

論文内容要旨

Ser96Ala genetic variant of the human histidine-rich calcium-binding protein is a genetic predictor of recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation
(HRC 遺伝子変異は発作性心房細動患者におけるカテーテルアブレーション後の再発の遺伝的予測因子となる)

PLos One, 14(3):e0213208, 2019.

主指導教員：木原 康樹教授
(医系科学研究科 循環器内科学)
副指導教員：東 幸仁教授
(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理)
副指導教員：中野 由紀子准教授
(医系科学研究科 循環器内科学)

網岡 道孝

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

心房細動に対するカテーテルアブレーション（肺静脈隔離術）は、心房細動の確立した治療として広く行われている。しかしながら心房細動アブレーション治療後の再発は 13-39%に認められ、未だ重大な課題である。心房細動の再発にはその罹病期間、高血圧、糖尿病、睡眠時無呼吸、肥満、肺静脈再伝導などいくつもの要因が関与しており、遺伝子異常も一つの再発要因であることが示唆されている。Ca ハンドリングの異常も、心房細動の再発に深く関わるのがこれまで報告されている。HRC (Histidine-rich calcium-binding protein)は筋小胞体内の Ca チャネルの調整を司り、その遺伝子多型 (SNP)(rs3745297, T>G, Ser96Ala)は筋小胞体内で triadin との結合機能不全を来し、筋小胞体内から ryanodine 受容体を介し Ca イオン放出を引き起こすことが知られている。また Ser96Ala は、特発性拡張型心筋症患者において、生命に危険を及ぼす心室性不整脈を引き起こすことが過去に報告されている。Ser96Ala は Ca スパークの頻度を上昇させ、筋小胞体内の Ca 負荷を増加させる。種族間でその発現レベルは異なるものの心房筋においても Ser96Ala が Ca の過負荷を来すことが明らかになっている。

以上の背景を基に、今回我々は HRC 遺伝子 SNP が心房細動の再発に関与すると仮説を立てその関係性について検討を行った。当院で発作性心房細動のカテーテルアブレーション治療を行なった 334 名の患者を screening として、245 名を replication として対象とし、HRC SNP(rs3745297, T>G, Ser96Ala)の遺伝子解析を行なった。全ての対象患者はカテーテル治療による拡大肺静脈隔離術に成功し、両方向性のブロックを確認した。末梢血を用いて DNA を抽出し、TaqMan 法を用いて HRC SNP の遺伝子解析を行なった。対象患者は定期的な外来通院にて心電図、ホルター心電図、心臓超音波検査を行い、再発がないか確認を行なった。心房細動の再発は 30 秒以上続く動悸もしくは心房細動、心房粗動、心房頻拍の出現と定義した。

HRC SNP は TT、TG、GG の 3 群に分かれ、それぞれ 179 名 (53.6%)、120 名 (35.9%)、35 名 (10.5%) で、MAF (minor allele frequency, G)は 28.4%であった。平均年齢は G アレル群で有意に若かった (TT/TG/GG, $64 \pm 10/60 \pm 12/59 \pm 13$ years, $P = 0.001$)。さらに高血圧、糖尿病、CHADS2 スコアの割合はいずれも G アレル群で有意に低い結果であった (それぞれ 117 [66.1%], 60 [50.0%], 13 [37.1%], $P = 0.001$; 33 [18.5%], 11 [9.2%], 3 [8.6%], $P = 0.04$; 1.1 ± 1.0 , 0.8 ± 0.8 , 0.8 ± 1.0 , $P = 0.007$)。平均フォローアップ期間は 19 ± 9 ヶ月で、Screening334 例のうち、57 名 (16.6%)で心房細動の再発を認めた。Minor G allele (Ser96Ala)の比率は、心房細動再発群で有意に高く (allele frequency model OR, 1.80; $P = 0.006$ and recessive model OR, 3.55; $P = 0.0009$)、replication 症例でも同様の結果であった (allele frequency model OR, 1.74; $P = 0.032$ and recessive model OR, 2.79; $P = 0.032$)。 Kaplan-Meier 曲線を用いた 3 群での再発率はフォローアップ期間中 GG 群で有意に高かった ($P = 0.0004$, log-rank test)。

心房細動が再発した 57 名のうち、16 名で再アブレーションを行なった。そのうち 9 名が肺静脈、1 名が上大静脈、1 名が心房中隔に心房細動の起源を認め、残りの 5 名は起源の同定が困難であった。6 名 (37.5%)が Ser96Ala であったが、心房細動の起源と HRC genotype の間に明らかな関連性は認めなかった。本研究で解析を行なった全患者のうち、344 名が肺静脈、36 名がそれ以外の部位 (12 名が上大静脈、7 名が右心房中隔、5 名が左心房中隔、2 名が左心房内、残

りの10名は特定不可)に心房細動起源を認めた。またMAFの割合は肺静脈起源群(PV)と非肺静脈起源群(non-PV)で差を認めなかった(PV vs. non-PV, TT/TG/GG = 187/133/24 vs. 22/9/5, MAF 0.263 vs. 0.264, $P = 0.98$)。多変量解析では、心房細動罹病期間(心房細動の発症からアブレーションまでの期間)、洞機能不全(洞結節回復時間>1.5秒)およびSer96Alaの3つが独立した心房細動再発の危険因子であった(それぞれ hazard ratio [HR], 95% CI, P value: 1.04, 1.00–1.08, $P = 0.037$; 2.42, 1.3–4.33, $P = 0.018$; and 2.66, 1.32–5.0, $P = 0.007$)。

心房細動の再発には手技の技術面や患者自身のリスクファクターの他に遺伝的要素が関わっている。これまでGWASにて様々な遺伝子異常と心房細動の発症との関連性が報告されているが再発に関しては一定の見解が得られていない。今回の研究ではCaハンドリングに関与するHRCに注目し、Ser96Alaが独立した心房細動の再発の危険因子であることが分かった。さらにSer96Alaを有する心房細動患者は有さない患者と比べより若年で、高血圧や糖尿病の割合が低いにも関わらず再発が多いことが明らかになった。本研究はSer96Alaが心房細動の再発と関与することを初めて示したが、詳細な機序については明らかでない。肺静脈起源とそれ以外に起源を持つ患者の間でSer96Alaの頻度は同程度であった。また再アブレーションを行なった再発患者において心房細動起源とSer96Alaの間に関連性を認めなかった。Ser96Alaでは持続的なCa負荷により活動電位時間の短縮や心房筋の構造的・電氣的理モデリングを来すことにより、肺静脈内外に関わらず心房細動の再発へ関与するのかもしれない。

今回の研究においてHRC Ser96Alaが心房細動再発マーカーとなることが明らかとなり、今後の心房細動の治療選択に応用できることを期待する。