

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790763

研究課題名(和文) 網羅的遺伝子解析による心房細動基質の検討

研究課題名(英文) Genome-wide polymorphism analysis for atrial fibrillation

研究代表者

永井 啓行 (Nagai, Takayuki)

愛媛大学・医学部附属病院・講師(病院教員)

研究者番号：70444750

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：海外での網羅的遺伝子解析(GWAS)データをもとに日本人の心房細動(AF)発症リスクにおける遺伝学的背景を検討した。心不全患者278名を対象とし10種類のSNP解析を行いリスクスコア(GRS)を算出した。GRSは各SNPのリスクアレルをホモで保有する場合を2点、ヘテロを1点とし10個のSNPの合計とした。AF群のGRSは非AF群に比し有意に高値であった。HCN4(rs7164883)は左室駆出率が低下した患者ではAFのリスクとなるのに対し、左室駆出率が保たれた患者では逆に保護的に働くことが判明し、GRSはAF発症予測に有用である可能性のみならず環境要因によっても左右される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Genome-wide association study (GWAS) for atrial fibrillation (AF) has identified AF susceptibility loci. The purpose of our study was to clarify the cumulative effects of 10 GWAS-proven single nucleotide polymorphisms (SNPs) in AF patients with heart failure (HF). In addition, we examined the associations of these SNPs in two clinical forms of HF. 278 Japanese patients diagnosed with HF were enrolled. Mean GRS in patients of AF was significantly higher than that of patients without AF. Additionally, HCN4 gene might play an inverse role in pathogenesis of AF between the two clinical forms of HF (HF with preserved and impaired left ventricular systolic function). We found that the GRS based on 10 GWAS-proven SNPs for AF was significantly associated with AF in patients with HF.

研究分野：医歯薬学

キーワード：心房細動 遺伝子解析

1. 研究開始当初の背景

発作性心房細動に対する肺静脈隔離術の有効性はすでに確立したが、持続性心房細動対しての効果には限界がある。特に心不全を基礎疾患とする患者で左房拡大が顕著な症例では肺静脈隔離のみによる長期的な洞調律維持は困難となる。心房筋リモデリングの進行が心房細動の持続に有利な環境となることとその理由とされるが、左房のリモデリングの進行を認めない症例、即ち左房拡大が軽度である患者(孤立性心房細動)においても持続性心房細動は発生する。これらの症例には、左房拡大の程度とは独立して遺伝的背景が個々の心房筋基質の程度に関わっている可能性がある。近年、心房細動患者における網羅的遺伝子解析(genome-wide association study: GWAS)により、疾患感受性遺伝子多型が多数報告されるようになったが、日本人においてこれらのデータが有用かどうかの検討はなされていない。

2. 研究の目的

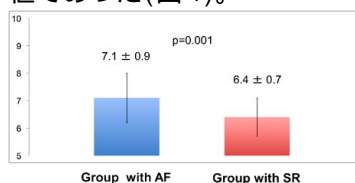
これまでに心房細動患者における GWAS のメタ解析から報告されている遺伝子多型が、日本人においても有用であるかどうかを検討すること。

3. 研究の方法

2010年から2013年の期間に当院で加療を行った心不全患者278名を対象とし、これまでに網羅的遺伝子解析のメタ解析にて心房細動との関連性が報告されている10種類のSNPの解析を行い、リスクスコア(GRS; genetic risk score)を算出した。GRSは各SNPのリスクアレルをホモで保有する場合を2点、ヘテロを1点とし10個のSNPの合計とした。

4. 研究成果

心房細動が捉えられたことがない患者の GRS が 6.4 ± 0.7 であったのに対して、心房細動を有する患者の GRS が 7.1 ± 0.9 と有意に高値であった(図1)。



左房径には両群で有意な差を認めなかった。さらに各SNPでGRSを算出したところ、HCN4(rs7164883)においては、左室駆出率が低下した心不全患者では心房細動のリスクアレルとなるのに対して、左室駆出率が保たれている患者では逆に保護的に働くことが判明し、心房細動に関連する遺伝子的背景が環境要因によっても左右される可能性が示唆された(図2)。

HFREF		Locus	SNP	HFPEF	
SR	AF			SR	AF
0	0	KCNJ3-PMVK	rs666258	0	0.04 ± 0.22
0.87 ± 0.69	1.06 ± 0.76	PRRX1	rs3903239	1.02 ± 0.78	1.13 ± 0.67
1.08 ± 0.62	1.03 ± 0.71	PITX2	rs6817105	0.96 ± 0.64	1.29 ± 0.69 **
0	0.03 ± 0.17	WNT8A	rs2040862	0	0
1.25 ± 0.74	1.23 ± 0.60	CAV1	rs3807989	1.39 ± 0.67	1.51 ± 0.63
0.53 ± 0.60	0.71 ± 0.72	C9orf3	rs10821415	0.49 ± 0.54	0.67 ± 0.61
1.21 ± 0.61	1.18 ± 0.72	SYNPO2L	rs10824026	0.98 ± 0.75	1.13 ± 0.68
0.68 ± 0.74	0.60 ± 0.69	SYN2	rs1152591	0.80 ± 0.68	0.61 ± 0.64
0.08 ± 0.35	0.37 ± 0.60 *	HCN4	rs7164883	0.35 ± 0.48	0.21 ± 0.42
0.48 ± 0.68	0.69 ± 0.63	ZFX3	rs2106261	0.61 ± 0.61	0.66 ± 0.62

本研究により、他人種で心房細動との関連が報告されていたSNPから得られるリスクスコアが本邦でも心房細動発症の予測因子となり得ることが判明した。これらの遺伝的背景は心房細動の左房拡大とは無関係に心房細動の維持に必要な基質をもたらす可能性がある。

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 5 件)

Iio C, Inoue K, Nishimura K, Fujii A, Nagai T, Suzuki J, Okura T, Higaki J, Ogimoto A.

Characteristics of Left Atrial Deformation Parameters and Their Prognostic Impact in Patients with Pathological Left Ventricular Hypertrophy: Analysis by Speckle Tracking Echocardiography.

Echocardiography 2015 in press (査読有り)

Iio C, Ogimoto A, Nagai T, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, Uetani T, Okayama H, Okura T, Shigematsu Y, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Hamada M, Higaki J.

Association between Genetic Variation in the SCN10A Gene and Cardiac Conduction Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy.

International Heart Journal 2015 in press (査読有り)

Kono T, Ogimoto A, Saito M, Fujimoto K, Fujii A, Uetani T, Nagai T,

Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Okura T, Kido T, Miyagawa M, Mochizuki T, Higaki J.

Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Steroid Therapy in a Patient with Cardiac Sarcoidosis and a

Magnetic Resonance-Conditional
Pacemaker.

International Journal of Cardiology
176 : e89 - 91, 2014. (査読有り)

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来し
た心サルコイドーシスの1例
心臓 2013;45:1007-12. (査読有り)

Inoue K, Okayama H*, Nishimura K,
Nagai T, Suzuki J, Ogimoto A, Saito M,
Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Funada
J, Shigematsu Y, Hamada M, Higaki J.

Impact of Septal Curvature on Regional
Strain in Patients with Hypertrophic
Cardiomyopathy.

Circulation Journal 77: 1040-1045,
2013. (査読有り)

[学会発表](計8件)

**The American College of Cardiology
64th Annual Scientific Session.** March
14-16, 2015, San Diego, USA.
Cumulative and Individual Effects of
Single Nucleotide Polymorphisms for
Atrial Fibrillation by Meta-Analysis of
Genome-Wide Association Studies in
Patients with Heart Failure.

Fujii A, Ogimoto A, **Nagai T**, Uetani T,
Nishimura K, Inoue K, Suzuki J,
Funada J, Tabara Y, Okura T, Higaki J.

**The American College of Cardiology
63rd Annual Scientific Session.** March
29-31, 2014, Washington DC, USA.

Ogimoto A, Iio C, Kono T, Fujii A,
Uetani T, **Nagai T**, Nishimura K, Inoue

K, Suzuki J, Okura T, Higaki J.

Impact of SCN10A Gene
Polymorphism for Cardiac Conduction
Abnormality in Patients with
Hypertrophic Cardiomyopathy.

**The 78th Annual Scientific Meeting of
the Japanese Circulation Society.**
March 21-23, 2014, Tokyo.

Nagai T, Fujii A, Fujimoto K, Kohno T,
Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki
J, Okura T, Higaki J, Ogimoto A.

Relationship between Signal-averaged P
Wave Duration after Pulmonary Vein
Isolation and Immediate Recurrence of
Atrial Fibrillation.

**The 78th Annual Scientific Meeting of
the Japanese Circulation Society.**
March 21-23, 2014, Tokyo.

Fujii A, Ogimoto A, **Nagai T**, Suzuki J,
Inoue K, Nishimura K, Uetani T, Tabara
Y, Miki T, Okura T, Higaki J.

Cumulative Genetic Risk of Single
Nucleotide Polymorphisms by
Meta-Analysis of Genome-Wide
Association Studies for Atrial
Fibrillation.

**The American Heart Association
Scientific Sessions 2013,** November
16-20, 2013, Dallas, Texas, USA.

Fujii A, Inoue K, **Nagai T**, Nishimura K,
Iio C, Fujimoto K, Kohno T, Uetani T,
Suzuki J, Okura T, Higaki J, Ogimoto
A.

The Disappearance of 'Double Peak
Sign' with Tissue Doppler Imaging
After Radiofrequency Catheter Ablation
in Patients with Atrial Fibrillation.

The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.

March 15-17, 2013, Yokohama.

Nagai T., Iio C, Fujimoto K, Kohno T, Fujii A, Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Hamada M, Ogimoto A, Okura T, Higaki J.

Relationship between Low Voltage in Lead V5 and Left Ventricular Apical Aneurysm in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy.

The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.

March 15-17, 2013, Yokohama.

Iio C, Ogimoto A, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, **Nagai T.** Uetani T, Kohno T, Fujii A, Ohshima K, Higashi H, Fujimoto K, Okura T, Okayama H, Shigematsu Y, Hamada M, Tabara Y, Miki T, Higaki J.

Association between Genetic Variation in SCN10A Gene and Abnormality of Cardiac Conduction in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy.

The American College of Cardiology

62nd Annual Scientific Session. March

9-11, 2013, San Francisco, California,

USA. The Echocardiac Marker of Left

Atrial Remodeling after Pulmonary

Vein Isolation. Fujii A, Inoue K, **Nagai**

T. Nishimura K, Iio C, Fujimoto K,

Kohno T, Uetani T, Suzuki J, Ogimoto

A, Okura T, Higaki J.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/int.ed2/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永井 啓行 (Nagai, Takayuki)

愛媛大学・医学部附属病院・講師(病院
教員)

研究者番号：70444750

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし