

論文内容要旨

Minor allele of *GJA1* gene polymorphism is associated with higher heart rate during atrial fibrillation

(*GJA1* 遺伝子多型マイナーアレルは心房細動中の高心拍数に関与している)

Scientific Reports, 11(1):2549,2021

主指導教員：中野 由紀子教授

(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：福田 幸弘講師

(広島大学病院 循環器内科)

岡村 祥央

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

頻脈性心房細動の治療においてレートコントロール療法は最も一般的な治療法であり、適切なレートコントロール療法により心不全の増悪を予防することが可能です。特に心不全を合併した心房細動患者では心拍数 100 拍/分以上の頻脈は死亡率の上昇と関連することが報告されており、レートコントロール療法によりその死亡率を改善することが期待されます。しかし心房細動中の心拍数は個人差が大きく、レートコントロール療法に使用されるβ遮断薬やカルシウム拮抗薬など複数の薬剤を使用しているにもかかわらず、頻脈のコントロールに難渋する症例も散見されます。心房細動中の心拍数の規定因子は房室結節の伝導特性や自律神経系の関与が報告されていますが、その他の因子については解明されていません。今回心房細動における心拍数に關与する遺伝的要因について検討いたしました。

【方法】

広島大学病院で 2009 年 11 月～2016 年 3 月の間に持続性心房細動のカテーテルアブレーションを行った連続 311 症例をスクリーニング対象とし、2016 年 4 月～2018 年 7 月の間に広島大学病院で持続性心房細動のカテーテルアブレーションを行った連続 146 症例を検証対象としました。ホルター心電図による 24 時間心拍数とゲノム関連解析で報告された洞調律中の心拍数との関連を認めた 21 の遺伝子多型のタイピングを行いました。なおβ遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬を含めた抗不整脈薬は、ホルター心電図を実施する前より半減期の 5 倍以上の期間が開くように中止しました。ただしアミオダロンのみは、ホルター心電図の 2 週間前より中止しました。

【結果】

21 の遺伝子多型の中で唯一 *GJA1* 遺伝子多型(rs1015451 : T > C)と心房細動における心拍数が関連を認め、*GJA1* 遺伝子多型マイナーC アレルを有する症例で 24 時間総心拍数が多いことがわかりました (TT 110,643 拍/日、TC 116,350 拍/日、CC 122,163 拍/日)。検証症例でも *GJA1* 遺伝子多型マイナーC アレルを有する症例で 24 時間総心拍数が多いことが確認されました (TT 113,139 拍/日、TC 119,014 拍/日、CC 128,489 拍/日)。心臓電気生理学検査では *GJA1* 遺伝子多型マイナーC アレルを有する症例において心房内伝導速度が速く、心房細動の周期長の短縮を認めました。多変量解析においても心房細動における心拍数上昇因子として *GJA1* 遺伝子多型マイナーC アレルである C アレルは独立した因子であり、その他にも女性、左室駆出率の低下、良好な房室伝導機能が独立した因子でした。

【考察】

GJA1 遺伝子は心筋細胞間の興奮伝播を担っているギャップジャンクションの構成蛋白の 1 つであるコネキシン(Cx)43 をコードしています。ヒトの心筋細胞には主に Cx40、Cx43、Cx45 の 3 種類の Cx があり、Cx43 は特に心房筋や心室筋に多く発現し、房室結節や洞結節にはあまり

発現していません。今回の研究においても rs1015451 の *GJA1* 遺伝子多型は心臓電気生理学検査において心房内伝導速度との関連は認めましたが、洞機能や房室伝導特性とは関連を認めず、Cx43 の分布と矛盾のない結果となっていました。

GJA1 遺伝子多型(rs1015451)によるギャップジャンクションへの影響を調べるため、Web サイト上の Genotype-Tissue Expression (GTEx) から 429 のヒト左心耳サンプル、432 のヒト左心室サンプル、および 532 のヒト末梢神経サンプルから取得した *GJA1* 遺伝子発現量データを調査しました。*GJA1* 遺伝子多型(rs1015451)および同遺伝子多型と連鎖不平衡を示す遺伝子多型は、左心耳および左心室における *GJA1* 遺伝子発現レベルとの関連は認めませんでした。一方末梢神経における *GJA1* 遺伝子の発現レベルは *GJA1* 遺伝子多型(rs1015451)と関連を認め、マイナーC アレルを有するサンプルで有意にその *GJA1* 遺伝子発現量が高値を認めました。また当院における心房細動症例の *GJA1* 遺伝子多型(rs1015451)と miRNA の血漿濃度を網羅的に調査したところ、*GJA1* 遺伝子多型と関連する miRNA は認めませんでした。*GJA1* 遺伝子 rs1015451 によるギャップジャンクションへの影響を評価するためには、より機能的な研究が必要であると考えられます。

【結語】

心房細動症例において *GJA1* 遺伝子多型(rs1015451)マイナーC アレルを有する人の心拍数が速くなることが確認されました。*GJA1* 遺伝子 rs1015451 は難治性頻脈性心房細動を予測する、新たな遺伝子マーカーとなる可能性があります。