

氏 名 和田 悠子

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第795号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 平成30年 3月 9日

学 位 論 文 題 目 Unique Genetic Background and Outcome of Non-Caucasian Japanese Probands with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy.

(不整脈源性右室心筋症において、日本人患者に固有に認められる遺伝的背景と表現型の差異に関する研究)

審 査 委 員 主査 教授 松浦 博

副査 教授 三浦 克之

副査 教授 浅井 徹

論文内容要旨

※整理番号	797	氏名	(ふりがな) 和田 悠子
学位論文題目	Unique Genetic Background and Outcome of Non-Caucasian Japanese Probands with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy		
<p>研究の背景と目的：不整脈源性右室心筋症（Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy, 以下 ARVD/C）は、遺伝性心筋疾患の一つで、罹患症例の約半数でデスモゾーム関連遺伝子変異を認める。欧米患者で同定されるデスモゾーム変異の約90%が plakophilin2 (以下 PKP2)で占められ、その多くがナンセンス変異であると報告されているが、遺伝子変異と臨床予後との関連は未解明である。一方、日本人はもとより、アジア人 ARVD/C 患者の遺伝的背景および予後との関連は不明である。本研究の目的は、①日本人 ARVD/C 患者に同定されるデスモゾーム遺伝子変異と表現型との関連、②遺伝子変異の種別（ナンセンス変異、ミスセンス変異、変異なし）と臨床予後の相関、③日本人に特徴的な遺伝的背景、を明らかにすることである。</p> <p>研究の方法：2004年から2014年の期間に、ARVD/C 疑い症例99例を対象に、PKP2, desmoglein2(以下 DSG2), desmocollin2(以下 DSC2), desmoplakin(以下 DSP)の4つのデスモゾーム遺伝子を検索した。2014年4月から2015年3月の期間、対象症例についてアンケート形式で予後追跡調査を行った。99名のうち、現行の標準診断基準である Task Force Criteria 2010 に照らして ARVD/C と確定した75例について、遺伝子検査時点の表現型、遺伝子変異、および予後を分析した。さらに、同定した遺伝子変異について、ナンセンス変異とミスセンス変異に分け、予後との関連を分析した。遺伝子変異の解釈は、健常者での頻度、タンパク機能変化予測ソフトで有害と予測されるものを病的変異または疾患関連多型とした。表現型は、Task Force Criteria2010 に規定される項目のうち遺伝的背景を除いた4項目を点数化して比較した。予後は、心室細動・突然死・蘇生された心停止または持続性心室頻拍の発症の有無で評価した。</p> <p>結果：99症例のうち、①ARVD/C 確定症例75名のうち48例(64%)でデスモゾーム関連遺伝子変異および疾患関連多型を認めた。日本人患者に最も多いのは DSG2 変異(23例)で、PKP2(18例)が続いた(論文 Figure1A)。DSC2, DSP, double mutation はいずれも極少数であった。ナンセンス変異は21例で認め、このうち18例は PKP2 遺伝子変異であった(論文 Figure1B)。変異の有無と表現型の重症度に差はなかった。</p> <p>②追跡調査終了時点で53例(71%)が致死性不整脈を発症した。変異の有無と発症年齢</p>			

（備考）1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

に有意な相関を認めなかった(論文 Figure3A)が、ナンセンス変異保有者は非変異保有者に比して、40 歳までに致死性不整脈を発症する相対リスクが 4.6 倍($p<0.01$)高かった(論文 Figure3B)。致死性不整脈発症の状況を、競争的運動、日常生活動作、安静時に分けて比較したところ、30 歳未満の患者では競争的運動中の不整脈発症が多く見られた(論文 Figure4A)。ミスセンス変異を二つ以上(double mutation、ホモ接合体、複合ヘテロ接合体)有する患者($n=13$)と単一である患者($n=14$)に分けて予後と比較した場合でも、両者に差は認められなかった(論文 Figure4B)。ナンセンス変異保有者では表現型スコアと不整脈発症に関連は認めないが、非変異保有者では、表現型スコアが低い患者では不整脈の発症が少なかった(不整脈発生群の表現型スコア 6.0 点、不整脈回避群のスコア 3.2 点、論文 Figure 5A)。表現型スコアは、変異保有者では改善することは稀であったが、非変異保有者では表現型が改善するものがみられた(論文 Figure5B)。

③*Dsg2* の p.Asp494Ala は本コホート中 18 名に同定し、日本人健常コントロールでのアレル頻度に比してオッズ比で 25 倍高頻度であり、日本人特有の疾患関連多型と考えられた。病原性を証明するデータが存在しないことから、以後の解析からは省いたが、18 名について連鎖解析を行った結果、創始者効果が認められた(論文 Suppl.TableS2)。

考察：本研究から新しくもたらされた知見は、(1)日本人 ARVD/C 患者の遺伝的背景は欧米患者とは明らかに異なり、*DSG2* 変異が最も高頻度で、*PKP2* 変異は次点であること(目的の①)、(2)不整脈発症リスクは、遺伝子変異の種別 (ナンセンス、ミスセンス、変異なし) と年代にとって層別化が可能であること(目的の②)、(3)表現型の重症度が不整脈予後に与える影響は、変異の種別によって異なること(目的の②)、の三点である。*PKP2* のナンセンス変異では若年の不整脈発生が多いことは 2013 年に当科より大野らによって報告したが、今回、症例の蓄積と変異の評価方法の厳格化により、新たに、生涯不整脈発生率は変異の種別間で差がないこと、一方で 40 歳未満の比較的若年ではナンセンス変異での不整脈発症リスクが明らかに高いことが判明し、日本人患者においては、遺伝子変異の同定が患者のリスク層別化にも有意義であることを初めて示した。若年の変異保有者では競争的運動中に致死性不整脈の発生が多いことから、ARVD/C を疑う患者に対しては積極的に遺伝子検査結果を行い、治療介入が必要な患者の発見と適切な管理を行うことが必要と考えられる。

結論：本研究は、非白人 ARVD/C 集団において初めて、デスモゾーム遺伝子変異と予後との関連を示した。日本人患者では *DSG2* 遺伝子のミスセンス変異が最も多い一方で、*PKP2* のナンセンス変異保有者では表現型の重症度にかかわらず若年での不整脈発生が多い。これまでの報告と異なる遺伝的背景が明らかになり、デスモゾームと ARVD/C の発症メカニズムの解明に繋がる結果である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	797	氏名	和田 悠子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>日本人を対象とした不整脈源性右室心筋症のゲノムデータベースを構築し、遺伝子型、表現型、致死性不整脈の発症との関連について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 日本人患者では DSG2 遺伝子変異が最も強く疾患と関連した。 2) DSG2 遺伝子変異は 90% が missense 変異であるが、PKP2 遺伝子変異は 90% が truncating 変異であった。 3) truncating 変異キャリアでは 40 歳までに致死性不整脈を発症する相対リスクが、変異のない患者に比して約 5 倍高かった。 4) 競争的運動は、若年者の遺伝子変異キャリアで致死性不整脈発症のリスクとなった。 5) truncating 変異キャリアでは表現型の重症度と致死性不整脈発症とは関連しなかったが、変異のない患者では、表現型が進行しているほど、致死性不整脈を発症しやすかった。 6) 日本人固有の疾患関連多型、DSG2-D494A を 24% に同定し、連鎖解析の結果、創始者変異であった。 7) 若年のデスモゾーム変異キャリアは突然死の高リスクであり、より早期に遺伝子診断を行い積極的な一次予防により、致死性不整脈発症を減少させられる可能性がある。 <p>本論文は、日本人の不整脈源性右室心筋症患者に固有の遺伝子背景と表現型の差異について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 598 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29 年 8 月 31 日)</p>			