



家族性心房細動の遺伝子基盤

長崎大学医歯薬学総合研究科分子生理学
蒔田直昌

I. はじめに

心房細動(atrial fibrillation: AF)はさまざまな疾患に合併する最も頻度の高い不整脈で、患者の約10～20%は明らかな基礎疾患のない、いわゆる lone AF (孤立性 AF)である¹⁾。AFは家族内発生が高く、その発症に環境や生活様式などの要因、何らかの遺伝性が関与していることは経験的に知られていた。AF全体の5%、lone AFの15%にAFの家族歴があることや²⁾、lone AF患者の38%に1～2親等以内のAF患者がいることが臨床疫学研究から明らかにされ³⁾、さらに、AFの親から生まれる子供はAFの発症リスクが高い(オッズ比1.85)ことがFramingham Heart Studyから示された⁴⁾。AFの発症にかかわる遺伝的要因としては、単一遺伝子疾患としての遺伝子変異と、コモンな疾患に関連する遺伝子多型の両方が深くかかわっている。

II. 単一遺伝子疾患としてのAF

メンデル遺伝型式による家族性AFに対する遺伝子研究として最初に報告されたのは連鎖解析で、1997年、AFの最初の責任遺伝子座が10q22-q24に同定された⁵⁾。家族性AFの最初の原因遺伝子が同定されたのは2003年で、この研究以来、家族性AFの原因遺伝子に関する研究が進み、現在までに35個以上もの遺伝子が関連遺伝子とされている。そのうち主なものを表1に示す。

家族性AFの最初の原因遺伝子は、遅延整流 K^+ 電流(I_{Kr})の遅い成分(I_{Ks})の遺伝子 *KCNQ1* に同定された⁶⁾。*KCNQ1*は先天性QT延長症候群(LQTS)の1型(LQT1)の原因遺伝子でもあり、LQT1の変異チャンネルは機能が低下・消失する(loss-of-function)ため、再分極が遅延し活動電位持続時間(APD)が延長する。一方、家族性AFに同定された変異S140Gは電流が増加する(gain-of-function)ためAPDを短縮させ、それに伴って不応期も短縮することからAFの発生と維持が促進される。*KCNQ1*の電流増加は、心房筋のみならず心室筋のAPDも短縮させるため、心電図QT時間が短縮する。実際、家族性AFの*KCNQ1*変異キャリアは、QT短縮症候群を合併するものが少なくない^{7), 8)}。さらに、家族性AFの変異は I_{Ks} の β サブユニット遺伝子 *KCNE1-5*、内向き整流 K^+ 電流(I_{K1})遺伝子 *KCNJ2*や、 I_{Kr} 電流の速い活性化成分(I_{Kr})の遺伝子 *KCNH2*にも同定された^{9), 10)}。*KCNH2*の loss-of-function 変異は2型LQTS (LQT2)の原因であるのに対して、この症例の変異は gain-of-function を示した。このように家族性AFをきたす K^+ チャンネル変異の多くは K^+ 電流を増加させ、心房筋の活動電位と不応期の短縮によってリエントリーの基質が形成され、AFの発生・維持が促進される。一方、心房に特異的に発現し、非常に活性化の速い I_{Kr} の電流成分(I_{Kur})を担う K^+ チャンネル(Kv1.5)の遺伝子 *KCNA5*に、ナンセンス変異

表 1 家族性心房細動の原因遺伝子

遺伝子	遺伝子産物・タンパク・機能
1. K ⁺ チャネル	
<i>KCNQ1</i>	I _{Ks} αサブユニット (Kv7.1)
<i>KCNE1</i>	I _{Ks} βサブユニット (MinK)
<i>KCNE2</i>	I _{Ks} βサブユニット (MiRP1)
<i>KCNE3</i>	I _{Ks} βサブユニット (MiRP2)
<i>KCNE4</i>	I _{Ks} βサブユニット (MiRP3)
<i>KCNE5</i>	I _{Ks} βサブユニット
<i>KCND3</i>	I _{to} αサブユニット (Kv4.3)
<i>KCNH2</i>	I _{Kr} αサブユニット (Kv11.1)
<i>KCNJ2</i>	I _{K1} (Kir2.1)
<i>KCNJ8</i>	K _{ATP} チャネル (Kir6.1)
<i>KCNA5</i>	I _{Kur} (Kv1.5)
<i>ABCC9</i>	K _{ATP} チャネル (SUR2)
<i>HCN4</i>	I _h (ペースメーカーチャネル)
2. Na ⁺ チャネル	
<i>SCN5A</i>	心筋 Na ⁺ チャネル αサブユニット (Nav1.5)
<i>SCN1B</i>	Na ⁺ チャネル β 1サブユニット (Nav β 1)
<i>SCN2B</i>	Na ⁺ チャネル β 2サブユニット (Nav β 2)
<i>SCN3B</i>	Na ⁺ チャネル β 3サブユニット (Nav β 3)
3. その他の遺伝子	
<i>NUP155</i>	ヌクレオポリン
<i>GJA1</i>	コネキシン 43
<i>GJA5</i>	コネキシン 40
<i>NPPA</i>	心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)
<i>GATA4</i>	転写因子
<i>GATA6</i>	転写因子
<i>LMNA</i>	ラミン A/C
<i>NKX2-5</i>	転写因子
<i>GREM2</i>	BMP アンタゴニスト

が同定された¹¹⁾。この変異は機能的には dominant negative抑制効果を示し、前述の K⁺チャネル変異とは逆に心房筋 APDを延長すると思われる。そのため、LQTSの機序と同様に、心房筋で早期後脱分極が促進され、異所性自動能が亢進し、AFが発生すると推測される。

心筋 Na⁺チャネル遺伝子 *SCN5A* は、3型 QT延長症候群 (LQT3)、Brugada症候群、心臓伝導障害、洞不全症候群などさまざまな不整脈の原因遺伝子であるが、AFにも機能低下を伴う *SCN5A* 変異が同定された。一方、機能亢進を伴う AFの *SCN5A* 変異や¹²⁾、Na⁺チャネル βサブユニット遺伝子の変異が報告されている。

このように、家族性 AFに同定される K⁺チャネル・Na⁺チャネル変異の機能異常は、APDを短縮させる傾向のものと延長させる傾向のものが存在している。Hayashiらは90人の Lone AFの遺伝子解析で同定した変異 K⁺チャネル・Na⁺チャネルの機能解析を行ったが、一定の機能的特徴があるとはいいがたい¹³⁾。これに対する一つの説明は、心房の APDは生理的に精密に調整されており、それが短すぎても長すぎても AFの発生が助長されるという仮説である。事実、一般人28万人で平均5.7年間の AF発症率を QT時間で比較した場合、正常 QT群の AF発症率が最も低く、QTが長くても短くてもその

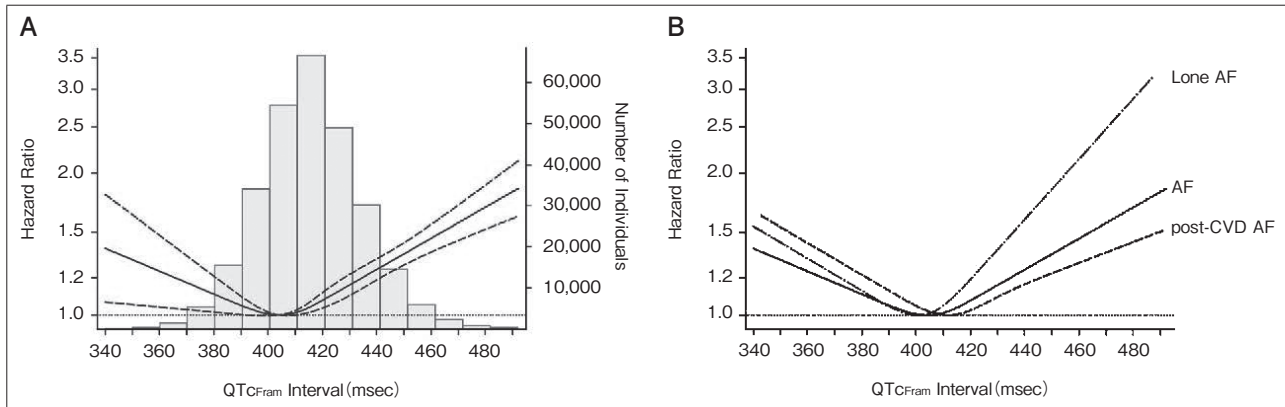


図 1 心電図 QT 時間と AF 発症リスクの関連

A: QT と AF のハザード比を比較した図。点線は 95% 信頼区間を示す。平均 5.7 年間の経過中に AF が発生する比率は、QT が短くても長くても、偏位の程度が強いほど高いことがわかる。

B: この傾向は lone AF でより顕著である。本研究において、補正 QT 時間 (QT_{cFram}) は $QT + 154[1 - 60/\text{heart rate}]$ の計算式で求めている。

[文献 14) より引用]

程度に従って AF の発症率が上昇することが報告されており¹⁴⁾、上記の仮説と一定の整合性がある (図 1)。

Ⅲ. 多因子疾患としての心房細動

一般に発症頻度の高い疾患 (common disease) は、複数の遺伝的要因と環境因子などの相加的・相乗的效果によって発症すると考えられる。遺伝子多型は通常、common disease の決定因子となることはないが、疾患感受性を左右したり個人のさまざまな特性に影響を及ぼしたりする。遺伝子多型のなかでも、もっとも出現頻度が高く、しかもよく用いられるのが一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) で、その遺伝型 (genotype) を全ゲノム領域で網羅的に調べ、疾患感受性領域を染色体上にマップするのがゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study: GWAS) である。

不整脈領域で GWAS が進んでいる疾患は心房細動で、2018 年現在、関連遺伝子は 97 個にまで増えている¹⁵⁾。図 2 は lone AF 1,335 症例と対照 12,844 症例で行った初期の GWAS メタ解析 (CHARGE study) の結果である¹⁶⁾。点はそれぞれの SNP の染色体上の位置 (横軸) と両群間の P の逆対数値 (縦軸) を表し、ニューヨークの摩天楼に例えてマンハッタンプロットと呼ばれる。この結果、*KCNM3*, *PITX2*, *ZFHX3* という 3 つの遺伝子の近傍に存在する SNP が AF と有意な関連を示した。しかし正確にいうと、この GWAS は必ずしもこの 3 遺伝子が AF の原因遺伝子や感受性遺伝子であると立証しているのではない。例えば *PITX2* については、「AF 発症の遺伝的要因と SNP rs6817105 には強い遺伝的関連があり、その SNP に最も近傍にある遺伝子は *PITX2* である」という限定的な意味が示されていることに注意すべきである。GWAS には出現頻度の比較的高い、非遺伝子領域やイントロンの SNP が使用されるため、結果として同定される疾患関連領域もエクソン外に同定されることが多く、GWAS の結果を疾患の分子病態の遺伝子レベルでの理解に結びつけるためには、さらなる研究が必要である。

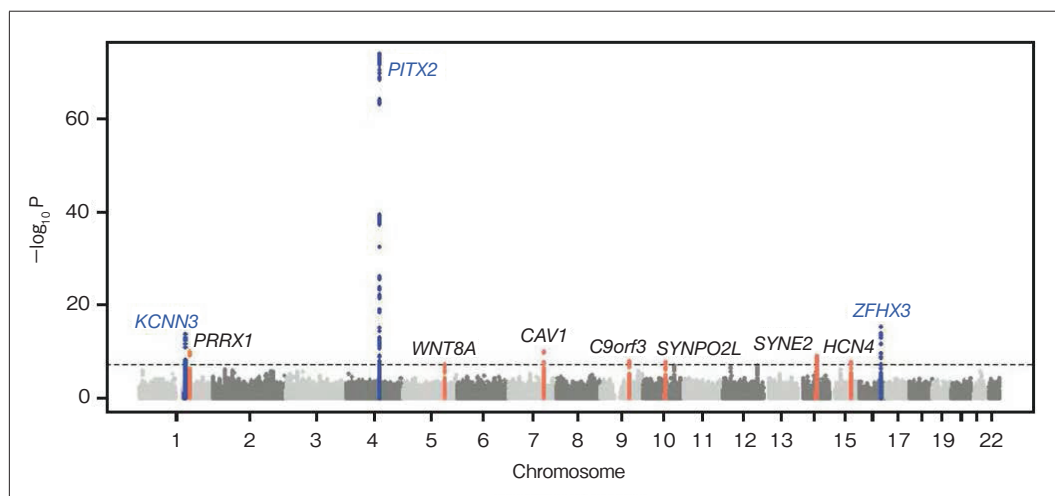


図2 心房細動 GWAS メタ解析のマンハッタンプロット

心房細動・対照間で、それぞれの SNP について頻度を検定した p 値の逆対数を点で示している。点線 ($P < 5 \times 10^{-8}$) より上を統計学的な有意差ありと考える。心房細動の罹患性と関連する遺伝子領域が *KCNN3*, *PITX2*, *ZFHX3* の近傍にある。

[文献 16) より引用]

IV. おわりに

単一遺伝子疾患としての AF は稀で、その多くは、基礎疾患・加齢などの環境因子、疾患感受性に影響を与えるコモンな遺伝的素因が複雑に絡み合うことによって発症する。次世代シーケンサーや GWAS などのさまざまな革新的なテクノロジーから生まれるゲノムのビッグデータを利用することによって、個人のリスクの応じた AF の Precision medicine (精密医療) を実現することが、研究の次のステップとして期待される。

〔文 献〕

- 1) Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwimer DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Le Heuzey JY, Kay GN, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S : Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations) : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2013 ; 61 : 1935 ~ 1944
- 2) Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, George AL Jr, Roden DM : Cardiac sodium channel (*SCN5A*) variants associated with atrial fibrillation. Circulation, 2008 ; 117 : 1927 ~ 1935
- 3) Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, Villalon ML, Vasan RS, Pencina MJ, Levy D, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ : Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA, 2010 ; 304 : 2263 ~ 2269
- 4) Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ : Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA, 2004 ; 291 : 2851 ~ 2855
- 5) Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R : Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. N Engl J Med, 1997 ; 336 : 905 ~ 911

- 6) Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W : *KCNQ1* gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*, 2003 ; 299 : 251 ~ 254
- 7) Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, Baró I, Wilde AA : Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*, 2004 ; 109 : 2394 ~ 2397
- 8) Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, Brugada J, Oliva A, Burashnikov E, Santos-de-Soto J, Grueso-Montero J, Diaz-Enfante E, Brugada P, Sachse F, Sanguinetti MC, Brugada R : De novo *KCNQ1* mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res*, 2005 ; 8 : 433 ~ 440
- 9) Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerschicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C : Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in *HERG*. *Circulation*, 2004 ; 109 : 30 ~ 35
- 10) Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, Brugada J, Oliva A, Burashnikov E, Santos-de-Soto J, Grueso-Montero J, Diaz-Enfante E, Brugada P, Sachse F, Sanguinetti MC, Brugada R : De novo *KCNQ1* mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res*, 2005 ; 68 : 433 ~ 440
- 11) Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, Park S, Zingman LV, Bienengraeber M, Sattiraju S, Ballew JD, Jahangir A, Terzic A : Kv1.5 channelopathy due to *KCNA5* loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet*, 2006 ; 15 : 2185 ~ 2191
- 12) Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Nishiyama K, Oka Y, Ohno S, Nishio Y, Tsuji K, Itoh H, Kimura T, Kita T, Horie M : A novel *SCN5A* gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 52 : 1326 ~ 1334
- 13) Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Makita N, Yamagishi M : Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015 ; 8 : 1095 ~ 1104
- 14) Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, Haunsø S, Gerds TA, Svendsen JH, Køber L, Holst AG : J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation : results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol*, 2013 ; 61 : 2557 ~ 2564
- 15) Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, Aeschbacher S, Ahlberg G, Albert CM, Almgren P, Alonso A, Anderson CD, Aragam KG, et al : Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet*, 2018 ; 50 : 1225 ~ 1233
- 16) Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Müller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, et al : Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*, 2012 ; 44 : 670 ~ 675