

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860625

研究課題名(和文)心室中部閉塞型肥大型心筋症の原因遺伝子解析

研究課題名(英文)Genetic analysis of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction phenotype

研究代表者

稲垣 夏子 (INAGAKI, NATSUKO)

東京医科大学・医学部・兼任助教

研究者番号：10424368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：心室中部閉塞型肥大型心筋症(MVO)の診断基準を満たす30症例の臨床データを登録し心筋症原因遺伝子解析を行った。結果、20%に遺伝子変異を同定したが、サルコメア関連遺伝子群の変異はミオシン結合タンパクC、ネブレット変異のみであり、その他同定された変異は、ファブリー病と拡張型心筋症の原因遺伝子変異であったことから、通常肥大型心筋症とは病因・病態形成機序が大きく異なることが示唆された。なお、欧米人ではMVOにはMYL3やMYL2変異が報告されているが、本研究ではそれらの遺伝子変異は見出されず、欧米人と日本人では原因遺伝子変異のパターンが異なる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：A total of 30 patients with clinically diagnosed MVO were investigated and informed consent was obtained from each patient for gene analysis, and then clinical data were registered. Possible disease-causing mutations were found 20% in this cases. But mutations in sarcomere protein genes were found only MYBPC3 and nebulin, and the others are disease-causing mutations of Fabry-disease and dilated cardiomyopathy. So genetic background of MVO may be considerably different from common type of HCM. Further MYL3 and MYL2 mutation were reported to disease-causing mutation of MVO by Europeans and Americans, but those mutation can't be found by this research and can consider a possibility that the pattern of the cause genetic mutation is different in Europeans and Americans and Japanese by this research.

研究分野：循環器内科

キーワード：肥大型心筋症 心室中部閉塞型肥大型心筋症 遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

特発性心筋症の1つである肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy : HCM)は、心筋の肥大と拡張障害を主徴とし、心機能不全に関連した原因不明の心筋疾患として定義される。半数以上の症例で常染色体優性遺伝形式に従う家族歴が認められるが、約500人に1人という頻度の高い疾患である。また、1999年のわが国の統計では年間死亡率2.2-3.0%であり、欧米の約2倍とされる。HCMに関連した遺伝子解析では、心筋収縮を司る構造タンパク、すなわちサルコメア収縮要素の遺伝子変異、もしくは収縮力伝達や張力維持に關与するZ帯を構成する要素の遺伝子変異が原因となることが判明している。また、サルコメア収縮要素やZ帯構成要素の異常がもたらす機能変化の検討から、HCMの病因変異は心筋収縮のカルシウム感受性の亢進もしくはストレッチ反応の亢進をもたらすことが解明されている。しかし、このような種々の原因遺伝子を調べても、異常が発見されるのは家族性HCMに限っても約60%に過ぎず、これら以外にも原因遺伝子が多く存在すると考えられている。さらに、異なる原因遺伝子の異なる異常が同じ病態を呈するといった病因の不均一性や、同じ原因遺伝子の異なる異常が全く違う病態を呈するという病態の不均一性が明らかになっている。これに加えて、Z帯構成要素の遺伝子変異が拡張型心筋症やその他の心筋症にも認められることから、心筋症の原因遺伝子にはかなりのオーバーラップが存在することが明らかとなっている。従って、原因遺伝子の観点からの診断の他に、臨床病型との対比をより厳密に検討することが喫緊の課題である。HCMの一亜型である心室中部閉塞性肥大型心筋症 (Mid-ventricular obstruction: MVO)はHCMの9-10%を占める疾患であるが、心室中部に内腔狭窄があり、その前後に連続波超音波ドプラ法で30mmHg以上の圧較差が認められる

病型と定義されている。また、この内腔狭窄を来す原因として、高度な非対称性中隔肥厚 (asymmetric septal hypertrophy:ASH)により圧格差が生じる場合(ASHからの移行)と、心尖部肥大型心筋症 (apical hypertrophic cardiomyopathy: APH)から心尖部心筋の変性や虚血により心尖部への心内圧が上昇し、心尖部が瘤化することで心室中部狭窄が生じる場合 (APHからの移行)の2つの進展タイプがある。しかし、どちらのタイプにおいても、約30%と高率に心尖部全体の心筋の変性と菲薄化を来し心室瘤を形成し、この部分を起源とする致死性心室性不整脈の発症や心室瘤内血栓の形成による脳梗塞などの全身性塞栓症の発症を伴うなど予後不良の一群である。また、MVOを合併するHCM群は、それが無いHCM群と比較し、死亡リスクが約3.2倍と高いことが報告されている。従ってMVOの発症機序の解明は、心臓突然死や全身性塞栓症の予防に寄与するものと考えられる。また、MVOにおいて遺伝子解析データを指標とした診療の有用性を確立するには、疾患特異的な遺伝子変異とともに画像診断を用いた形態学的異常および生理学的検査所見異常を含めた臨床所見との関連を明らかにすることが必要である。

2. 研究の目的

肥大型心筋症の一亜型である心室中部閉塞性肥大型心筋症 (Mid-ventricular obstruction: MVO)は、心臓性突然死を発症しうるハイリスクな一群であるが、その疾患発症のメカニズムについては不明な点が多い。本研究の目的は形態学的および病態生理学的にも特異的な臨床像を呈するMVOに焦点を絞り、特徴的な病因変異や新規原因遺伝子を探索することで、その臨床病型と遺伝子変異と対比させ、通常HCMにおける遺伝子背景との比較を行うとともに、遺伝的背景から病態機序をすることである。

3. 研究の方法

該当する MVO 合併 HCM 症例に対し、東京医科大学病院において該当する MVO 症例を対象として、適切なインフォームドコンセントのもとに、遺伝子解析用試料の採取および臨床所見(心電図、ホルター心電図、心エコー検査、心臓 MRI 検査、心臓カテーテル検査の各所見)を検討する。また、東京医科歯科大学難治疾患研究所において、既知の心筋症原因遺伝子 67 種および候補遺伝子 4 種について、Ion Torrent PGM system を用いてシークエンスのリードデータを取得する。リードデータをヒト対象配列にマッピング後に変異を抽出し、既存の国内外の複数の健常データベースとの対比による絞り込み、サンガー法による変異の確認および変異データベースと対比し、さらに、複数の In-silico 解析(Polyphen-2, SIFT, Mutation Taster 等)による機能変化予測を行った上で、各症例の病因変異を同定する。変異が同定された症例については、3 に述べた臨床データ(病態および検査所見)との対応を検討する。

4. 研究成果

平成 25 年度および 26 年度の 2 年間、HCM で東京医科大学病院を受診した 435 名の HCM 患者の中で MVO の診断基準を満たす 30 症例の臨床データを登録し、心筋症原因遺伝子解析を行った。

解析の結果、連続 30 症例中 6 例(20%)に遺伝子変異を同定したが、HCM の原因遺伝子とされるサルコメア関連遺伝子群の変異はミオシン結合タンパク C 変異 2 例、ネブレット変異 1 例に過ぎなかった。その他の変異については、HCM 類似病態(心ファブリー病)の原因遺伝子とされる ガラクトシダーゼ変異が 2 例と不整脈原性右室心筋症(ARVC)や左室緻密化障害(LVNC)の原因遺伝子であるデスモプラキン変異が 1 例であった。通常の HCM では約半数に病因変異が見つかるが、MVO 症例の 80%では既知の原因遺伝子のい

れにも変異が検出されないことから、HCM とは異なる変異パターンを示すことが明らかになり、HCM とは病因・病態形成機序が大きく異なることが示唆された。

また、APH から MVO に進行した例には変異が見出されず、高度な非対称性中隔肥厚による内腔狭窄により心腔内に圧格差が生じ MVO として診断された例(ASH 型)のみに変異が見出された。日本人では APH は HCM 患者中の 25%以上を占め比較的予後の良い疾患とされている。しかし、APH から MVO に移行した症例は予後が悪いことが知られているが、APH から MVO への移行の予測を計る指標がないことから、今後 MVO に特異的な遺伝子変異を新たに解明することは、心臓突然死リスクを有する群の同定に留まらず、APH の段階での MVO リスクの把握にも繋がる可能性があり、臨床的重要な意義があると考えられ、今後も解析を継続する予定である。なお、これまでに欧米人では MVO には MYL3 や MYL2 変異が見出されると報告されているが、日本人症例ではそれらの遺伝子に変異は見出されなかったため、欧米人と日本人では原因遺伝子変異のパターンが異なる可能性が考えられた。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 稲垣夏子、林文晴、武井康悦、谷本幸介、近森大志郎、山科章、木村彰方. 心室中部閉塞型肥大型心筋症の病因変異探索. 日本人類遺伝学会第 60 回大会. 2015 年 10 月 14 日~17 日. 京王プラザホテル(新宿)東京都新宿区

2. 稲垣夏子、林文晴、武井康悦、谷本幸介、近森大志郎、山科章、木村彰方. 心室中部閉塞型肥大型心筋症の病因変異探索. 日本人類遺伝学会第 59 回大会. 2014 年 11 月 19 日~22 日. タワーホール船堀 東京都江戸川区

3. 稲垣夏子、林文晴、武井康悦、谷本幸介、近森大志郎、山科章、木村彰方. 心室中部閉塞型肥大型心筋症の病因変異探索. 第 1 回心

筋症研究会.2014年7月4日.一橋大学一橋講
堂 東京都千代田区

〔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：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲垣 夏子 (INAGAKI NATSUKO)
東京医科大学・医学部・兼任助教
研究者番号：10424368