

## 論 文 内 容 要 旨

Maintenance of low inflammation level by the ZFH3 SNP rs2106261 minor allele contributes to reduced atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation

(ZFHX3 SNP rs2106261 マイナーアレルによる低い炎症レベルの維持は肺静脈隔離術後の心房細動の再発率の低下に寄与している)

Plos One, 13(9), 2018.

主指導教員：木原 康樹教授

(医歯薬保健学研究科 循環器内科学)

副指導教員：吉栖 正生教授

(医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学)

副指導教員：栗栖 智准教授

(医歯薬保健学研究科 循環器内科学)

友森 俊介

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景と目的】

症候性心房細動に対してカテーテルアブレーションは有効な治療法として確立されているが、治療後再発も少なからず認める。心房細動アブレーション後の再発原因として、高血圧、左房拡大、非発作性心房細動などが報告されており、また炎症も一因とされており、好中球/リンパ球比、CRP といった炎症マーカーと再発が関連していたとの報告もある。

近年心房細動のゲノム関連解析が行われ、16 番染色体長腕 22 の ZFH3 遺伝子の一塩基多型(rs2106261 C>T)が心房細動の発症と関連していると報告された。ZFH3 蛋白は炎症過程の重要な因子である STAT3 が調節するシグナル伝達の調節因子と言われている。ZFH3 一塩基多型(rs2106261)と心房細動アブレーション後の再発に関する報告はいくつかあるが、再発と関連があるという報告がある一方で関連がないとする報告があり、一定の見解は得られていない。

今回我々は、心房細動のゲノム関連解析の追試を行い、ZFH3 一塩基多型(rs2106261)と心房細動アブレーション後の再発、炎症マーカーとの関連について検討した。

## 【方法】

広島大学病院で 2009 年 11 月から 2015 年 7 月までの間に、心房細動に対するカテーテルアブレーションを行った 362 名の発作性心房細動患者と非心房細動コントロール 627 名を対象とした。発作性心房細動患者のうち、以前カテーテル治療を受けたことがある患者、器質的心疾患がある患者を除外した 316 名を最終的に心房細動患者の対象とした。

初めに発作性心房細動患者と非心房細動コントロールを対象として、ゲノム関連解析の追試を行った。

その後、ZFH3 一塩基多型(rs2106261)の遺伝子型と心房細動アブレーション後の再発との関連、また ZFH3 一塩基多型(rs2106261)の遺伝子型と好中球/リンパ球比、CRP、IL-6 といった炎症マーカーとの関連について検討した。

## 【結果】

心房細動患者群と非心房細動コントロール群の ZFH3 一塩基多型(rs2106261)のマイナーアレル頻度(MAF)の比較では、心房細動患者群で ZFH3 一塩基多型の MAF が有意に多い結果であった。(MAF: 39% vs. 30%, オッズ比 1.52,  $p=2.2 \times 10^{-5}$ )

ZFH3 一塩基多型(rs2106261)の遺伝子型と心房細動アブレーション後の再発の検討(コプランマイヤー法)では、マイナーアレル T を持っている群(TT or TC)で、持っていない群(CC)と比較し、心房細動アブレーション後の再発が有意に少ないという結果であった。(p = 0.04)

また心房細動アブレーション後の再発に関連するといわれる年齢、性別、BMI、心房細動持続期間、高血圧、糖尿病、洞結節機能を含めた多変量解析でも ZFH3 一塩基多型(rs2106261)マイナーアレル T(TT or TC)は、独立して心房細動再発率の低下と関連していた。

また ZFH3 一塩基多型(rs2106261)の遺伝子型と炎症マーカー(好中球/リンパ球比、CRP、IL-6)との検討では、ZFH3 一塩基多型(rs2106261)のマイナーアレル T を持つ患者群(TT or TC)

で、持っていない患者群(CC)と比較し、炎症マーカーが有意に低い結果であった。(好中球/リンパ球比: CC  $2.22 \pm 0.08$ , TT + TC  $1.98 \pm 0.06$ ,  $p = 0.018$ ; CRP: CC  $0.103 \pm 0.009$  mg/dl, TT + TC  $0.076 \pm 0.007$  mg/dl,  $p = 0.016$ ; IL-6: CC  $60.3 \pm 3.0$  pg/ml, TT + TC  $52.8 \pm 2.3$  pg/ml,  $p = 0.04$ )

#### 【まとめと考察】

今回の我々の研究では、近年のゲノム関連解析の結果と同様に ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)は心房細動と有意な関連を認めた。また、発作性心房細動患者において、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)マイナーアレル T を持つ群では、持たない群と比較して、心房細動アブレーション後の洞調律維持率が有意に高かった。さらに我々は、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)マイナーアレル T を持つ群では、持たない群と比較し、好中球/リンパ球比、CRP、IL-6 といった炎症マーカーが低下していることを明らかにした。

炎症反応が心房細動のアブレーション後の再発に関連しているとする報告は数多くあり、ZFHX3 一塩基多型(rs2106261)マイナーアレル T を持つ群では、炎症反応が低いことが、アブレーション後の再発率低下に寄与している可能性が示唆された。