

# 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

岡村祥央<sup>1</sup> 小野原優子<sup>1</sup> 越智秀典<sup>2,3</sup> 徳山丈仁<sup>1</sup>  
 大久保陽策<sup>1</sup> 池内佳裕<sup>1</sup> 宮内俊介<sup>1</sup> 宮本翔伍<sup>1</sup>  
 魚谷悠希未<sup>1</sup> 茶山一彰<sup>3</sup> 木原康樹<sup>1</sup> 中野由紀子<sup>1\*</sup>

心房細動中の心拍数は個人差が大きく、そ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るが、その他の因子については解明されていない。今回われわれは持続性心房細動のカテーテルアブレーションを行った患者を対象とし、心房細動患者の心拍数に関与する遺伝的要因について検討した。ゲノムワイド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 の遺伝子多型とホルター心電図で得られた 24 時間総心拍数を調査したところ、ギャップジャンクションの構成蛋白であるコネキシン 43 をコードする GJA1 遺伝子多型(rs1015451)マイナー C アレルが独立した心房細動における心拍数上昇因子であることがわかった。また、GJA1 遺伝子多型マイナー C アレルを有する症例は心房内伝導速度が速く、心房細動の周期長が短いこともわかった。GJA1 遺伝子多型(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る。

(心電図, 2022 ; 42 : 63-72)

**Keywords**

- 心房細動
- 心拍数
- 遺伝子多型
- ギャップジャンクション

1. 広島大学病院循環器内科  
(〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3)
  2. 広島赤十字・原爆病院健診部
  3. 広島大学病院消化器・代謝内科
- \*は責任者を示す

## I. 背景

心房細動は臨床診療において遭遇する機会の多い不整脈であり、しばしば頻脈を引き起こす原因となる。心房細動の治療方針は、頻脈に対する心拍数の調節を行うレートコントロール療法と、洞調律化を目指すリズムコントロール療法が存在する。現在はカテーテルアブレーションの発展により、リズムコントロール療法の利点が多く報告されるようになったが<sup>1)</sup>、心房細動患者の動悸症状および QOL の改

*Minor Allele of GJA1 Gene Polymorphism Is Associated with Higher Heart Rate During Atrial Fibrillation*

*Sho Okamura, Yūko Onohara, Hidenori Ochi, Takehito Tokuyama, Yosaku Okubo, Yoshihiro Ikeuchi, Shunsuke Miyauchi, Shogo Miyamoto, Yukimi Uotani, Kazuaki Chayama, Yasuki Kihara, Yukiko Nakano*

2021年4月19日 原稿受領 / 2021年11月15日 掲載承認

善, また心不全の発症を予防することができるレートコントロール療法が重要な治療の1つであることに変わりはない<sup>2),3)</sup>. 特に心不全を合併した心房細動症例において心拍数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る<sup>4)</sup>.

また, 頻脈誘発性心筋症も頻脈性心房細動が主因となる病態であるが, 適切なレートコントロール療法により頻脈誘発性心筋症の発症および心不全増悪のリスクを減らすことが可能である<sup>5)</sup>. しかしながら, 心房細動における心拍数は症例ごとに大きく異なり, レートコントロール療法に使用される薬剤に対する感受性もまた同様に個人差が大きい. そのため,  $\beta$ 遮断薬や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を多剤併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る. 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るが<sup>6),7)</sup>, その他の因子については解明されていない. 遺伝的要因が心房細動における心拍数の個人差に関連している可能性もあるが, それに関してはいくつかの否定的な報告も存在する<sup>8),9)</sup>. しかし, これらの研究はサンプルサイズが小さい上に, レートコントロール療法がなされている中での調査であり, 遺伝的要因による心房細動中の心拍数への影響がマスクされてしまった可能性がある.

近年, ゲノムワイド関連解析(GWAS)により, 洞調律時の心拍数に関連する21の一塩基多型(SNP)が特定され<sup>10)</sup>, それらの心拍数関連SNPsの中には心筋細胞の興奮伝導速度に関連するSNPも報告されている. そこでわれわれは, GWASで報告された21遺伝子座の心拍数関連SNPsが心房細動中の心拍数にも関連しているのではないかとこの仮説をもとに調査を行った.

## II. 対象および方法

広島大学病院で2009年11月~2016年3月に持続

性心房細動に対して高周波カテーテルアブレーション(RFCA)を行った連続311人の患者(男性243人と女性68人, 平均年齢 $63 \pm 10$ 歳)をスクリーニング群とし, また2016年4月~2018年7月に広島大学病院で持続性心房細動に対してRFCAを行った連続146人の患者(男性114人, 女性32人, 平均年齢 $61 \pm 10$ 歳)を検証群とした. なお, 持続性心房細動は, 7日以上持続している心房細動と定義した.

すべての被験者に対して本人の同意の元に遺伝子検査を行い, GWASで報告された21遺伝子座の心拍数関連SNPs (*MYH6*, *GJA1*, *ACHE*, *CD46*, *FADS1*, *SLC35F1*, *LINC00477*, *KIAA1755*, *CCDC141*, *SYT10*, *HCN4*, *GNB4*, *FLRT2*, *CHRM2*, *NKX2-5*, *GNG11*, *B3GNT7*, *FNDC3B*, *RFX4*, *CPNE8*, *TFPI*)の遺伝子型を評価した.

また, RFCA施行する前日に24時間ホルター心電図を行い, 24時間総心拍数(THR)を算出した. なお,  $\beta$ 遮断薬や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を含めた抗不整脈薬は, 24時間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, 24時間ホルター心電図の2週間前より中止した. すべての被験者が24時間ホルター心電図の間は常に心房細動が持続していることを確認した.

RFCAは全例で拡大肺静脈隔離術を施行した. また, 肺静脈隔離を施行する前に左房後壁や肺静脈に電極を留置し, 5秒間の平均から心房細動の頻拍周期を算出, 複数個所から測定して得られた頻拍周期の最も短い値を心房細動の頻拍周期長として採用した. RFCAを施行した後に洞調律下で電気生理学的検査(EPS)を施行した.

なお, 本研究は当院の倫理委員会の承認を得ており, すべての患者より書面による同意を得た.

## III. 結 果

### 1. 心拍数関連SNPsと心房細動中のTHR

スクリーニング群における21の心拍数関連SNPs

表 1 スクリーニング群における心拍数関連 SNPs と心房細動中の THR

染色体	遺伝子	心拍数関連 SNP	アレル	r <sup>2</sup>	P
14	MYH6	rs365990	A > G	5.1 × 10 <sup>-6</sup>	0.969
6	GJA1	rs1015451	T > C	0.037	8.5 × 10 <sup>-4</sup>
7	ACHE	rs13245899	A > G	4.8 × 10 <sup>-4</sup>	0.706
1	CD46	rs11118555	T > A	0.002	0.477
11	FADS1	rs174549	G > A	0.003	0.375
6	SLC35F1	rs11153730	T > C	5.3 × 10 <sup>-5</sup>	0.900
12	LINC00477	rs17287293	A > G	2.3 × 10 <sup>-4</sup>	0.792
20	KIAA1755	rs6127471	C > T	0.002	0.444
2	CCDC141	rs17362588	G > A		
12	SYT10	rs7980799	C > A	5.3 × 10 <sup>-4</sup>	0.689
15	HCN4	rs4489968	T > G	0.003	0.379
3	GNB4	rs7612445	G > T	1.6 × 10 <sup>-4</sup>	0.828
14	FLRT2	rs17796783	T > C	9.4 × 10 <sup>-6</sup>	0.958
7	CHRM2	rs2350782	T > C	0.006	0.171
5	NKX2-5	rs6882776	G > A	0.011	0.074
7	GNG11	rs180242	A > T	0.001	0.633
2	B3GNT7	rs13030174	A > C	0.001	0.609
3	FNDC3B	rs9647379	G > C	0.007	0.161
12	RFX4	rs2067615	T > A	0.006	0.166
12	CPNE8	rs826838	T > C	3.8 × 10 <sup>-4</sup>	0.738
2	TFPI	rs4140885	G > A	3.3 × 10 <sup>-5</sup>	0.922

r<sup>2</sup>: 決定係数

と 24 時間ホルター心電図で得られた THR の関連を表 1 に示す。Bonferroni 法にて有意水準 ( $P < 0.05/21$ ) を補正したところ、*GJA1* SNP rs1015451 (T > C) のみが唯一心房細動における心拍数との関連を認めた。*GJA1* SNP マイナー C アレルを有する症例で THR が多いことがわかり (TT 110,643 ± 17,542 拍/日, TC 116,350 ± 19,060 拍/日, CC 122,163 ± 25,684 拍/日,  $P = 8.5 \times 10^{-4}$ ; TT vs CC :  $P = 2.5 \times 10^{-3}$ , TT vs TC :  $P = 1.5 \times 10^{-2}$ , TC vs CC :  $P = 0.12$ , 図 1A), 検証群においても同様の結果が確認された (TT 113,139 ± 15,761 拍/日, TC 119,014 ± 18,771 拍/日, CC 128,489 ± 23,424 拍/日,  $P = 1.2 \times 10^{-3}$ ; TT vs CC :  $P = 1.4 \times 10^{-3}$ , TT vs TC :  $P = 0.07$ , TC vs CC :  $P = 0.05$ , 図 1B)。また, 図 1C はスクリーニング群と検証群をまとめた解析を示している (TT 111,454 ± 17,076 拍/日, TC 117,181 ± 19,054 拍/日, CC 124,573 ± 25,238 拍/日,  $P = 3.7 \times$

$10^{-6}$ ; TT vs CC :  $P = 1.1 \times 10^{-5}$ , TT vs TC :  $P = 2.6 \times 10^{-3}$ , TC vs CC :  $P = 1.3 \times 10^{-2}$ )。

## 2. *GJA1* 遺伝子型と患者背景

*GJA1* SNP rs1015451 の遺伝子型毎の患者背景を表 2 に示す。年齢, 性別, BMI, および心房細動の持続期間に, *GJA1* SNP rs1015451 の遺伝子型における有意差はみられなかった。また, 高血圧, 糖尿病, 脳梗塞の既往, 構造的疾患などの病歴にも有意差はみられず, 左房容積, 左房径や左室駆出率などの心エコー図検査の各種パラメーターにおいても, *GJA1* SNP rs1015451 の遺伝子型で有意な差はみられなかった。

## 3. *GJA1* 遺伝子型と EPS 所見

表 3 は *GJA1* SNPrs1015451 遺伝子型毎の EPS 各種パラメーターを示しており, *GJA1* SNP rs1015451 遺伝子型は心房内伝導時間と有意な関連が認められた。*GJA1* SNP rs1015451 マイナー C アレルを有す

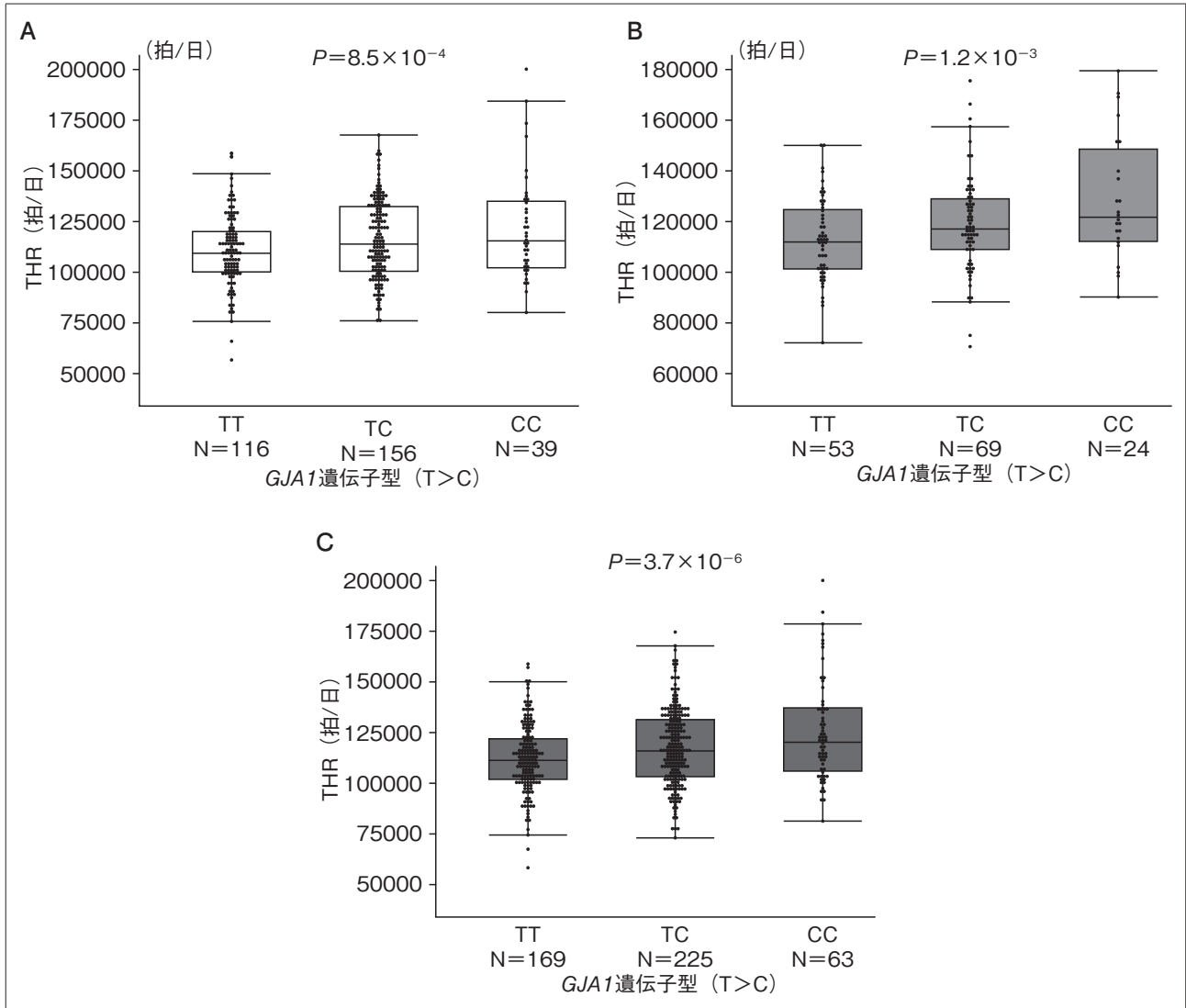


図1 GJA1 SNP rs1015451 遺伝子型と THR

A : スクリーニング群における GJA1 SNP rs1015451 遺伝子型と THR.

B : 検証群における GJA1 SNP rs1015451 遺伝子型と THR.

C : 全体での GJA1 SNP rs1015451 遺伝子型と THR.

る患者では、高位右心房からヒス束までの心房内伝導時間(TT  $39.7 \pm 14.0$  ms, TC  $36.8 \pm 15.1$  ms, CC  $29.6 \pm 11.1$  ms,  $P = 6.1 \times 10^{-4}$ ), および高位右心房から遠位冠状静脈洞までの心房内伝導時間(TT  $111.6 \pm 23.1$  ms, TC  $108.6 \pm 22.2$  ms, CC  $98.8 \pm 18.6$  ms,  $P = 6.4 \times 10^{-3}$ )が共に有意に短かった。さらに、心房細動の頻拍周期長は GJA1 SNP rs1015451 マイナー C アレルを有する患者で有意に

短かった(TT  $155 \pm 21$  ms, TC  $149 \pm 18$  ms, CC  $133 \pm 16$  ms,  $P = 2.2 \times 10^{-4}$ ).

その他、洞結節の機能を反映する最大洞結節回復時間や房室伝導特性を示す最大 1 : 1 房室伝導等は、GJA1 SNP rs1015451 の遺伝子型で有意な差はみられなかった。

#### 4. 心房細動中の心拍数との関連因子

単変量解析にて心房細動中の心拍数の関連因子を

表2 スクリーニング群における *GJA1* 遺伝子型と患者背景

	全例	<i>GJA1</i> 遺伝子型 (T > C)			P
		TT (N = 116)	TC (N = 156)	CC (N = 39)	
年齢(歳)	62.5 ± 9.6	62.8 ± 10.4	62.1 ± 9.0	63.2 ± 8.9	0.99
男性 (%)	78.1	79.3	78.2	74.4	0.56
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 3.2	24.2 ± 3.2	24.5 ± 3.3	24.4 ± 3.2	0.53
心房細動の持続期間(日)	517 ± 895	578 ± 995	488 ± 848	449 ± 727	0.36
高血圧 (%)	58.2	53.5	60.3	64.1	0.17
糖尿病 (%)	19.3	17.2	18.6	28.2	0.21
脳梗塞既往 (%)	10.3	12.1	7.7	15.4	0.98
器質的心疾患 (%)	6.1	6.9	4.5	10.3	0.80
左房容積(ml)	82.4 ± 21.6	82.8 ± 20.5	83.5 ± 21.9	76.1 ± 22.7	0.26
左房径(mm)	41.9 ± 6.0	41.5 ± 6.1	42.2 ± 5.9	41.2 ± 6.0	0.81
左室拡張末期径(mm)	47.9 ± 4.8	47.8 ± 4.9	48.3 ± 4.7	46.7 ± 4.3	0.53
左室収縮末期径(mm)	33.0 ± 4.7	33.0 ± 5.0	33.0 ± 4.5	32.6 ± 4.6	0.66
心室中隔壁厚(mm)	9.2 ± 1.6	9.1 ± 1.7	9.2 ± 1.4	9.3 ± 1.4	0.52
左室駆出率 (%)	56.2 ± 8.7	55.6 ± 9.2	56.9 ± 7.9	55.4 ± 9.5	0.68

BMI : body mass index

表3 スクリーニング群における *GJA1* 遺伝子型と EPS

	<i>GJA1</i> 遺伝子型 (T > C)			P
	TT (N = 116)	TC (N = 156)	CC (N = 39)	
最大洞結節回復時間 (ms)	1559 ± 440	1479 ± 446	1468 ± 315	0.15
補正洞結節回復時間 (ms)	621 ± 329	578 ± 349	604 ± 267	0.52
最大 1 : 1 房室伝導 (bpm)	140 ± 34	140 ± 27	145 ± 28	0.42
心房有効不応期 (ms)	227 ± 30	226 ± 38	234 ± 33	0.18
房室結節有効不応期 (ms)	346 ± 74	330 ± 83	341 ± 88	0.35
心房細動頻拍周期長 (ms)	155 ± 21	149 ± 18	133 ± 16	2.2 × 10 <sup>-4</sup>
心房内伝導時間				
高位右心房 - ヒス束 (ms)	39.7 ± 14.0	36.8 ± 15.1	29.6 ± 11.1	6.1 × 10 <sup>-4</sup>
高位右心房 - 遠位冠状静脈洞 (ms)	111.6 ± 23.1	108.6 ± 22.2	98.8 ± 18.6	6.4 × 10 <sup>-3</sup>
心房 - ヒス束伝導時間 (ms)	103.0 ± 29.4	103.3 ± 28.3	108.1 ± 37.1	0.48
ヒス束 - 心室伝導時間 (ms)	43.1 ± 10.4	43.0 ± 10.0	45.2 ± 14.7	0.48

EPS : 電気生理学的検査

調査したところ, *GJA1* SNP rs1015451 マイナー C アレルに加えて, 女性, 左室駆出率の低下, 良好な房室結節伝導特性, 短い心房細動頻拍周期長および短い心房伝導時間が心房細動中の高心拍数に関与を認めた. また, 多変量解析を行ったところ, *GJA1* SNP rs1015451 マイナーアレル C, 女性, 左室駆出率の低下および良好な房室結節伝導特性がそれぞれ

独立して心房細動中の高心拍数に関与していることが明らかとなった(表 4).

#### 5. *GJA1* 遺伝子型と micro RNA

われわれは *GJA1* SNP rs1015451 マイナーアレルが心房細動中の高心拍数に関与するメカニズムを調べるため, micro RNA (miRNA) の調査を行った. 本研究で対象となった持続性心房細動患者, スクリー



表 4 心房細動中の心拍数との関連因子

	単変量解析 <i>P</i>	多変量解析 <i>P</i>
年齢(歳)	0.53	
男性(%)	$6.7 \times 10^{-5}$	$5.2 \times 10^{-6}$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.38	
高血圧(%)	0.65	
糖尿病(%)	0.28	
器質的心疾患(%)	0.68	
心房細動の持続期間(日)	0.49	
左房径(mm)	0.81	
左室拡張末期径(mm)	0.20	
左室駆出率(%)	$9.2 \times 10^{-6}$	$1.6 \times 10^{-4}$
補正洞結節回復時間(ms)	0.65	
最大 1 : 1 房室伝導(bpm)	$6.7 \times 10^{-12}$	$1.8 \times 10^{-11}$
心房有効不応期(ms)	0.66	
心房細動頻拍周期長(ms)	$4.4 \times 10^{-2}$	
心房内伝導時間 高位右心房—遠位冠状静脈洞(ms)	$4.9 \times 10^{-5}$	
<i>GJA1</i> SNP rs1015451 相加モデル	$8.5 \times 10^{-4}$	$1.7 \times 10^{-2}$

BMI : body mass index, SNP : 一塩基多型

表 5 *GJA1* 遺伝子型と micro RNA

micro RNA	<i>GJA1</i> 遺伝子型(T > C)			<i>P</i>
	TT (N = 169)	TC (N = 225)	CC (N = 63)	
miR-4708-3p	190 ± 147	209 ± 165	232 ± 182	0.046
miR-4448	259 ± 215	272 ± 224	324 ± 305	0.046
miR-2467-3p	271 ± 217	297 ± 243	315 ± 245	0.134
miR-4648	517 ± 1933	335 ± 629	316 ± 416	0.143
miR-128-1-5p	1178 ± 778	1220 ± 787	1320 ± 840	0.176
miR-345-3p	307 ± 238	345 ± 321	345 ± 303	0.189
miR-3177-5p	119 ± 58	127 ± 62	128 ± 59	0.192
miR-4258	1547 ± 670	1617 ± 705	1654 ± 722	0.207
miR-4718	131 ± 144	143 ± 174	158 ± 184	0.219
miR-6840-3p	1366 ± 864	1461 ± 899	1486 ± 884	0.225

ニング群および検証群を含めた 457 例の miRNA 血漿濃度を評価した。2555 種類の miRNA を網羅的に調査し、全例で欠けることなく集められた 353 種類の miRNA の発現を *GJA1* SNP rs1015451 遺伝子型ごとに比較検討した。表 5 はその中でも *P* 値が低かった 10 種類の miRNA を示しているが、Bonferroni 法にて補正した有意水準 ( $P < 0.05/353$ ) 満たすものはなく、*GJA1* SNP rs1015451 遺伝子型と miRNA に関連はみられなかった。

#### IV. 考 察

われわれの研究では、*GJA1* SNP rs1015451 マイナーアレルは心房細動中の高心拍数に関与しており、また短い心房伝導時間および短い心房細動頻拍周期長との関連を認めた。われわれの知る限り、今回の研究は *GJA1* SNP が心房細動中の心拍数と関連していることを示す最初の報告である。これまで SNP と心房細動中の心拍数との関連について、い

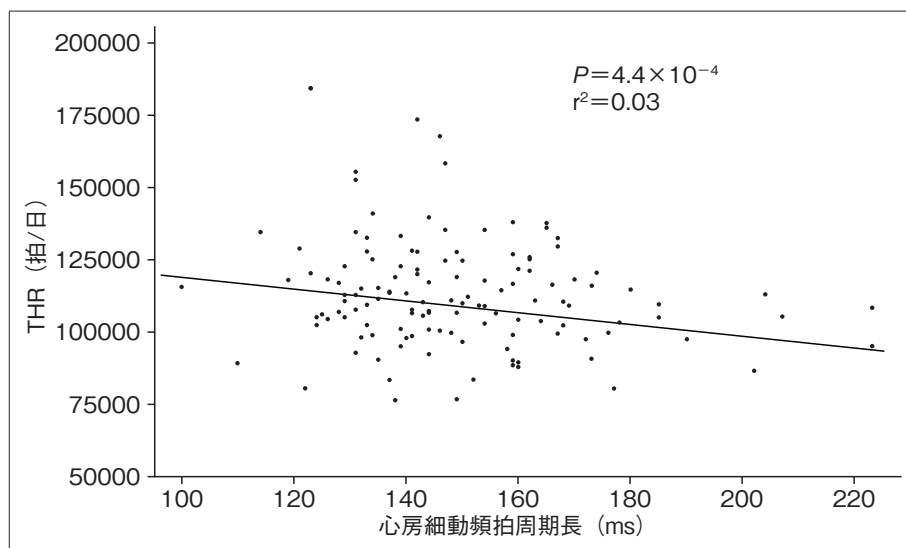


図2 心房細動頻拍周期長とTHR

くつかの否定的な報告がされており，Barrettらは心房細動の急性期レートコントロールと心房細動の発症に関連するSNPとの関連を<sup>8)</sup>，またKolekらは心房細動のレートコントロールに関してGWASを用いてSNPとの関連を網羅的に調査しているが<sup>9)</sup>，いずれの研究においても心房細動の心拍数と関連するSNPはみられなかったと報告されている。しかし，それらの研究はいずれも薬物によるレートコントロール療法を行っている中での調査であり，本研究のように心拍数に關与する薬剤を中止した上での調査であれば，また異なる結果が出た可能性もある。

GJAI遺伝子は心筋細胞間をチャネル構造で電氣的に相互に連結し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，コネクシン(Cx)43をコードしている。ヒトの心筋細胞には主にCx40，Cx43，Cx45の3種類のCxがあり，それらの発現には心臓内部位により差が存在する。Cx40はヒス束やプルキンエ線維などの速い伝導をつかさどる心室内刺激伝導系で豊富に発現しており，Cx45は伝導の遅い洞結節や房室結節で主に発現している。Cx43は心房・心室の作業心筋で最も多く発現しているCxであり，その一方で洞結節や房室結節での発現レベル

は非常に低い<sup>11), 12)</sup>。今回のわれわれの研究においてもGJAI SNP rs1015451はEPSにおいて心房内伝導速度との関連は認めており，その一方で洞結節の機能を反映する最大洞結節回復時間や房室伝導特性を示す最大1:1房室伝導との関連はみられず，Cx43の分布と矛盾のない結果となった。

われわれの研究においてGJAI SNP rs1015451マイナーアレルは短い心房細動頻拍周期長と関連を認め，その心房細動頻拍周期長は単変量解析にて心房細動中の心拍数とも関連を認めている( $P = 4.4 \times 10^{-4}$ ， $r^2 = 0.03$ ，図2)。われわれの知る限り，現在まで心房細動の頻拍周期長と心房細動中の心拍数との関連を報告する論文はないが，心房細動の頻拍周期長に関する研究の多くは体表面心電図のF波より周波数解析にて非侵襲的に算出することのできる細動波周期長が用いられている<sup>13)</sup>。本研究では侵襲的な処置が必要となる心内心電図から直接心房細動の頻拍周期長を測定しており，これら2つの方法から算出された心房細動頻拍周期長は相関関係にあると報告されているが<sup>14)</sup>，われわれの用いた心内心電図から頻拍周期長を測定する方法のほうが，体表面心電図より算出される細動波周期長よりもより正確に心房細動頻拍周期長を反映していると考え

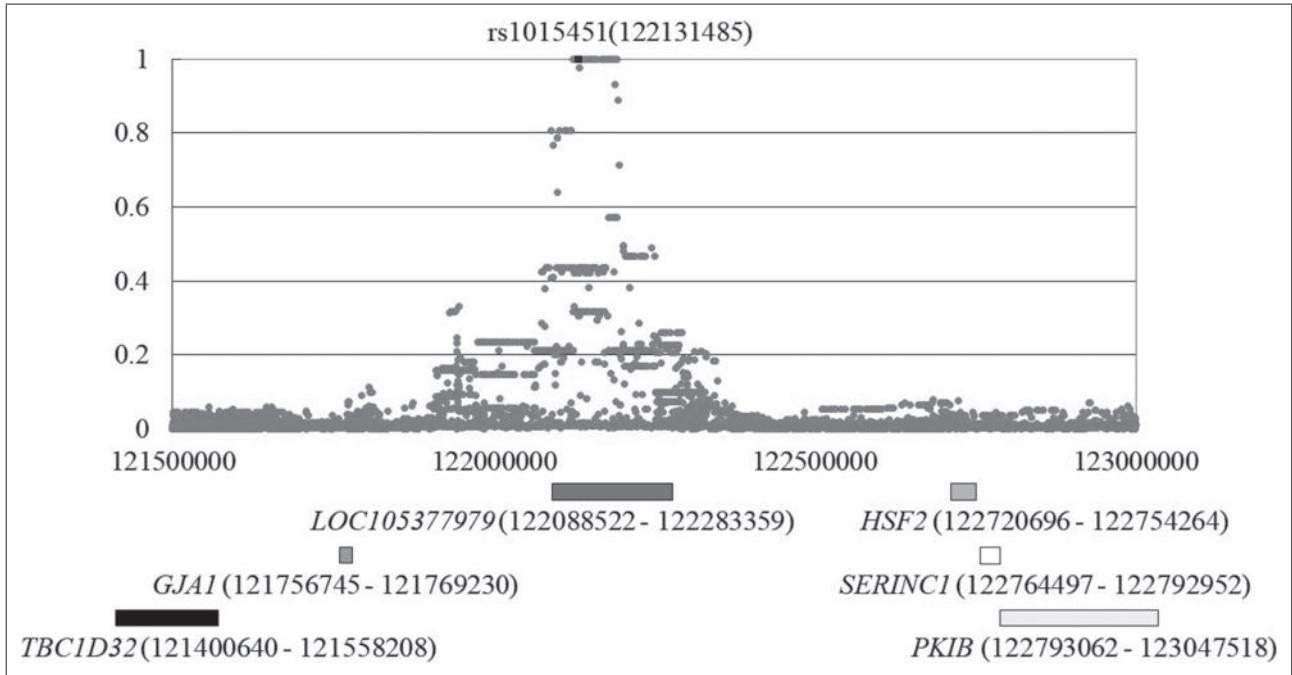


図3 GJAI SNP rs1015451 の連鎖と周辺遺伝子

られる。GJAI SNP rs1015451 マイナーアレルは心筋伝導に参与するギャップジャンクションに何らかの変化をもたらし、心房内伝導速度の加速および心房細動頻拍周期長を短くすることで、房室伝導と独立して心房細動中の高心拍数に参与している可能性が考えられる。

GJAI SNP rs1015451 は GJAI 遺伝子と名前が付けられているものの、実際には GJAI 遺伝子から約 370 kB 離れた GJAI 遺伝子外に位置している。心拍数関連 SNP として報告した Nature Genetics では、現在までにその役割が判明している遺伝子の中で最も近い遺伝子が GJAI 遺伝子であったため、GJAI SNP と名付けられた。図 3 に GJAI SNP rs1015451 の連鎖を示しているが、強い連鎖不平衡 ( $r^2 > 0.8$ ) にある SNP は GJAI 遺伝子内には存在しなかった。また Genotype-Tissue Expression (GTEx) Web サイトより、利用可能なヒト左心室サンプル (N = 432)、ヒト左心耳サンプル (N = 429) およびヒト末梢神経サンプル (N = 532) から取得した発現定量的形質遺伝子座 (eQTL) データを調査した。GJAI

SNP rs1015451 の上流および下流の 1 Mb 以内にある遺伝子の発現量を分析したところ、左心室および左心耳では GJAI 遺伝子を含め、GJAI SNP rs1015451 と有意な関連を認める遺伝子は見られなかった。一方で、末梢神経における GJAI 遺伝子の発現レベルは、GJAI SNP rs1015451 との関連を認め、マイナーアレルをもつ患者で GJAI 遺伝子の発現レベルが有意に高い結果となっていた。

本研究では miRNA の調査も行ったが、GJAI SNP rs1015451 遺伝子型と miRNA に関連はみられなかった。GJAI SNP rs1015451 が心房細動中の心拍数とどのような機序で参与するかは、今後さらなる検討が必要であるが、GJAI 遺伝子の SNP が心房細動の心拍数に参与しているという発見は、今後頻脈性心房細動に対するレートコントロール療法の薬剤耐性の予測や創薬など新たな治療法につながる可能性がある。

## V. 結 論

Cx43 をコードしている GJAI 遺伝子 SNP



rs1015451のマイナーアレルは心房細動中の速い心拍数と関連を認めた。GJA1遺伝子SNP rs1015451は新たな頻脈性心房細動のマーカーになる可能性がある。

#### 付記

本稿は、第21回鈴木謙三記念 医科学応用研究財団助成による日本不整脈心電学会論文賞を受賞した論文をもとに、総説としてまとめたものである。

#### 受賞論文

Sho Okamura, Yuko Onohara, Hidenori Ochi, Takehito Tokuyama, Naoya Hironobe, Yosaku Okubo, Yoshihiro Ikeuchi, Shunsuke Miyauchi, Kazuaki Chayama, Yasuki Kihara, Yukiko Nakano : Minor allele of GJA1 gene polymorphism is associated with higher heart rate during atrial fibrillation. 2021 ; 11 : 2549. doi : 10.1038/s41598-021-82117-3

#### 〔文 献〕

- 1) Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. : Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2020 ; 383 : 1305-1316
- 2) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. : 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016 ; 37 : 2893-2962
- 3) Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, et al. : Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation : data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 1298-1306
- 4) Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. : Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of  $\beta$ -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction : findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*, 2015 ; 8 : 871-879
- 5) Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, et al. : Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*, 2016 ; 388 : 818-828
- 6) Sandberg F, Corino VD, Mainardi LT, et al. : Non-invasive assessment of the effect of beta blockers and calcium channel blockers on the AV node during permanent atrial fibrillation. *J Electrocardiol*, 2015 ; 48 : 861-866
- 7) L Toivonen, A Kadish, W Kou, et al. Determinants of the ventricular rate during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1990 ; 16 : 1194-1200
- 8) Barrett TW, Self WH, Darbar D, et al. Association of atrial fibrillation risk alleles and response to acute rate control therapy. *Am J Emerg Med*, 2016 ; 34 : 735-740
- 9) Kolek MJ, Edwards TL, Muhammad R, et al. : A genome-wide association study to identify genomic modulators of rate control therapy in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2014 ; 114 : 593-600
- 10) Marcel den Hoed, Mark Eijgelsheim, Tõnu Esko, et al. : Identification of heart rate-associated loci and their effects on cardiac conduction and rhythm disorders. *Nat Genet*, 2013 ; 45 : 621-631
- 11) Davis LM, Rodefeld ME, Green K, et al. : Gap junction protein phenotypes of the human heart and conduction system. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995 ; 6(10 Pt 1) : 813-822
- 12) Verheule S, Kaese S : Connexin diversity in the heart : insights from transgenic mouse models. *Front Pharmacol*, 2013 ; 4 : 81
- 13) Platonov PG, Corino VD, Seifert M, et al. : Atrial fibrillatory rate in the clinical context : natural course and prediction of intervention outcome. *Europace*, 2014 ; 16 Suppl 4 : iv110-iv119
- 14) Romero I, Fleck E, Kriatselis C : Frequency analysis of atrial fibrillation surface and intracardiac electrograms during pulmonary vein isolation. *Europace*, 2011 ; 13 : 1340-1345

## Minor Allele of *GJA1* Gene Polymorphism Is Associated with Higher Heart Rate During Atrial Fibrillation

Sho Okamura<sup>1</sup>, Yuko Onohara<sup>1</sup>, Hidenori Ochi<sup>2,3</sup>, Takehito Tokuyama<sup>1</sup>, Yosaku Okubo<sup>1</sup>, Yoshihiro Ikeuchi<sup>1</sup>, Shunsuke Miyauchi<sup>1</sup>, Shogo Miyamoto<sup>1</sup>, Yukimi Uotani<sup>1</sup>, Kazuaki Chayama<sup>3</sup>, Yasuki Kihara<sup>1</sup>, Yukiko Nakano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

<sup>2</sup>Department of Health Management, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology and Metabolism, Biomedical Sciences, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

**[Background]** Heart rate (HR) during atrial fibrillation (AF) varies between individuals. The genetic background of individual HR variation during AF is not well understood. **[Objective]** We hypothesized that HR-associated single nucleotide polymorphisms (SNPs) reported in genome-wide association studies (GWAS) are related to HR during AF. **[Method]** Patients with persistent AF (311 for screening and 146 for replication) who underwent AF ablation were genotyped for the 21 HR-associated SNPs reported in GWAS. The patients underwent 24-hour Holter monitoring before AF ablation and electrophysiological study after AF ablation during sinus rhythm. We analyzed relationship among total HR, clinical characteristics, electrophysiological study parameters, and SNP genotypes. **[Result]** A significant linear correlation was found only between *GJA1* SNP (rs1015451, T > C) and total HR (TT 110,643 ± 17,542 beats/day, TC 116,350 ± 19,060 beats/day, CC 122,163 ± 25,684 beats/day, P=8.5 × 10<sup>-4</sup>). We confirmed this significant correlation in the replication set. The intra-atrial conduction times were shorter in AF patients with the *GJA1* minor allele than in those without it. Multivariable analysis revealed that the presence of the *GJA1* SNP rs1015451 additive model, female gender, lower left ventricular ejection fraction, and higher 1 : 1 atrioventricular nodal conduction were independently associated with higher HR during AF. **[Conclusion]** The *GJA1* SNP, a coding gap junction protein (Connexin 43), may be a new genetic marker of higher HR in patients with AF.

**Keywords :** Atrial fibrillation, Heart rate, Single nucleotide Polymorphism, Gap junction