



平成30年10月22日

心房細動の原因となる遺伝子の発症メカニズムを解明 —心房細動の発症予測や治療法開発に貢献—

【本研究成果のポイント】

- 心房細動患者 574 人と健常人 1554 人とで遺伝子多型の検討を実施
- PITX2 遺伝子多型変異型（Cアレル）※1 を持つ人は、心臓の歩調取りの役割をする洞結節の機能が悪く、左心房が拡大しており、心房細動発症に深く関連していることを世界で初めて発見しました。
- 心房細動発症メカニズムの解明により、その発症予測や治療方法の開発に向けた応用につながることを期待できます。

【概要】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科の友森俊介大学院生（博士課程・循環器内科医師）、中野由紀子准教授、木原康樹教授、同消化器代謝内科の越智秀典客員教授、茶山一彰教授、同細胞分子生物学の田原栄俊教授らの研究グループは、心臓の発生に参与する PITX2 遺伝子近傍の遺伝子多型の変異型（Cアレル）が心房細動の発症に参与していることを確認しました。Cアレルを保有する症例では、脈拍の数を決める歩調取りの役割をする洞結節の機能低下が認められ、且つ、心房細動の発生箇所である左心房が拡大していることを世界で初めて発見しました。

今回の結果は、心房細動の発症のメカニズムの解明につながると共に、心房細動の発症予防や治療方法の開発に寄与します。

本研究成果は、平成30年10月1日(英国時間)、英国科学誌「Scientific Reports」(オンライン版)に掲載されました。

【論文情報】

●論文題目

Chromosome 4q25 Variant rs6817105 Bring Sinus Node Dysfunction and Left Atrial Enlargement

●著者名

Shunsuke Tomomori, Yukiko Nakano*, Hidenori Ochi, Akinori Sairaku, Yuko Onohara, Takehito Tokuyama, Chikaaki Motoda, Hiroya Matsumura, Michitaka Amioka, Naoya Hironobe, MD, Yousaku Ohkubo, Shou Okamura, Hiroshi Kawazoe, Yukie Nishiyama, Hidetoshi Tahara, Kazuaki Chayama, and Yasuki Kihara

* Corresponding author (責任著者)

●掲載誌：

Scientific Reports

●DOI：

10.1038/s41598-018-32453-8.

【背景】

心房細動は最も頻度の高い不整脈で、脳梗塞や心不全を引き起こす危険性を増加させることで知られており、現在、国内に100万人を超える患者がいると言われていいます。その発症には、加齢、高血圧、弁膜症や狭心症など心臓の病気の有無などが関与していると言われていいます。一方で、遺伝的な素因も心房細動の発症に関わっているとの見方もあります。

2012年の心房細動のゲノム関連解析では、いくつかの遺伝子多型が心房細動の発症と関連していることが報告されました。特に PITX2 という心臓の発生に関わる遺伝子の近傍にある遺伝子多型が心房細動と強く関連していると言われていいますが、そのメカニズムについては明らかにされていません。動物実験では、PITX2 の欠損が、心臓の電気や構造の変化を引き起こし、不整脈を誘発するという報告があります。

【研究成果の内容】

研究グループは、実際の心房細動患者の PITX2 遺伝子多型と電気生理学的特性、心エコーによる画像診断に着目し、広島大学病院で心房細動のカテーテル治療を行った 574 人と健常人 1554 人について、PITX2 遺伝子多型の検討を行い、心房細動患者さんでは C アレルが多いことを確認しました。

また、C アレルを保有する症例について、電気生理学的検査を行った結果、心臓の脈拍数を決める洞結節の機能の指標である修正洞機能回復時間が延長しており (CC 557ms, CT 486ms, TT 447ms) (図 1)、洞結節の機能が低下していることがわかりました。いずれも C アレルの数が多いほうがその変化は強いという結果でした。

また、心エコーの結果、C アレルを保有する症例では心房細動の発生箇所である左心房が拡大していることがわかりました。(左房容積係数：CC 43.6ml/cm², CT 42.4ml/cm², TT 39.8ml/cm²) (図 2)

心房細動の発症において、洞結節の機能低下や、左心房の肥大は密接に関連していることから、本研究結果により、C アレルが洞機能の悪化、左房の障害を介して、心房細動の発症に深く関与していることの解明に至りました。

【今後の展開】

今回の研究成果により、心房細動の発症予測や重症化予測、洞結節の機能が低下している心房細動症例の予測や治療選択につながる可能性があります。

【用語説明】

※ 1

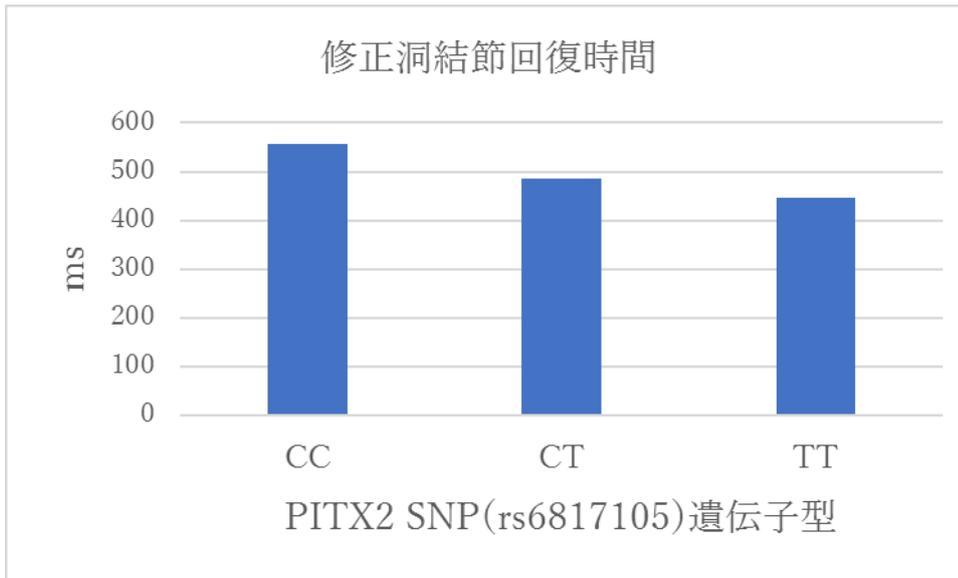
PITX2 : Paired-like homeodomain transcription factor 2

遺伝子多型 : 個人毎の塩基配列の違い

変異型 : 通常の塩基配列と異なる配列

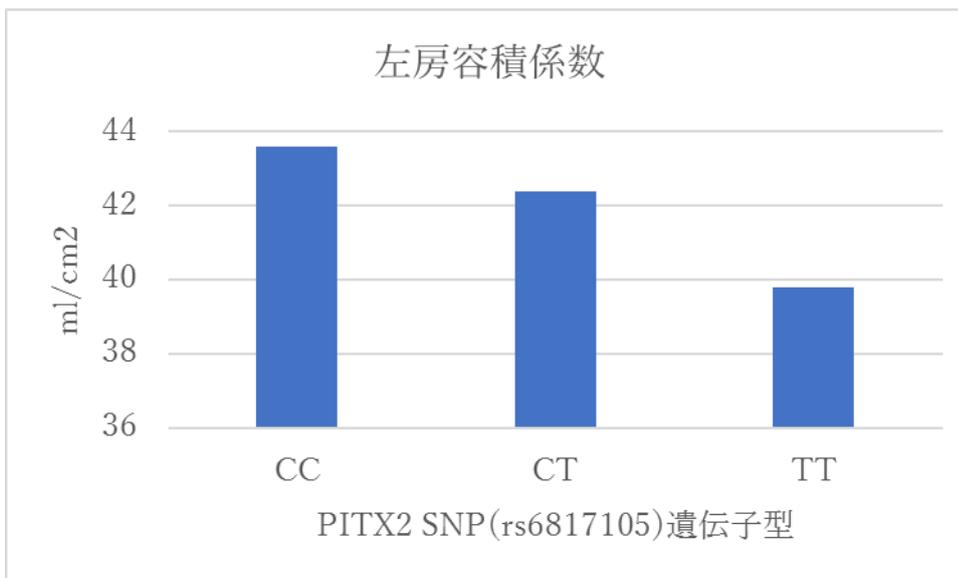
【参考資料】

図1



CC：変異型ホモ
CT：変異型ヘテロ
TT：野生型(通常の配列)

図2



【お問い合わせ先】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 准教授 中野 由紀子
TEL：082-257-5540 FAX：082-257-1602
E-mail：nakanoy@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 3枚（本票含む）