたゲノム検査の結果を利用し心疾患関連遺伝子変異および自律神経関連遺伝子変異について突然死群・心肥大群・対照群に分けて検討した。心臓突然死群、心肥大群の2群が心疾患関連遺伝子変異を対照群に比較して有意に多く保有しており自律神経関連遺伝子変異については心臓突然死群のみで有意に多く保有していた。これらの結果から、心臓突然死の成立には心疾患関連遺伝子変異に加え自律神経関連遺伝子変異の存在が必要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「突然死」は日本国内で多数起こっている事象であるが、その経過時間があまりに短いゆえに「臨床に到達できない死」として、主に法医学教室において取り扱われている。こうした事例に対してゲノム検査を通じて得られた所見を解析することで、死因究明のみならずその遺族、ひいては同じ遺伝子変異を持つ者に対しても将来的に発症リスクを還元することができ、予防医学的な観点からも非常に重要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the group suspected of sudden cardiac death, there was no difference in the weight of the heart compared with the control case. On the other hand, the life span was shown to be significantly shorter in the sudden cardiac death group, suggesting a genetic background difference. Therefore, we used the results of a genomic test performed during forensic autopsy to examine gene mutations related to heart disease and gene mutations related to autonomic nerves in the sudden death group, cardiac hypertrophy group, and control group. The sudden cardiac death group and the cardiac hypertrophy group had significantly more heart disease-related gene mutations than the control group, and only the sudden cardiac death group had significantly more autonomic nerve-related gene mutations than others. These results suggest that the presence of autonomic nerve-related gene mutations is necessary in addition to heart disease-related gene mutations for the establishment of sudden cardiac death.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：バイオインフォマティクス 突然死 ゲノム 自律神経異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原因不明の突然死の多くは心原性の可能性が高い

日本国内で現在突然死は年間約 10 万例存在し、その内約 7 割程度が他に明らかな臓器異常を指摘できず心原性ではないかと判断されている。

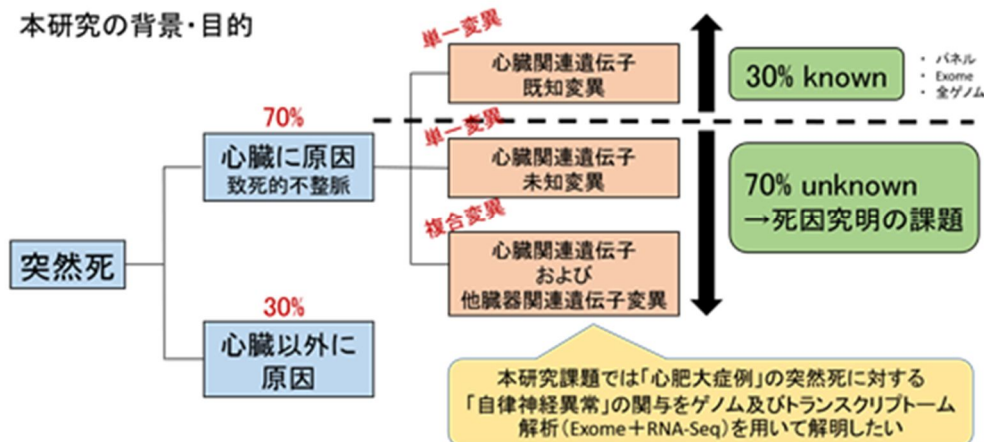
突然死と自律神経異常

突然死をきたした症例を解剖すると心肥大を起こしているケースが少なからず存在する。一方で同程度の心肥大を持ちながら特に症候なく生存しているケースも多々存在している。つまり、心肥大単独では明確な「死因」とはなりえない。

また、致死的不整脈の発生と自律神経との関わりは以前から指摘されている (Faggioni M, et al. Circ Res. 2013)

法医学領域において各臓器の正常基準値が存在しない

一般に生体の心疾患においては、心臓超音波検査その他の方法論により心臓の正常値が規定され臨床応用されているが、死後の検体においては統一された基準は存在せず、解剖担当者の経験により正常、異常の判断がなされている部分も多い。Autopsy imaging(以下 Ai)を用いて心臓を評価する研究も行われている (Okuma H, Gono W, et al. PLoS One. 2013) が、死後解剖に至るまでの時間や置かれた状況が各々異なることで、未だ基準値の提唱には至っておらず、心肥大の程度と突然死リスクの層別化も行われていない。



2. 研究の目的

本研究は「原因不明の突然死症例における自律神経系遺伝子異常の探索」および「法医解剖における心肥大所見と突然死リスクの層別化」を目的とする。

3. 研究の方法

【戦略 A】法医解剖検体情報(特に心臓)データベースの構築

【戦略 B】解剖所見とゲノム解析による突然死リスクを上昇させる因子の発見

平成 30 年度

【戦略 A】法医解剖検体情報(特に心臓)データベースの構築

法医解剖が行われた事例について性別、年齢、身長、体重、基礎疾患、服薬情報、主たる死因、解剖所見から心臓重量、弁周囲径、心筋壁厚、Ai 所見による推定心臓重量、推定心筋壁厚など

の項目についてデータベースを作成する。

【戦略 B】解剖所見とゲノム解析による突然死リスクを上昇させる因子の発見

B-1) データベースの解釈およびゲノム解析検体の抽出

上記データベースに基づき、心臓突然死群・心臓肥大群・対照群について臨床情報および解剖情報（例えば心重量）を層別化する。

平成 31 年度

【戦略 B】解剖所見とゲノム解析による突然死リスクを上昇させる因子の発見

B-2) エクソーム解析

既知の心疾患関連遺伝子変異

既知の心臓以外の疾患関連遺伝子変異

未知の（重篤な）心疾患関連遺伝子変異

（重篤な）自律神経関連遺伝子変異

を抽出する。

この際、については HGMD、HGVD など公開されたデータベースの情報を利用する。

については Coding sequence 上の変異で、Not-synonymous 変異、また正常人における minor allele frequency(MAF)<0.05 の変異について抽出する。

B-3) 上記結果の統合および統計解析

心疾患以外の突然死症例、事故死など疾患がない例と比較して心臓疾患関連遺伝子、自律神経関連遺伝子の変異の保有率について比較する。

4. 研究成果

本研究では、上記研究の方法に則って解析が行われた。

まず、解剖所見のデータベースに基づく解析では

心臓突然死が疑われる群では対照事例と比較して、心臓の重量に差を認めなかった。一方で、寿命については心臓突然死群が有意に短いことが示され、遺伝学的な背景の差が疑われた。

また、上記の解析結果を受けて、法医学解剖に伴うゲノム検査の結果を用いた解析では心疾患関連遺伝子変異および自律神経関連遺伝子変異について検討した。本解析においては心臓突然死群、心肥大群（解剖時心肥大所見を認めるものの、心臓以外に明らかな死因が認められた事例）、対照群にわけて、遺伝子変異の解析を行った。結果としては心臓突然死群、心肥大群の 2 群が心疾患関連遺伝子変異を対照群に比較して有意に多く保有しており、自律神経関連遺伝子変異については心臓突然死群のみで有意に多く保有していることが示された。これらの結果から、心臓突然死の成立にはもともとの心疾患関連遺伝子変異に加え、自律神経関連遺伝子変異の存在が必要であることが示唆され、「心臓が肥大化できない」ことが突然死に繋がっている可能性があることが示された。

上記の解析結果については、主に解剖所見の部分について、2018 年度日本法医学会近畿地方会にて有田が、第 66 回日本心臓病学会総会シンポジウムにて松本が発表した。エクソーム解析を行った結果については 2018 年第 27 回日本 DNA 多型学会、2019 年第 103 次日本法医学会総会にて宮下が発表した。さらに法医学解剖事例のゲノム検査結果を利用した今後の展望について、2019 年度アルコール薬物依存関連学会合同学術総会のシンポジウム、2019 年度第 23 回日本心不全学会総会シンポジウム、2019 年度第 64 回日本人類遺伝学会にて宮下が口演した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 有田一翔, 宮下洋平, 高橋真樹子, 中間健太郎, 東阪和馬, 杉本香奈, 原田和生, 片田竜一, 松本博志
2. 発表標題 心臓突然死事例における遺伝学的背景の解明
3. 学会等名 日本法医学会近畿地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下洋平, 高橋真樹子, 中間健太郎, 東阪和馬, 杉本香奈, 原田和生, 片田竜一, 松本博志
2. 発表標題 全エクソーム解析からみた心臓突然死症例の遺伝学的プロファイル
3. 学会等名 日本DNA多型学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下洋平, 磯部悠, 坂橋優治, 高橋真樹子, 東阪和馬, 杉本香奈, 原田和生, 片田竜一, 松本博志
2. 発表標題 全エクソームおよびRNAシーケンスを用いた突然死の死亡機序の解明
3. 学会等名 日本法医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下洋平, 磯部悠, 坂橋優治, 高橋真樹子, 東阪和馬, 杉本香奈, 原田和生, 片田竜一, 松本博志
2. 発表標題 大阪大学法医学教室におけるゲノム解析体制の構築
3. 学会等名 日本DNA多型学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下洋平, 松本博志
2. 発表標題 突然死事例の全エクソーム解析から見たアルコール代謝および自律神経機能異常による死亡機序の検討
3. 学会等名 アルコール薬物依存関連学会合同学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下洋平
2. 発表標題 ゲノムデータの機械学習に基づく心臓突然死関連遺伝子の新規探索
3. 学会等名 日本心不全学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下洋平, 磯部悠, 坂橋優治, 高橋真樹子, 東阪和馬, 杉本香奈, 原田和生, 片田竜一, 松本博志
2. 発表標題 全エクソームシーケンスを用いた心臓突然死疾患データベースの構築および突然死関連遺伝子の新規探索
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----