

特集 ( 多因子性疾患の遺  
伝解析と臨床応用 )

## 多因子性心疾患における遺伝解析

### 特発性拡張型心筋症および心筋梗塞の解析

木村 彰方

東京医科歯科大学難治疾患研究所

Genetic analysis of multifactorial cardiac diseases:  
Idiopathic dilated cardiomyopathy and myocardial infarction

Akinori Kimura

Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

関するわれわれの研究の現状を紹介する。

#### はじめに

疾患の発症には遺伝要因と環境要因がともに関与する。いわゆる遺伝病(単因子遺伝性疾患)では単一の遺伝子変化が疾患の発症をほとんど規定するのに対し、多くの疾患は複数の遺伝子変化(遺伝的多型)の存在のもとに環境要因が作用することで疾患の発症に至る(多因子疾患)と考えられる。また、同一の環境要因に曝露した場合でもすべての人が発症するとは限らないことから、環境要因への反応性も遺伝的な背景によって規定されると考えられる。

われわれは循環器領域の多因子疾患を対象として、主に相関解析による遺伝要因の同定を行っている。ここでは特発性拡張型心筋症(IDC)と心筋梗塞(MI)に

#### 1. 特発性拡張型心筋症(IDC)の解析

IDCは原因が不明な心室筋の収縮障害に起因する心腔の拡大を主徴とする心疾患である。一般に骨格筋症状を伴わず、進行性の難治性心不全を呈する生存予後不良の疾患である。現在のところ心臓移植しか根治療法がないが、わが国でも1万人あたり約2~4名の患者が存在すると推定されている。本症患者の約20~25%はメンデル性遺伝形式にしたがう家族歴を有するとされている(家族性IDC, FIDC)が、大部分の患者は孤発性であるため、多くの症例のIDCは多因子疾患であると考えられる。

多因子病の成因を考える上では、同様の病態を呈する単因子病の成因が参考になる。FIDCの多くは常染

表1 遺伝性IDC病態に関してこれまでに報告された原因遺伝子座および原因遺伝子

遺伝形式#	原因遺伝子座	原因遺伝子	備考
AD	15q14	心筋 アクチン	
	1p11-q11	<i>CMD1A</i> ( <i>CDCD1</i> )	不明 不整脈を伴う
	9q13-q22	<i>CMD1B</i> ( <i>CMPD1</i> )	不明
	10q21-q22	<i>CMD1C</i> ( <i>CMPD3</i> )	不明
	1q32	<i>CMD1D</i> ( <i>CMPD2</i> )	不明
	3p22-p25	<i>CMD1E</i> ( <i>CDCD2</i> )	不明 不整脈を伴う
	6q23	<i>CMD1F</i>	不明 不整脈と筋症状を伴う
	2q31	<i>CMD1G</i>	不明(タイチン?)
XR	Xq21.2	<i>XLDCM</i>	ディストロフィン
	Xq28		タファジン
AR	1p32	CPTase II	筋症状を伴う乳児DCM
M	ミトコンドリアDNA	tRNA, rRNA	ミトコンドリア病

# 常染色体性優性遺伝(AD), 常染色体劣性遺伝(AR), 伴性劣性遺伝(XR), 母系遺伝(M)

表2 日本人非遺伝性 IDC との相関を示す遺伝マーカー頻度

遺伝マーカー	患者 (n=78-86)	健常者 (n=208-357)	オッズ比	p
<i>SOD2</i> 16Val/Val	87.2%	75.1%	2.26	0.015
<i>HLA-DRB1</i> * 1401	14.0	4.5	3.46	0.001
Nebulette 654 Lys/Lys	5.9	1.2	5.11	0.008
<i>COL1A2</i> (14, 6, 8)-12	6.7	2.9	2.39	0.038

表3 非遺伝性 IDC の遺伝的リスクファクターの  
2ローカス解析

## a. Basic data

<i>SOD2</i> VV	<i>HLA</i> <i>DRB1</i> * 1401	患者	健常者
+	+	11	12
+	-	64	255
-	+	1	4
-	-	10	86

## b. Two-by-two comparisons

test	比較	オッズ比	p
[1]	++or+- vs. -+or--	2.26	0.02
[2]	++or-+ vs. +-or--	3.46	0.001
[3]	+- vs. --	2.16	0.03
[4]	-+ vs. --	2.15	ns
[5]	++ vs. -+	3.67	ns
[6]	++ vs. +-	3.65	0.001
[7]	+- vs. -+	1.00	ns
[8]	++ vs. --	7.88	0.0002

染色体性優性遺伝形式にしたがうため、そのような多発家系を対象とした連鎖解析や候補遺伝子アプローチが行われ、現在までに表1に示すような原因遺伝子座、あるいは原因遺伝子が特定されている。一方、まれではあるがX染色体性劣性遺伝形式をとるFIDC (*XLDCM*) も知られており、その原因がディストロフィン (*DMD*) 遺伝子変異であることが判明している (表1)。また、乳児期に IDC 様病態を呈する疾患として、Barth 症候群 (タファジン変異) や *CPTaseII* 欠損症が知られている (表1)。さらにミトコンドリア遺伝子変異に起因するミトコンドリア病でも IDC 様病態の病因を呈することがある。したがって、FIDC あるいは遺伝性 IDC 様病態で遺伝子変異が判明している成因は、心筋サルコメア Z 帯構成要素の異常 (アクチン、*DMD* の変異) あるいはミトコンドリア機能異常 (タファジン、*CPTaseII*、ミトコンドリアの変異) の 2 群に大きく分類される。

これに対して、非遺伝性 IDC (孤発性 IDC) の病因として、ウイルス性心筋炎や自己免疫機序の関与が指摘されていた。ウイルスを含む微生物などの外来抗原

や自己抗原に対する免疫応答性には HLA に依存した個体差が存在するため、HLA 多型と IDC の相関が検討され、特定の HLA 型が IDC における心筋障害の危険因子であると報告されている。一方、最近コクサッキーウイルスのプロテアーゼが特異的に *DMD* 蛋白を切断することが報告されており、このことは心筋サルコメア Z 帯構成要素異常 (あるいは細胞骨格異常) が IDC の成因に関与することを示唆する。さらに、心筋症ハムスターの病因が  $\delta$  サルコグリカン欠損症であること、アクチン結合蛋白である MLP の欠損マウスが IDC 様病態を呈することもこのような成因を支持する。これに対して、ミトコンドリア内で活性酸素の処理を行う酵素である *MnSOD* を欠損したマウス (*SOD2* 遺伝子ノックアウトマウス) も IDC 様病態を呈するが、これはミトコンドリア機能異常による IDC に分類可能である。

われわれは、このような観点から図1に示すような IDC の成立機序を考え、この過程に関与すると考えられる種々の遺伝子群を対象とした多型解析を行い、健常者 患者群における多型頻度の比較 (相関解析) を行っている。ここでわれわれが対象とした患者集団は、骨格筋症状や神経症状のない IDC 患者集団から、まず明らかな家族歴を有する患者 (FIDC 患者) を除き、残る孤発例のうち *DMD* あるいは心筋アクチン遺伝子の変異が見出されなかった患者群である。

これまでに非遺伝性 IDC と有意な相関を示すことが明らかとなった多型 (遺伝的危険因子) は表2に示す通りである。これらのうち *SOD2* 遺伝子 VV 型と *HLA-DRB1*\*1401 は患者および健常者集団における多型頻度が比較的高いため、これらの間での 2ローカス解析が可能であった。その結果を表3に示すが、それぞれの遺伝的危険因子を単独で有する場合にも危険オッズ比が高まることから、これらは互いに独立した危険因子と考えられた。また、両者を有する場合には特に危険オッズ比が高まることから、これらの危険因子間には協調作用があると考えられた。なお、*SOD2* 遺伝子 V 型ではミトコンドリア内へのトランスポート効率が A 型に比して約 10% 低いことを融合蛋白を

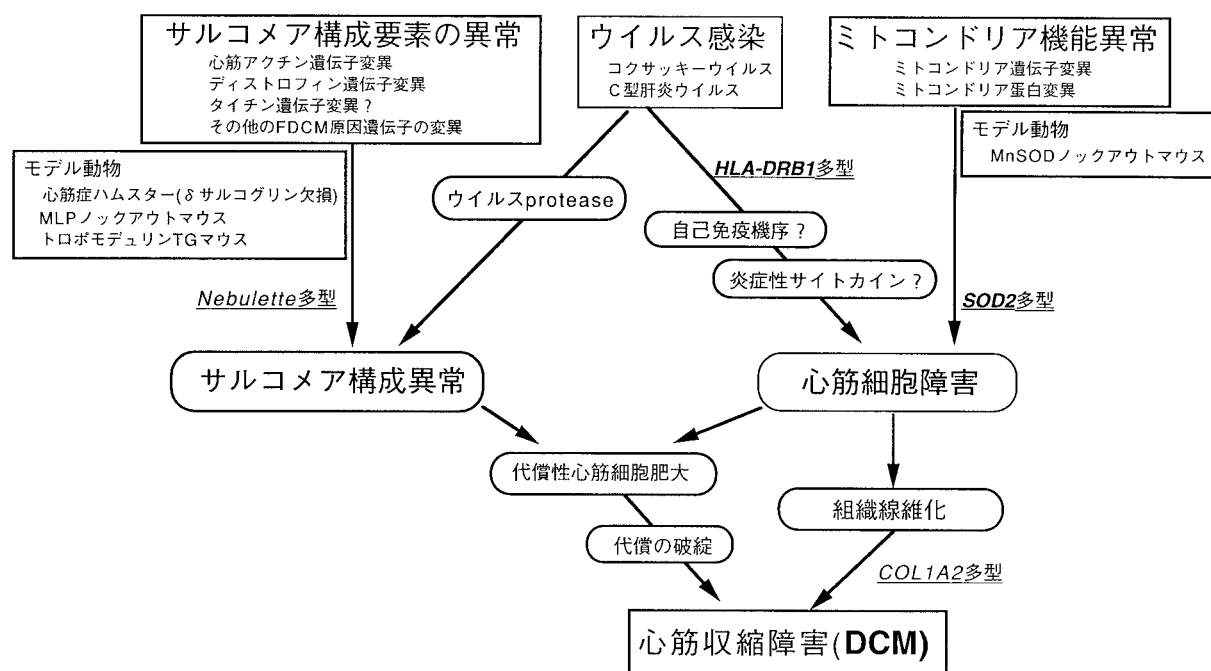


図1 分子病因から見た拡張型心筋症の発症機序

表4 心筋梗塞の遺伝的リスクファクターとして報告された遺伝マーカーの解析

遺伝子	多型	患者 (n = 135)	健常者 (n = 151-327)	オッズ比(95%CI)	p
<i>E-selectin</i>	128 Arg	12.6%	6.7%	1.9(1.0-3.8)	0.04
<i>ACE</i>	intron 16 D/D	14.7	12.4	1.2(0.7-2.3)	ns
<i>eNOS</i>	- 922 G	21.5	21.0	1.0(0.6-1.9)	ns
	intron 4 4a/4a	0.0	2.1	-	
<i>-fibrinogen</i>	298 Asp	16.9	14.6	1.2(0.6-2.3)	ns
	- 453 G/g	72.5	70.7	1.1(0.7-1.8)	ns
	448 Lys	27.9	29.1	0.9(0.6-1.5)	ns
	Bcl I +	25.6	27.2	0.9(0.5-1.5)	ns
<i>GP III a</i>	33 Pro	0.7	0.0	3.4(0.2-68.6)	ns
<i>HUMPONA</i>	192 Gln	91.0	87.6	0.9(0.5-1.8)	ns
<i>MTHFR</i>	667 Val	63.0	62.9	1.0(0.6-1.9)	ns
	667 Val/Val	11.1	14.8	0.7(0.4-1.4)	ns

用いた実験により明らかにしている。したがって、ウイルス性心筋炎を含む環境要因による心筋障害の観点から、*HLA-DRB1* (外来あるいは自己抗原への免疫応答性)、*SOD2* (ミトコンドリアにおける活性酸素処理能およびサイトカインによる心筋障害への抵抗性)、*COL1A2* (コラーゲン産生性、*COL1A2* プロモータ活性は多型に依存して個体差を示すことをレポーターアッセイで確認している) の機能的な個体差が、それぞれ非遺伝性の病因に関与すると考えられる(図1)。一方、ネブレット多型は、アクチンとの結合モチーフ内に存在することから、Z帯構成要素の機能変化(サルコメアのアッセムブリ、または収縮力伝達における個体差)を介してIDCの病因に関与すると推定される

(図1)。

## 2. 心筋梗塞(MI)の解析

遺伝性高脂血症のような例を除くと、MI症例の大多数はメンデル性に遺伝形式にしたがう家族歴を有さない。しかしながら、患者の家系内には一般集団に比してMI発生頻度が高いことから、MIも多因子病であると考えられる。これまでに特に欧米人を中心とした相関解析から、種々遺伝子多型がMI遺伝要因(遺伝的危険因子)であると報告されている。

われわれはこれらの遺伝子多型頻度を日本人患者健常者集団において比較したが、Eセレクトイン多型を除くと、いずれも有意な相関は示さなかった(表4)。一般に遺伝子多型の分布には人種差があることがよく

表5 PECAM 1 遺伝子多型と心筋梗塞との相関解析

アリルまたは 遺伝子型	患者 (n=135)	健常者 (n=235)	オッズ比(95%CI)	p
125 Leu	0.522	0.447	1.35( 1.00-1.83 )	0.05
563 Ser	0.585	0.502	1.40( 1.04-1.89 )	0.03
670 Arg	0.581	0.496	1.41( 1.05-1.91 )	0.03
125 Leu/Leu	0.259	0.191	1.41( 0.89-2.44 )	ns
563 Ser/Ser	0.333	0.234	1.64( 1.03-2.61 )	0.04
670 Arg/Arg	0.326	0.230	1.62( 1.01-2.59 )	0.04

知られているが、表4に示す欧米人のMI危険因子である遺伝子多型はいずれも日本人では頻度が低く、このことがわが国におけるMI発生頻度が欧米諸国に比して低いことと関連する可能性がある。すなわち、人種や地域によって環境要因が異なることに加えて、疾患における個々の遺伝的危険因子の寄与度には人種差あるいは地域差が存在する可能性が高い。

われわれは日本人MIにおける新たな遺伝的危険因子を同定する目的で、血小板凝集や白血球の血管内皮下への侵入に關与するPECAM 1分子に着目し、その多型を検討した。その結果、PECAM 1多型が日本人MIと有意な相関を示すことを見出した(表5)。また、日本人健常者集団における解析から、PECAM 1の120多型、563多型、670多型はそれぞれ互いに連鎖不平衡にあり、120~563間では約15%、563~670間では約1%の組み換えが存在することを見出している。563多型と670多型のいずれもが、特にホモ接合の場合に日本人MIとの強い相関を示すが、これらの間には連鎖不平衡が存在するため、そのいずれが第一義的な相関を示すのかは不明である。今後より多数の症例を検討すると同時に、これらの多型の機能的意義(多型に依存した血小板凝集や白血球の内皮接着能の相違)の検討が必要である。

われわれの見出したPECAM 1多型とMIとの相関をさらに検討すると、PECAM 1多型は既知のMI危険因子(高血圧、肥満、糖尿病、喫煙、高脂血症など)とは独立な危険因子であった。さらに、有意な相関は60歳以下のMI患者群のみに観察され、また罹患冠動脈数が3枝の場合に観察されたことから、PECAM 1多型は、より若年およびより重症な冠動脈硬化と関連する遺伝的リスクファクターであると考えられる。

#### おわりに

多因子性心疾患の遺伝解析について、特発性拡張型心筋症と心筋梗塞に関するわれわれの研究成果について述べた。われわれが同定した疾患関連多型は、そのいずれもが欧米人を含めた他人種では未だ解析されていないため、これらが日本人に特有であるのか他人種にも共通であるのかは不明である。今後他人種についての解析を合わせて行うことで、各人種におけるそれぞれの疾患関連多型の疾患発症への寄与度(遺伝的危険因子としての意義)を明らかに出来ると考えられる。

( 受付 : 1999 年 6 月 28 日 )

( 受理 : 1999 年 7 月 12 日 )