

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	網岡 道孝
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	吉栖 正生	印
審査委員	教授	吉永 信治	
審査委員	講師	高橋 信也	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>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、心房細動の罹病期間、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。</p> <p>Ca ハンドリングの異常も心房細動の再発要因であることがこれまでに報告されている。HRC (Histidine-rich calcium-binding protein) は筋小胞体内の Ca チャネルの調整を司る蛋白の一つである。HRC 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とし、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。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。この Ser96Ala が、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。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。</p> <p>以上の背景を基に、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。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。</p> <p>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 ± 10/60 ± 12/59 ± 13 歳, $P = 0.001$)。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、Screening 334 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)。</p>			

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 を保有していたが、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 *HRC* 遺伝子 SNP の 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, $P = 0.98$)。多変量解析の結果、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, $P = 0.007$)。

これまでゲノムワイド関連解析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きたが再発に関しては一定の見解が得られていない。今回の検討では Ca ハンドリングに関与する *HRC* SNP Ser96Ala が独立した心房細動の再発の予測因子であることが明らかになった。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かった。本研究で 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が、Ser96Ala を保有する症例では、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・電気的リ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をきたしやすくなると考えられる。

以上の結果から、本論文は *HRC* 遺伝子 Ser96Ala が心房細動再発の予測マーカーとなることが明らかとなった。心房細動の起源と *HRC* SNP との関連性、複数の心房細動リスク因子間での相互作用、心房筋での *HRC* の発現量に関して更なる研究、より大規模な臨床データでの研究が必要であるが、本研究が心房細動に対する治療戦略に重要な所見を提供した研究と考える。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するのに十分価値あるものと認めた。