

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591048

研究課題名(和文) 特発性心筋症における網羅的遺伝子解析による心血管事故リスク層別化の検討

研究課題名(英文) Risk Assessment of Cardiovascular Events by Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies for Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure

研究代表者

大木元 明義 (OGIMOTO, AKIYOSHI)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00403832

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノムワイド関連解析研究(GWAS)の情報を用いて、特発性心筋症などの心不全患者を対象に、その心血管事故発症のリスク層別化の可否を検討することが目的であった。

172人の心不全患者に対して、GWASのメタ解析で心房細動の感受性遺伝子であった10個の遺伝子多型を解析し、心房細動(AF)の有無とgenotype risk score(GRS, リスクアレル2個, 1個, 0個保持=2,1,0点, 10個の遺伝子多型の累積点数)を検討した。AF群では洞調律群に比べ、GRSが有意に高かった。GRSは心不全患者におけるAF発症のリスク層別化として有用な方法であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：A meta-analysis of genome-wide association studies for atrial fibrillation (AF) has successfully identified ten genotypes. We conducted a cross-sectional study to clarify the association between cumulative effects of GWAS-proved single nucleotide polymorphisms (SNPs) and AF in patients with heart failure.

One hundred seventy-two patients with heart failure were enrolled. One hundred twenty-six were diagnosed with AF. We genotyped 10 SNPs validated by meta-analysis of GWAS for AF. Ten SNPs were KCNN3-PMVK(rs6666258), PRRX1(rs3903239), PITX2(rs6817105), WNT8A(rs2040862), CAV1(rs3807989), C9orf3(rs10821415), SYNPO2L(rs10824026), SYNE2(rs1152591), HCN4(rs7164883), and ZFX3(rs2106261). Cumulative effects were calculated as a genotype risk score (GRS) by adding the risk allele number of 10 SNPs. Mean GRS in patients with AF was significantly higher than that in patients with sinus rhythm. We found that the GRS was significantly associated with AF in patients with heart failure.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心筋症 遺伝子解析 心血管事故 リスク層別化

1. 研究開始当初の背景

特発性心筋症ではサルコメア蛋白等の原因遺伝子変異,さらにはレニン・アンジオテンシン系等の病態を修飾する可能性がある候補遺伝子多型が,その病態・予後に大きく影響していることを報告してきた.これらの心筋症は,全く異なる循環動態を示すことから,拡張型心筋症ではリスク遺伝子型となるものが,肥大型心筋症では保護的遺伝子型になる可能性を示し,各々の候補遺伝子リスク多型をいくつ持つかによって心血管事故のリスク層別化の試みを行ってきた.近年,各疾患において,網羅的遺伝子多型解析 (genome wide association study, GWAS) による疾患感受性遺伝子多型が多数報告されるようになってきた.特発性心筋症をはじめとする心不全患者において,それらのデータが,心血管事故予測のリスク層別化に利用できるかどうかの検討は十分なされていない.

2. 研究の目的

特発性心筋症などによる心不全患者において,GWAS のメタ解析などにより得られた遺伝子多型が,心血管事故予測のリスク層別化が可能かどうかを検討することである.

3. 研究の方法

主な2つの成果についてその概要を各々記載する.

(1)149名の肥大型心筋症患者に対して,GWASで刺激伝導障害との関連が報告されているSCN10A遺伝子多型(rs6795970(G>A))の解析を行った.

(2)172人の心不全患者に対して,GWASのメタ解析で心房細動の感受性遺伝子であった10個の遺伝子多型を解析し,洞調律(SR)群と心房細動(AF)群のgenotype risk score(GRS,リスクアレル2個保持=2点,リスクアレル1個保持=1点,リスクアレル保持なし=0点,10個の遺伝子多型の累積点数)を検討した.

4. 研究成果

(1)伝導障害を認めない患者をA群(92名),認める患者をB群(57名)とした.肥大型心筋症患者の遺伝子型の頻度(G/G,G/A,A/A)は各々71%,26%,3%であった.伝導障害頻度はG/G遺伝子型で29%,G/AおよびA/A遺伝子型で61%であった.A群と比較してB群ではG/A,A/A遺伝子型頻度が有意(p=0.0018)に高いことが判明した(表1).

さらに,多変量解析の結果においても,SCN10A遺伝子多型rs6795970のAアレルは有意に肥大型心筋症における刺激伝導障害と関連していた(表2).肥大型心筋症患者でこの遺伝子多型を解析することは,心血管事故のリスク層別化の一助になる可能性が示唆された.

(表1)

| | HapMap Japanese | HCM (n=149) | Group A (n=92) | Group B (n=57) |
|-------------------------|-----------------|-------------|----------------|----------------|
| Genotype frequency | | | | |
| G/G | 64% | 106 (71%) | 75 (82%) | 31 (54%) * |
| G/A | 33% | 39 (26%) | 15 (16%) | 24 (42%) * |
| A/A | 2% | 4 (3%) | 2 (2%) | 2 (4%) * |
| A allele dominant model | | | | |
| G/G | 64% | 106 (71%) | 75 (82%) | 31 (54%) ** |
| G/A+A/A | 35% | 43 (29%) | 17 (18%) | 26 (46%) ** |
| Allele frequency | | | | |
| G allele | 0.81 | 0.84 | 0.90 | 0.75 *** |
| A allele | 0.19 | 0.16 | 0.10 | 0.25 *** |

(表2)

| | Univariate model | | Multivariate model | |
|------------------|-------------------|----------|--------------------|----------|
| | Odds ratio | P value | Odds ratio | P value |
| Age (years) | 1.023 (1.00-1.06) | 0.042 * | 1.13 (0.97-1.05) | 0.47 |
| Man (vs woman) | 1.88 (0.80-4.39) | 0.16 | 2.23 (0.78-7.04) | 0.14 |
| LAD (mm) | 1.08 (1.03-1.15) | 0.0022 * | 1.07 (1.01-1.14) | 0.0177 * |
| BNP (pg/ml) | 1.00 (1.00-1.00) | 0.026 * | 1.00 (1.00-1.00) | 0.0198 * |
| SCN10A | | | | |
| Genotypes | 3.70 (1.76-7.76) | 0.0007 * | 4.84 (1.92-12.94) | 0.0007 * |
| A allele carrier | | | | |

(2)AF群のGRSはSR群に比べ,有意に高かった(7.2±0.2 vs 6.5±0.3, p=0.028).各遺伝子多型におけるAF群とSR群の平均リスクスコアを表3に示す.GRSの上位群の89%がAFを有し,下位群においては66%のみであった.AFに対するオッズ比は1.23(95%CI 1.01-1.47; p=0.031)であった.調整後もGRSのオッズ比は1.29であり,独立した規定因子であった(表4)(p=0.035).このGWASのメタ解析で示された10個の遺伝子多型のGRSを評価することが,心不全患者におけるAF発症のリスク層別化として有用な方法であることが示唆された.

(表3)

| Locus | SNP | Genetic Risk Score | | minor/major allele | MAF* | HapMap JPT (MAF*) |
|------------|------------|--------------------|--------------|--------------------|-------|-------------------|
| | | SR | AF | | | |
| KCNN3-PMVK | rs6666258 | 0.02±0.14 | 0.04±0.23 | C/G | 0.299 | 0.011 |
| PRRX1 | rs3903239 | 0.96±0.64 | 1.11±0.56 | G/A | 0.447 | |
| PITX2 | rs6817105 | 0.98±0.62 | 1.24±0.71 ** | C/T | 0.131 | 0.465 |
| WNT8A | rs2040862 | 0.00±0.00 | 0.01±0.08 | T/C | 0.178 | 0 |
| CAV1 | rs3807989 | 1.42±0.62 | 1.46±0.63 | A/G | 0.404 | 0.422 |
| C9orf3 | rs10821415 | 0.47±0.59 | 0.67±0.64 | A/C | 0.424 | 0.250 |
| SYNPO2L | rs10824026 | 1.07±0.69 | 1.13±0.66 | G/A | 0.158 | 0.418 |
| SYNE2 | rs1152591 | 0.79±0.71 | 0.60±0.65 | A/G | 0.476 | |
| HCN4 | rs7164883 | 0.16±0.37 | 0.28±0.50 | G/A | 0.160 | 0.116 |
| ZFHX3 | rs2106261 | 0.62±0.68 | 0.69±0.63 | T/C | 0.176 | |

(表4)

| Multivariate model | | |
|--------------------|------------------|----------|
| | Odds ratio | P value |
| Age (years) | 1.03 (1.00-1.07) | 0.09 |
| Man | 1.26 (0.48-3.21) | 0.67 |
| LAD (mm) | 0.99 (0.93-1.06) | 0.86 |
| LVEF (%) | 1.04 (1.01-1.08) | 0.0078 * |
| QRS (ms) | 0.98 (0.97-1.00) | 0.09 |
| Total GRS | 1.29 (1.02-1.65) | 0.0351 * |

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

- (1) Possible role of angiotensin-converting enzyme 2 and activation of angiotensin II type 2 receptor by angiotensin-(1-7) in improvement of vascular remodeling by angiotensin II type 1 receptor blockade. Ohshima K, Mogi M, Nakaoka H, Iwanami J, Min LJ, Kanno H, Tsukuda K, Chisaka T, Bai HY, Wang XL, Ogimoto A, Higaki J, Horiuchi M. *Hypertension* 2014; 63: e53-9. (査読有り)
- (2) Positron Emission Tomography Computed Tomography for Imaging of Inflammatory Cardiovascular Diseases. Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama Y, Ogimoto A, Higaki J, Mochizuki T. *Circ J* 2014 May 9. [Epub ahead of print] (査読有り)
- (3) Higashi H, Okayama H, Saito M, Morioka H, Aono J, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Higaki J. Relationship Between Augmentation Index and Left Ventricular Diastolic Function in Healthy Women and Men. *Am J Hypertens* 2013 Jul 17. [Epub ahead of print] (査読有り)
- (4) Higashi H, Okayama H, Saito M, Morioka H, Aono J, Yoshii T, Sumimoto T, Hiasa G, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Higaki J. Role of transthoracic Doppler echocardiography in patients with a proximal left coronary artery lesion that cannot be diagnosed by computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2013; 112: 938-42. (査読有り)
- (5) Kurata A, Kawaguchi N, Kido T, Inoue K, Suzuki J, Ogimoto A, Funada J, Higaki J, Miyagawa M, Vembar M, Mochizuki T. Qualitative and quantitative assessment of adenosine triphosphate stress whole-heart dynamic myocardial perfusion imaging using 256-slice computed tomography. *PLoS One* 2013; 8: e83950. (査読有り)
- (6) 藤本香織, 大木元明義, 大蔵隆文, 檜垣實男. 遺伝子から診た特発性心筋症. *愛媛医学* 2013; 32: 165-70. (査読有り)
- (7) 村上千佳, 永井啓行, 飯尾千春子, 藤井昭, 西村和久, 井上勝次, 鈴木純, 宮川正男, 望月輝一, 檜垣實男, 大木元明義. 心室中隔中部に憩室様の菲薄化をきたした心サルコイドーシスの1例. *心臓* 2013; 45: 1007-12. (査読有り)

[学会発表](計5件)

- (1) **The American College of Cardiology 63rd Annual Scientific Session.** 2014年3月29~31日. Washington DC, USA. Impact of SCN10A Gene Polymorphism for Cardiac Conduction Abnormality in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Ogimoto A, Iio C, Kono T, Fujii A, Uetani T, Nagai T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Okura T, Higaki J. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: A198.
- (2) **The American College of Cardiology 63rd Annual Scientific Session.** 2014年3月29~31日. Washington DC, USA. The Impact of Adaptive-Servo Ventilator on Coronary Flow Velocity Reserve in Patients With Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. Nishimura K, Inoue K, Uetani T, Nagai T, Suzuki J, Ogimoto A, Okura T, Higaki J. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: A229.
- (3) **The American College of Cardiology 63rd Annual Scientific Session.** 2014年3月29~31日. Washington DC, USA. Diagnostic Accuracy of ATP-Stress Dynamic CT Perfusion Imaging as Compared with ATP-Stress Cardiac MR Perfusion Imaging for the Assessment of Myocardial Ischemia. Uetani T, Ogimoto A, Kono T, Fujii A, Nagai T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Okura T, Higaki J. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: A310.
- (4) **The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** Cumulative Genetic Risk of Single Nucleotide Polymorphisms by Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies for Atrial Fibrillation Fujii A, Ogimoto A, Nagai T, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, Uetani T, Tabara Y, Miki T, Okura T, Higaki J. *Circ J* 2014, 78(Suppl. I):I-558, 2014年3月21日~23日, Tokyo
- (5) **The 10th APACT Conference 2013.** August 18-21, 2013, Chiba, Japan. Ogimoto A, Higaki J. Symposium 4. Illness specific issues. 3. Smoking and Heart Diseases. (招待講演)

[図書](計1件)

1. 分担執筆 大木元明義, 檜垣實男. 今日の循環器疾患治療指針第3版 編集 井上博, 許俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之. *医学書院*. 第4章 治療薬総論 禁煙補助薬禁煙補助薬 186-187. 2013年

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/int.med2/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

大木元 明義 (Ogimoto, Akiyoshi)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00403832

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし