

報道関係各位

平成29年8月16日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「日本人に多い上大静脈起源の心房細動の遺伝的リスク因子を世界で初めて同定」

【ポイント】

- 心房細動は日本において150万人の患者が存在すると推定されており、脳梗塞の原因の1/3がこの不整脈由来であるといわれています。
- 心房細動の原因となる異所性興奮は肺静脈起源のものが大半とされていますが、日本人では上大静脈起源のものも多く報告されており、治療上考慮すべき重要なポイントです。
- 3施設の大規模なメタ解析により上大静脈起源心房細動の臨床上的特徴や遺伝因子が特定されました。
- 上大静脈における異所性興奮発生のメカニズムの解明やカテーテル・アブレーション治療におけるストラテジーの決定などへの活用が期待されます。

東京医科歯科大学医学部附属病院遺伝子診療科の江花有亮講師と難治疾患研究所生体情報薬理学分野の古川哲史教授の研究グループは、関連施設であるさいたま赤十字病院、土浦協同病院、国立災害医療センターとの多施設共同研究において2,170人の心房細動(*1)症例を対象に臨床研究を実施し、上大静脈起源の異所性興奮(*2)が原因で起こる心房細動患者で共通する臨床パラメーターや一塩基多型(*3)を特定しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに日本学術振興機構の競争的資金によっておこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Circulation Journal* に、2017年8月11日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

心房細動は日常診療で最も頻繁に認める不整脈の一つであり、登録患者数は70万人、その総数は約150万人にも上ると推定されています。また重大な合併症である脳梗塞の約1/3はこの心房細動由来であることが示されています。年間約8万人がこの不整脈のために脳梗塞を経験するとされ、寝たきり老人の原因の一つです。その発症原因として、心臓の器質的な疾患や高血圧、飲酒などの環境的な要因について指摘されています。近年では大規模なゲノムワイド関連研究(GWAS)(*4)を通して、遺伝子が発症リスクであることも知られていました。

この疾患の病態は心房内に不規則な電気信号が発生することで、心房が不規則に細かく震えている不整脈です。心房細動が発生する主なトリガーとしては、左心房後部に位置する肺静脈との接合部、肺静脈スリーブで認められる異所性興奮について研究がされてきました。ところが近年、肺静脈スリーブだけでなく、右心房の上部に位置する上大静脈周囲から発生する異所性興奮に関する報告が日本の研究グループを中心に散見されていました。欧米人に比べて、この上大静脈由来の心房細動は日本人で多く報告されており、5～20%程度と考えられています。これらの異所性興奮を認める部位は心房細動に対するカテーテル・アブレーション治療(*5)を施行する際に、電極カテーテルから心房や肺静脈、上大静脈における心内電位の分布を丹念に調べることで特定することができます。先行研究からこれらの不整脈を持つ患者のプロファイルは、一般的な心房細動患者とは異なることが示唆されていましたが、いずれも小規模の臨床研究であり、より詳細な解析が求められていました。本研究により世界で初めて上大静脈由来心房細動の遺伝的リスクを突き止めました。

【研究成果の概要】

研究グループは日本有数のカテーテル・アブレーション治療の経験を有し、本学の主な関連施設である、さいたま赤十字病院、土浦協同病院、国立災害医療センターの3施設と共同し、全体の患者数は2,170名と大規模な臨床研究を実施しました。心房細動患者に対しカテーテル・アブレーション治療を行うにあたり、多くの場合、トリガーとなるのは肺静脈スリーブなので肺静脈隔離術という治療が一般的です。ところが繰り返し肺静脈隔離術を実施しても心房細動が再発してしまうケースがあります。上大静脈に心房細動のトリガーとなる異所性興奮を認めた症例、また薬物投与と心臓への電氣的な刺激によって、上大静脈から異所性興奮を認めた症例を「上大静脈由来の心房細動」と定義しました。この研究において、通常心房細動患者と異なる臨床的特徴は、比較的若年であり、女性が多く、痩せ型の体形であることが判明しました。また日本人のGWASで同定されていた6つの一塩基多型について、遺伝型タイピング解析を行ったところ、そのうち2つの一塩基多型、「4q25/PITX2 遺伝子領域」と「10q25/NEURL1 遺伝子領域」が上大静脈由来心房細動のなりやすさと関連していることが示されました。さらにこれら2つの遺伝子領域について遺伝型データを用いて、遺伝的リスクスコア(*6)によって検討を加えたところ、約9倍なりやすいことが示されました。これらの臨床的因子および遺伝的因子について、3施設でのメタ解析を実施し、さらに信憑性の高い結果となりました。これらの遺伝子の影響を見るために、GTEx という公開データベースで遺伝子型による組織における遺伝子発現レベルの変化を確認したところ、リスクとなる遺伝子型ではNEURL1という分子の発現レベルが低下していることが判明しました。

【研究成果の意義】

本研究によって、大規模な臨床研究を通して、上大静脈由来心房細動の臨床上的特徴と、今回初めて遺伝的因子が明らかとなりました。今後、これらを手掛かりに上大静脈における異所性興奮発生のメカニズムの解明や、臨床情報と遺伝情報からカテーテル・アブレーション治療における戦略の意思決定などへの活用が期待されます。

【用語の解説】

***1 心房細動**

日常診療で最も頻繁に認める疾患の一つであり、心房内に不規則な電気信号が発生することで、心房が不規則に細かく震える不整脈。

***2 異所性興奮**

正常な心臓興奮は心臓の洞結節という場所から始まる。異所性興奮は洞結節以外の心房または心室で発生する心臓興奮を指す。

***3 一塩基多型**

ヒトゲノムの個人間の違いのうち、集団での頻度が1%以上のものを遺伝子多型と呼ぶ。代表的なものとして、ヒトゲノム塩基配列上の一カ所が変化して生じる一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism; SNP)がある

***4 ゲノムワイド関連研究(GWAS)**

疾患の感受性遺伝子を見つける代表的な方法。ヒトゲノムを網羅した数百万~1,000万の一塩基多型を対象に、対象サンプル群における疾患との因果関係を評価できる。2002年に世界で初めて理化学研究所で実施された手法であり、以後世界中で利用されている。GWASは、Genome-Wide Association Studyの略。

***5 カテーテル・アブレーション治療**

不整脈の治療法の一つで、大腿静脈を通して心臓内へ電位測定カテーテルを留置し、不整脈の原因となる異所性興奮の位置を確認しながら、高周波カテーテルで心臓組織を焼灼・変性させることで治療する。

***6 遺伝的リスクスコア**

複数のSNPを遺伝的なリスク要因として集約し疾患発症を予測するためのスコア。スコアが高いほど遺伝的リスク要因となるSNPを多く持っているため疾患発症のオッズ比(ある事象の起こりやすさについて二つの群で比較したときの違いを示す統計学的尺度)が高くなると予想される。

【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: Circulation Journal

論文タイトル: Association of clinical and genetic factors with superior vena cava in atrial fibrillation.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学統合研究機構生命倫理研究センター・遺伝子診療科

氏名 江花 有亮 (エバナ ユウスケ)

TEL:03-5803-4085 FAX:03-5803-4725

E-mail: ebnyk.bip@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp