

## 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	岡村 祥央
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1、2 項該当		
論文題目 Minor allele of <i>GJA1</i> gene polymorphism is associated with higher heart rate during atrial fibrillation ( <i>GJA1</i> 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授 吉栖 正生	印	
審査委員	教授 高橋 信也		
審査委員	准教授 横崎 典哉		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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，心不全の増悪を予防することが可能である。特に心不全合併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がその死亡率を改善することが期待される。しかし心房細動中の心拍数は個人差が大きく，頻脈のコントロールに難渋する症例も経験する。心房細動の心拍数規定因子は房室結節伝導特性や自律神経系の関与が報告されているが，遺伝的要因を含めその他の因子についてはまだ解明されていない。一方洞調律中の心拍数については，ゲノムワイド関連解析（Genome-wide association study: GWAS）で，21 個の遺伝子の一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）が洞調律中の心拍数に関与することが報告された。今回 GWAS にて洞調律中の心拍数との関連を認めた 21 の遺伝子の SNP と心房細動中の心拍数の関連について検討した。</p> <p>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 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た。ホルター心電図による 24 時間心拍数を検討し，GWAS で報告された洞調律中の心拍数との関連を認めた 21 の SNP をタイピングした。なお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た。ただしアミオダロンのみ，ホルター心電図の 2 週間前より中止した。またカテーテルアブレーション施行時に心臓電気生理学検査を行った。</p> <p>21 の SNP の中で唯一 <i>GJA1</i> SNP (rs1015451 : T &gt; C) と心房細動における心拍数が関連を認め，<i>GJA1</i> SNP 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った (TT 110,643 拍/日，TC 116,350 拍/日，CC 122,163 拍/日)。検証症例でも <i>GJA1</i> SNP 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 <i>GJA1</i> SNP 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，心房細動の頻拍周期の短縮を認めた。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 <i>GJA1</i> SNP マイナー 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あった。</p> <p><i>GJA1</i> 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 (Connexin: Cx) 43 をコードしている。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ない。今回の研究においても <i>GJA1</i> SNP 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た。ただし rs1015451 は <i>GJA1</i> 遺伝子外に位置し，rs1015451 と強い連鎖不平衡にある SNP も <i>GJA1</i> 遺伝子内には存在しなかった。<i>GJA1</i> SNP 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 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</p>			

得した *GJA1* 遺伝子発現量を調査した。*GJA1* SNP rs1015451 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なかったが、末梢神経における *GJA1* 遺伝子の発現レベルとは関連を認め、マイナーC アレルを有するサンプルで有意に *GJA1* 遺伝子発現量が高かった。また当院における心房細動症例 (n=457) の *GJA1* SNP rs1015451 と miRNA の血漿濃度を網羅的に調査したが、*GJA1* SNP と関連する miRNA は認めなかった。*GJA1* SNP rs1015451 マイナーC アレルがどのような機序で心房細動中の心拍数に影響するかについてはさらなる検討が必要である。

以上の結果から、*GJA1* SNP rs1015451 マイナーC アレルが心房細動中の高心拍数に関与している可能性が示唆された。本論文は、*GJA1* 遺伝子 rs1015451 が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ることを示した非常に臨床的意義のある研究である。審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。