

2 心房細動の遺伝学

八木原 伸江

高次救命災害治療センター

Genetics of Atrial Fibrillation

Nobue YAGIHARA

Division of Emergency and Critical Care Medicine

要 旨

心房細動は、心臓弁膜症等の器質的心疾患や高血圧、肥満等の生活習慣病を原因とすることが多く、わが国では近年の高齢化に伴い有病率が増加している。しかし、このような基礎疾患がなく、若年より心房細動を発症したり、家族内に心房細動患者が集積したりする家系も認められる。以前より、心房細動には遺伝的な要因が関与すると考えられてきたが、家族性の心房細動症例において、連鎖解析を用いることで心房細動の原因遺伝子座の同定が行われてきた。また、近年では次世代シーケンスの手法を用いたゲノムワイド関連解析により、一般集団における心房細動とそれに関連する一塩基多型が同定されるようになった。今回、心房細動における遺伝学について総説する。

キーワード：心房細動、遺伝子変異、遺伝子多型、イオンチャネル、転写因子

心房細動はあらゆる不整脈の中で最も頻度が高く、加齢に伴い有病率は増加する。今後高齢化が進むことにより、日本での2050年の心房細動の人口は約103万人と予測され、予測総人口の1.09%に上ると推定されている¹⁾。心房細動に伴う血栓塞栓症や心不全等は今後さらに大きな社会的問題となると考えられる。

心房細動は、高血圧や弁膜症、心筋梗塞、心筋症等の様々な心疾患に合併することが多いが、明らかな器質的心疾患を認めない‘lone atrial fibrillation（孤立性心房細動）’と称される症例が1.7-3%程度存在すると報告されている²⁾³⁾。

Framingham Heart Studyに登録された症例の子2,243例を対象とした研究において、新規に心房細動を発症した子の少なくとも一方の親が心房細動である確率は30%、両親の一方が心房細動の場合、子の心房細動発症率は1.85倍に、両親とも心房細動の場合、子が心房細動を発症する可能性は3.20倍に、親か子が心房細動の場合、75歳以下で心房細動を発症する可能性は3.23倍になる

とされ、心房細動の発症には遺伝的背景が強く影響することが示された⁴⁾。

1963年にカナダのPhairらにより、3例の若年発症の家族性心房細動を有する家系が報告された⁵⁾。発端者は43歳時に心房細動を発症した母親、その息子が47歳時および45歳時にそれぞれ心房細動を発症している。いずれも心疾患や他の合併症はなく、孤立性心房細動の家族内発症と考えられた。

1997年、Brugadaらは異なる3家系の家族性心房細動の家系における遺伝子連鎖解析にて、第10染色体の長腕に存在する遺伝子多型が心房細動発症に関連することを示した⁶⁾。これは家族性心房細動症例の遺伝子座を特定した最初の報告である。また、2003年にはChenらにより、家族性心房細動の1家系が報告されている⁷⁾。この家系では、4世代で16例において心房細動が認められ、心房細動を呈する全症例で第11番染色体短腕に存在するKチャネルの1種であるKCNQ1（遅延整流性電位依存性カリウムチャネルの α サブユニッ

ト) の 140 番目のアミノ酸残基がセリンからグリシンに置換される遺伝子変異 (S140G) が同定された。KCNQ1 とともにカリウムチャネルを形成する KCNE1, KCNE2 を、野生型および変異型 (S140G) の KCNQ1 とともにそれぞれ培養細胞の COS7 に発現させ機能解析を行うと、S140G では野生型に比べ KCNQ1/KCNE1, KCNQ1/KCNE2 のいずれにおいてもカリウム電流が増加した。この報告以前は、心房細動に関連する遺伝子座は同定されていたものの、単一の遺伝子の同定には至っておらず、心房細動の原因遺伝子を初めて同定した報告となった。

また、2004 年には Yang らにより 2 つの異なる家系において、KCNE2 (カリウムチャネルの β サブユニット) の 27 番目のアルギニンがシステインに置換される変異が同定された⁸⁾。KCNQ1/KCNE2 を COS7 に共発現させた機能解析では、この変異により、前述の KCNQ1 の S140G 変異と同様にカリウム電流が増加することが示された。

家族性心房細動の原因遺伝子として、心筋細胞の電気生理学的な異常を直接引き起こすと考えられるカリウムチャネルの変異が相次いで報告されたが、その後、2008 年には Hodgson - Zingman らが、2 世代 11 例の心房細動患者を有する家系にお

いて、第 1 染色体短腕に存在する心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide ; ANP) の遺伝子である NPPA の 456 番目と 457 番目の 2 つのアデニンが欠失する変異を報告している⁹⁾。この変異は、心房細動を呈しない他の家族および 560 例のコントロールでは同定されなかった。このフレームシフト変異により、12 アミノ酸残基の延長が生じ、変異を有する症例における血漿中の変異 ANP 濃度は正常 ANP 濃度の 5-10 倍と高値であった。ラット摘出灌流心モデルで、灌流液に野生型 ANP あるいは変異型 ANP を加えた場合と灌流液のみのコントロールとの単相性活動電位 (monophasic action potential ; MAP) を比較したところ、コントロールと野生型 ANP を加えた時の MAP に差はなかったが、変異型 ANP を加えた場合は MAP および有効不応期が短縮した。この結果より、変異型 ANP により心房の有効不応期が短縮することから心房内のリエントリー回路が形成されやすくなり、心房細動が維持されやすくなる可能性があることが示唆される。

家族性心房細動の症例の中には、他の心疾患を合併するものも知られている。

心房細動に拡張型心筋症、伝導障害を来す原因遺伝子として、心筋のナトリウムチャネル α サブ

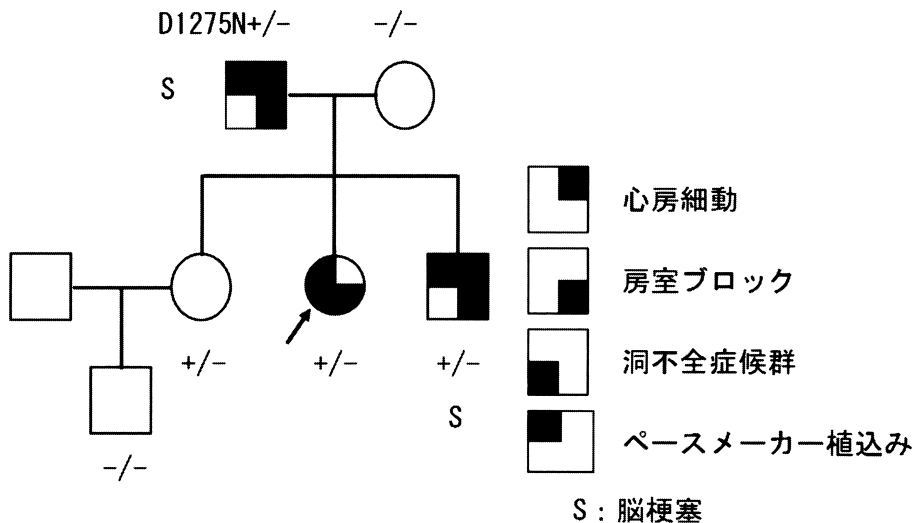


図 1

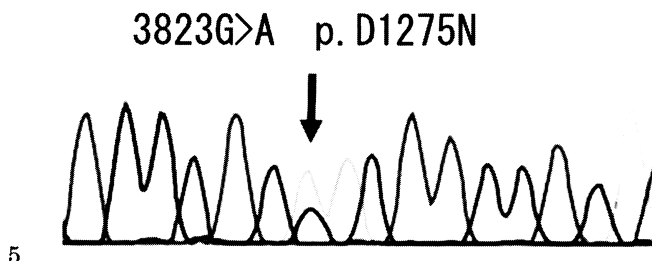


図2

ユニットの遺伝子である SCN5A, 核の裏打ちタンパクであるラミン A/C の遺伝子の LMNA が知られている。SCN5A は他に Brugada 症候群や QT 延長症候群等の原因遺伝子でもあり, これらの不整脈と心房細動を合併する症例も多く報告されている。

図1に示すのは自験例である。発端者は28歳女性(黒矢印)。15歳時に洞不全症候群, 房室ブロックを指摘され, 16歳時にDDD型のペースメーカー植込みを施行された。本症例では心房細動は認められていないが, 本症例の父および弟は心房細動, 完全房室ブロックのため, 他院にてペースメーカー植込みを受けている。本症例では SCN5A の 3,823 番目のグアニンがアデニンに変化し, 1,275 番目のアミノ酸がアスパラギン酸からアスパラギンに置換される変異 (D1275N) が同定された(図2)。この D1275N は, 拡張型心筋症, 心房細動, 伝導障害等の多様な表現型を示す変異として知られており, 本家系でも心房細動, 房室ブロック, 洞不全症候群といった種々の表現型を示した。Watanabe らは D1275N のマウスモデルでの検討で, 野生型に比べ D1275N マウスでのナトリウムチャンネル発現量の減少や, ナトリウム電流の減少を示した。また, D1275N ホモ接合体マウスは, 洞徐脈や心房細動, 房室ブロック, 左室の拡大や収縮不全を呈した¹⁰⁾。

近年では, 心房細動症例を多数集積し, ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study ; GWAS) の手法を用いて, 心房細動と関連する複数の一塩基多型 (single nucleotide polymor-

phism ; SNP) が同定されている。Gudbjartsson らは, アイスランドの心房細動および心房粗動を有する 550 症例とコントロール 4,476 例において GWAS を施行し, 心房細動および心房粗動と強い関連を示す3種類の SNP を同定した¹¹⁾。これらはいずれも第4染色体長腕に存在した (rs2200733, rs1314308, rs1003346)。

また, アイスランドの脳梗塞症例 1661 例 (心原性塞栓 385 例, うち心房細動合併例は 79 %) とコントロール 10815 例での GWAS の結果, 心原性脳塞栓と関連を示す SNP は, 第4染色体長腕に存在する rs2200733 および rs10033464 であった¹²⁾。また, rs2200733 に関しては, 心原性かどうかによらず虚血性脳卒中有意な相関を示した。

欧米の15集団および日本の2施設での GWAS のメタ解析では, 心房細動に関連する染色体座が10領域同定されたが, 日本人心房細動症例に限ると, 6領域で心房細動との関連が認められた¹³⁾。このように, 心房細動に関わる遺伝的背景には人種差があると考えられる。また, この研究で日本人の心房細動に最も強い関連を持つ SNP は第4染色体長腕に存在した。

Husser らは, 心房細動に対するカテーテルアブレーションを受けた195例において, 心房細動の早期再発 (術後7日以内, 73例) および後期再発 (術後3-6か月, 40例) と, GWAS で心房細動との関連が示されている2種類の SNP (rs10033464, rs2200733, いずれも第4染色体長腕に存在) との関連を検討している¹⁴⁾。単変量

解析では、いずれの SNP も早期再発と関連する傾向があり、後期の再発には rs10033464 のみが有意に相関していた。多変量解析では、これら 2 つの少なくとも 1 つの SNP を有している症例では、早期（オッズ比 1.944, 95 % 信頼区間 1.036 - 3.837）および後期（オッズ比 4.182, 95 % 信頼区間 1.318 - 12.664）の心房細動再発に関連していた。また、早期再発群における後期再発例は 45 %, 早期再発のない群における後期再発例は 8 % で、早期再発例では有意に後期再発が増加した（オッズ比 9.274, 95 % 信頼区間 3.793 - 22.678）。

複数の GWAS 研究において、第 4 染色体長腕の SNP が心房細動に関与していると報告されているが、この部位の最も近傍に位置する遺伝子は PITX2 という転写因子である。肺静脈原基周囲の間葉系細胞に PITX2 が発現すると、間葉系細胞は心筋細胞に分化する。さらにその後 NKX2.5 が発現し、分化した心筋細胞が肺静脈に沿って伸長し、いわゆる「心筋スリーブ」が形成される¹⁴⁾。心房細動のトリガーとなる心房期外収縮の約 9 割は肺静脈の心筋スリーブから発生することが知られており、肺静脈隔離術は心房細動に対するカテーテルアブレーションの標準的治療である。心房細動の発症や、肺静脈隔離後の心房細動再発等に、心筋スリーブの形成に関与する遺伝子である PITX2 近傍の SNP が関与することは非常に興味深い。

以上述べてきたように、心房細動の発症には遺伝的素因が関与することは明らかである。特に、比較的若年から、他の合併症がなく心房細動を発症する家族性心房細動の家系では、イオンチャネルやギャップジャンクションのタンパクの遺伝子の変異が数多く報告されている。心房細動症例における GWAS では、心臓の発生や形態形成に関与する遺伝子の近傍に位置する SNP と心房細動との関連が多く報告されている。これらの結果を踏まえ、家族性心房細動の家系においては、原因遺伝子を同定することにより、心房細動を発症していない家族の心房細動発症の可能性を予測することが可能となり、また、心房細動患者の SNP を

調べることにより、治療（抗不整脈薬、カテーテルアブレーション、抗凝固薬）に対する反応を予測し、個々の患者に適した治療法を選択できる可能性があると考えられる。

文 献

- 1) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I and Kamakura S: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *International journal of cardiology*. 137: 102 - 107, 2009.
- 2) Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U and Rienstra M: Lone atrial fibrillation: does it exist? *Journal of the American College of Cardiology*. 63: 1715 - 1723, 2014.
- 3) Kim EJ, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Lubitz SA, McManus DD, Seshadri S, Vasani RS, Ellinor PT, Larson MG, Benjamin EJ and Rienstra M: Atrial fibrillation without comorbidities: Prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study). *American heart journal*. 177: 138 - 144, 2016.
- 4) Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasani RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA and Benjamin EJ: Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 291: 2851 - 2855, 2004.
- 5) Phair WB: FAMILIAL ATRIAL FIBRILLATION. *Canadian Medical Association journal*. 89: 1274 - 1276, 1963.
- 6) Brugada R, Tapscott T, Czerskiewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL and Roberts R: Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 336: 905 - 911, 1997.
- 7) Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J and Huang W: KCNQ1

- gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science (New York, NY)*. 299: 251 - 254, 2003.
- 8) Yang Y, Xia M, Jin Q, Bendahhou S, Shi J, Chen Y, Liang B, Lin J, Liu Y, Liu B, Zhou Q, Zhang D, Wang R, Ma N, Su X, Niu K, Pei Y, Xu W, Chen Z, Wan H, Cui J, Barhanin J and Chen Y: Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *American journal of human genetics*. 75: 899 - 905, 2004.
 - 9) Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC, Jr. and Olson TM: Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 359: 158 - 165, 2008.
 - 10) Watanabe H, Yang T, Stroud DM, Lowe JS, Harris L, Attack TC, Wang DW, Hipkens SB, Leake B, Hall L, Kupersmidt S, Chopra N, Magnuson MA, Tanabe N, Knollmann BC, George AL, Jr. and Roden DM: Striking in vivo phenotype of a disease-associated human SCN5A mutation producing minimal changes in vitro. *Circulation*. 124: 1001 - 1011, 2011.
 - 11) Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdóttir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjánsson K, Pálsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Páldóttir E, Helgason A, Sigurjónsdóttir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U and Stefansson K: Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 448: 353 - 357, 2007.
 - 12) Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, Manolescu A, Styrkarsdóttir U, Helgadóttir A, Gschwendtner A, Kostulas K, Kühlenbaumer G, Bevan S, Jónsdóttir T, Bjarnason H, Saemundsdóttir J, Pálsson S, Arnar DO, Holm H, Thorgeirsson G, Valdimarsson EM, Sveinbjörnsdóttir S, Gieger C, Berger K, Wichmann HE, Hillert J, Markus H, Gulcher JR, Ringelstein EB, Kong A, Dichgans M, Gudbjartsson DF, Thorsteinsdóttir U and Stefansson K: Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. *Annals of neurology*. 64: 402 - 409, 2008.
 - 13) Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Muller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dorr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagener DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JI, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Volker U, Volzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Witteman JC, Kao WH, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjögren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BH, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V and Kaab S: Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nature genetics*. 44: 670 - 675, 2012.
 - 14) Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G and Bollmann A: Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 55: 747 - 753, 2010.