

令和 3 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08071

研究課題名(和文) 心臓サルコイドーシスにおける遺伝的素因の探索と臨床病態層別化に関する検討

研究課題名(英文) Evaluation for genetic predisposition and clinical pathological stratification in cardiac sarcoidosis

研究代表者

南口 仁 (Minamiguchi, Hitoshi)

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：90648495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心臓サルコイドーシスは、サルコイドーシスの予後を規定する。心臓サルコイドーシス発症に関して既知の免疫学的な遺伝要素に加え、心筋症関連遺伝子の変異が関与しているのではないかと仮説をたて、心臓サルコイドーシス78症例を、臨床情報とゲノム情報両者の側面から解析した。HLAのタイピングは74症例で、心筋症関連遺伝子は73症例で可能であった。HLA-DQB1*06:01保有は39例に認められたが、心機能低下や伝導障害との関連は認めなかった。一方で、心筋症関連遺伝子は8例に認め、心機能低下例においてはその遺伝子を有意に保有している可能性があり、今後さらなる症例の蓄積により再検討を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性疾患である。サルコイドーシスの症状発現部位は、目、肺、心臓、消化管などが知られており、臨床像は多彩である。中でも心臓サルコイドーシスはサルコイドーシスの予後を規定する。重症化した心臓サルコイドーシスは特発性拡張型心筋症と病態が類似し、心臓移植以外の有効な治療法が存在しない。サルコイドーシスが重症化するメカニズムに関して、既知の免疫学的な遺伝要素に加え、心筋症関連遺伝子の変異が関与しているのではないかと仮説をたて、その仮説を検証することで、重症化する症例の早期発見、介入に関する新たな手法の確立につながるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cardiac sarcoidosis defines the prognosis for sarcoidosis. In addition to the immunological genetic factors known for the development of cardiac sarcoidosis, we hypothesized that mutations in cardiomyopathy-related genes might be involved, and examined 78 cases of cardiac sarcoidosis in terms of both clinical information and genomic information. HLA typing was performed in 74 cases and cardiomyopathy-related genes in 73 cases. HLA-DQB1*06:01 possession was observed in 39 cases, but no association with cardiac dysfunction or conduction disorder was observed. On the other hand, cardiomyopathy-related genes were found in 8 cases, and there is a possibility that the genes are significantly retained in patients with decreased cardiac function. We plan to reexamine them by accumulating more cases in the near future.

研究分野：循環器一般、不整脈

キーワード：サルコイドーシス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性疾患である。サルコイドーシスの症状発現部位は、目、肺、心臓、消化管などが知られており、臨床像は多彩である。発症に関わる詳細な分子機序はいまだ不明であるが、**HLA** タイプなどの遺伝的要因と感染などの環境要因の関与が示唆されている。中でも心臓サルコイドーシスは、サルコイドーシスの予後を規定し、重症化した心臓サルコイドーシスは特発性拡張型心筋症と病態が類似し、心臓移植以外の有効な治療法は発生しない。心臓サルコイドーシス発症に関してはサルコイドーシス発症に関与されるとされる既知の免疫学的な遺伝要素に加え、心筋症関連遺伝子の変異が関与しているのではないかと、この仮説をたててきた。

2. 研究の目的

1) サルコイドーシスの心病変合併及び重症化に関わる遺伝的素因を明らかにする：

心臓サルコイドーシス発症の遺伝的素因として、サルコイドーシスにおける免疫学的な遺伝要素に加え、心臓の脆弱さ、すなわち心筋症関連遺伝子の変異が関与しているのではないかと、この仮説をたてて検証をおこなう。

2) ゲノム情報・臨床情報を統合した心臓サルコイドーシスの層別化をおこなう：

心臓サルコイドーシスの中で予後治療法が異なる以下の病態 **i)**心不全型、**ii)**心室頻拍型、**iii)**房室ブロック型、について、臨床分類し、個々のゲノム情報を調査することで遺伝的背景との関連性を明らかにする。

以上、**1.2**の取り組みにより、心臓サルコイドーシスの層別化と個別化医療の確立を目指す。

3. 研究の方法

1) 臨床情報プロファイルの収集およびデータベース化

「心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン」に基づき、心臓サルコイドーシスを診断する。病型を心不全型、心室頻拍型、房室ブロック型にわけ、サルコイドーシスの局在、患者背景、血液検査、**12**誘導心電図、画像所見、治療内容に関する情報を収集し、治療後の生命予後、心不全再入院、致死性不整脈イベント、心機能の変化についての追跡調査をおこなう。

2) 心臓サルコイドーシス症例の疾患ゲノム解析

心臓サルコイドーシスと診断された症例において、全エクソン解析を実施する。**65Mb**の疾患変異可能性領域に対するエクソンリッチメントライブラリーの作成からシーケンスを実施し、専用**PL**を用いて変異絞り込みと同定を行い、大阪大学の心筋症疾患変異情報データベースを用いて変異注釈付けを行う。

3) 心臓サルコイドーシスの臨床ゲノム情報統合データベースの構築と層別化

臨床情報プロファイルとゲノム情報の統合および相関解析、臨床情報・ゲノム変異情報に基づく治療反応性・予後解析の集約、心臓サルコイドーシス臨床情報ゲノム統合データベースの構築とゲノム情報に基づく疾患層別化をおこなう。

4. 研究成果

1) 臨床データの収集

大阪大学(**n=26**)だけでなく、金沢大学(**n=27**)、奈良県立医科大学(**n=5**)、琉球大学(**n=14**)、府立急性期医療センター(**n=6**)から、「心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン」に基づき、**78**症例の心臓サルコイドーシスの症例を蓄積した。平均年齢は**62±13**歳、男性は**23**症例(**29%**)であった。房室伝導、脚ブロックなど何らかの伝導障害を観察期間内に呈した症例は**65**症例で、デバイス植え込み(ペースメーカー、植込型除細動器、両室ペーシング機能付き植込除細動器)は**52**症例(**67%**)になされていた。心室頻拍(非持続性心室頻拍を含む)は**23**症例(**29%**)に認めていた。左室駆出率は**47±16%**であった。心臓限局性のサルコイドーシスは**14**症例(**18%**)であった。ステロイド治療は**66**症例(**85%**)になされた。房室伝導の改善を認めた症例は**14**症例(**18%**)で、左室駆出率**5%**以上の改善を認めた症例は**14**症例(**18%**)であった。**5**症例が死亡し、そのうちわけは**2**症例が心臓死(心不全死)、**1**症例が脳梗塞、**2**症例が悪性腫瘍であった。

2) **HLA** 遺伝子との関連

心臓サルコイドーシス症例のうち、**74**症例の**HLA** タイピングが可能であった。心臓サルコイドーシス症例群と、健常コントロール群(**n=311**)の比較検討において、**HLA-DQB1*06:01:01**お

よび **HLA-DRB1*08:03:02** の 2 allele が、心臓サルコイドーシス症例群で有意に濃縮する **risk alleles** として検出された。**HLA-DRB1*08:03** と **HLA-DQB1*06:01** は、日本人 **population** では強い相関関係にあることが報告されており、本研究の心臓サルコイドーシス症例群でも、**HLA-DRB1*08:03:02** を有する症例は全例で、**HLA-DQB1*06:01:01** を有していた。本研究においては **HLA-DQB1*06:01** 保有は 39 症例 (53%) に認められた。**HLA-DQB1*06:01** を有するか否かにおいて、心機能や伝導障害の有無にわけて比較検討した。左室駆出率が 50%未満を心機能低下、II 度以上の 房室ブロックを伝導障害と定義したが、**HLA-DQB1*06:01** の有無において、両群間でそれぞれ有意差を認めなかった(62% vs. 49%: P=NS, 51% vs. 34%: P=NS)。

	HLA-DQB1*06:01 (+) n=39	HLA-DQB1*06:01 (-) n=35	P 値
男性	41% (16/39)	37% (13/35)	0.81
ステロイド治療奏功	46% (16/35)	36% (11/31)	0.46
完全房室ブロック	41% (16/39)	34% (12/35)	0.63
房室ブロック (II 度以上)	51% (20/39)	34% (12/35)	0.16
持続性心室頻拍	23% (9/39)	20% (7/35)	0.78
デバイス植込み	77% (30/39)	60% (21/35)	0.14
登録時の低心機能	62% (24/39)	49% (17/35)	0.35

ステロイド治療奏功：ステロイド開始後に完全房室ブロックが消失もしくは左室駆出率が 5% 以上改善

低心機能 登録時の左室駆出率が 50%未満

3) 心筋症関連遺伝子の変異とその予後

心筋症関連遺伝子は、**CM57variant** 保有と定義して、その有無を検索した。心筋症関連遺伝子(57 遺伝子)保有の有無についても検討した。心筋症関連遺伝子に関しては 73 症例にて解析可能であり、うち心筋症関連遺伝子は 8 例(10%)に認めた。左室駆出率は経過中の最も悪い値を採用した。心筋症関連遺伝子を保有していることが、心機能低下に寄与するのかを解析したが、心機能低下例の頻度は心筋症関連遺伝子保有の有無において、左室駆出率 48%をカットオフ値とした場合に有意に心筋症関連遺伝子を保有していた。

	心筋症関連遺伝子 保有 (+) n=8	心筋症関連遺伝子 保有 (-) n=65	P 値
左室駆出率<35%	13% (n=1)	35% (n=16)	0.44
左室駆出率<48%	88% (n=7)	51% (n=33)	0.049
左室駆出率<50%	88% (n=7)	54% (n=35)	0.069

4) 不整脈(房室ブロック/心室頻拍関連遺伝子)との関連

房室ブロック/心室頻拍関連遺伝子に関しては 80 遺伝子と定義し、保有の有無にて解析をおこなった。**HLA** タイピングが可能であった 74 症例のうち、12 症例(16%)で不整脈関連遺伝子保有を認めた。この結果は、**Public control** 群と比較して、房室ブロック/心室頻拍関連遺伝子変異を有する症例の割合が有意に高いという結果であった(P=0.0067, OR:2.97)。

しかしながら **HLA-DQB1*06:01:01** を有し、房室ブロック/心室頻拍関連遺伝子をも有する 5 症例においては、臨床的に房室ブロックや、持続性心室頻拍も認めないという結果であった。この結果から、心臓サルコイドーシスにおける房室ブロック/心室頻拍関連遺伝子を有することが、将来的な不整脈イベントを予測できる可能性は乏しいのではないかと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	坂田 泰史 (Sakata Yasushi) (00397671)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	朝野 仁裕 (Asano Yoshihiro) (60527670)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	木岡 秀隆 (Kioka Hidetaka) (70642099)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関