

京都大学	博士 (医学)	氏名	西内 英
論文題目	Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in <i>LMNA</i> Mutation Carriers. (ラミン遺伝子変異キャリアにおける遺伝子型を用いた心疾患リスクの層別化)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>ラミン A/C 遺伝子 (<i>lamin A/C: LMNA</i>) は、脊椎動物における核膜の主要な構成要素であるラミン A 型タンパクとラミン C 型タンパクをコードする。<i>LMNA</i> 変異は、拡張型心筋症、心臓伝導障害、心房性不整脈、致死性心室性不整脈など、年齢に依存して進行する様々な心臓表現型の原因となり、<i>LMNA</i> 関連心筋症と呼ばれる。</p> <p><i>LMNA</i> 変異の遺伝子型に関して、致死性心室性不整脈や心臓突然死との関連が過去に報告されているが、より詳細な心臓表現型との関係については明らかにされておらず、遺伝子型に基づいた予後予測や臨床経過のリスク層別化は未だ確立されていない。</p> <p>本研究では、<i>LMNA</i> 関連心筋症における遺伝子型と心臓表現型の臨床経過の関連を検討するため、<i>LMNA</i> 関連心筋症と診断された 45 名の発端者と 32 名の血縁者を含む、<i>LMNA</i> 変異キャリア 45 家系 77 名を対象に解析した。遺伝子型について、スプライス部位変異、フレームシフト変異、ナンセンス変異を含む、ストップコドンの生成によりタンパク翻訳が中断するトランケーション変異群と、ミスセンス変異群の二群に分類し解析した。トランケーション変異は 58 名 31 家系において 26 種類の変異を認め、ミスセンス変異は 19 名 14 家系において 11 種類の変異を認めた。本研究で認めた <i>LMNA</i> 変異のうち、22 種類のトランケーション変異と 1 種類のミスセンス変異は、過去に報告がない新しい遺伝子変異であった。</p> <p>臨床経過について、遺伝的に診断された平均年齢は 45±17 歳であり、その後の対象追跡期間は中央値 49 ヶ月であった。追跡期間終了時点で、全 77 名のキャリアのうち 71 名 (92%) は何らかの心臓表現型を有しており、キャリアの 62 名 (81%) に心臓伝導障害、36 名 (47%) に左室収縮能の低下、45 名 (58%) に心房性不整脈、20 名 (26%) に致死性心室性不整脈を認めた。追跡期間中に 9 名 (12%) が死亡し、原因は 7 名が末期心不全、2 名が突然死であった。</p> <p><i>LMNA</i> 変異の遺伝子型と心臓表現型の関連について、トランケーション変異群はミスセンス変異群と比較して、心臓伝導障害と左室収縮能低下の発症時期が有意に若年であった。年齢層ごとの有病率の点では、両変異群とも加齢に伴い心臓伝導障害が 90%以上まで増加するため 50 歳以上では差がなくなる一方で、トランケーション変異群では 40 歳以上での心房性不整脈、左室収縮能低下、致死性心室性不整脈が有意に多かった。多変量解析の結果、トランケーション変異は、50 歳未満での心臓伝導障害の発症、60 歳未満での心房性不整脈もしくは左室収縮能低下の発症に関する独立したリスク因子であった。本研究の結果から、<i>LMNA</i> 関連心筋症におけるトランケーション変異は、心臓表現型の早期発症に関するリスク因子であることが示唆された。<i>LMNA</i> 変異の遺伝子解析、遺伝型判定は、診断としての臨床的意義のみならず、予後予測とそれに基づいた治療方針決定 (リスク層別化、治療法の選択) への有用性が期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

ラミン A/C 遺伝子 (*lamin A/C: LMNA*) は、核膜を構成するラミン A、C タンパクをコードする。*LMNA* 変異は、*LMNA* 関連心筋症の原因となり、心臓伝導障害 (CCD)、心機能低下 (Low LVEF, <50%)、心房性不整脈 (AA)、致死性心室不整脈 (MVA) などの表現型を呈する。

遺伝子型と心臓表現型の関連を検討するため、変異キャリア 45 家系 77 名を対象とした。遺伝子診断時年齢は 45±17 歳、追跡期間は中央値 49 ヶ月であった。62 名で CCD、36 名で Low LVEF、45 名で AA、20 名で MVA を認めた。

31 家系に 26 種のトランケーション変異、14 家系に 11 種のミスセンス変異を認め、23 種は未報告変異であった。トランケーション変異は、50 歳未満の CCD、60 歳未満の AA、Low LVEF 発症リスク因子で、家系内相関性を考慮するため Generalized Estimation Equation 解析を実施したところ、CCD (オッズ比 3.56, 95%信頼区間 1.75~7.25)、AA (オッズ比 7.33, 95%信頼区間 3.24~16.60)、Low LVEF (オッズ比 4.19, 95%信頼区間 1.41~12.48) であった。信頼区間の算出にはロバスト分散を使用した。

以上の研究は、*LMNA* 関連心筋症の遺伝子型と心臓表現型の関連性の解明に貢献し、進行性で予後不良な本疾患の臨床診療に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 1 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降