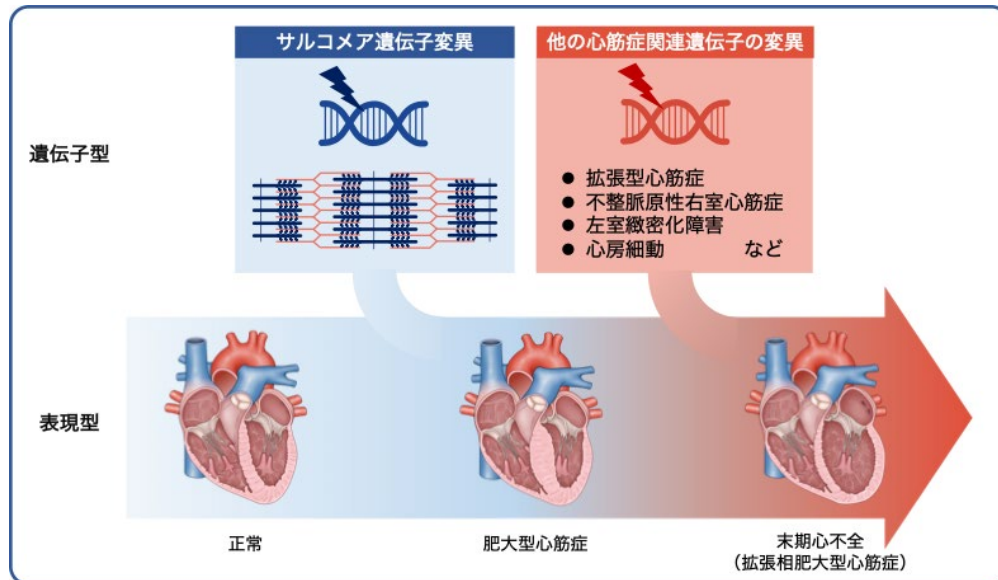


東京大学  
国際医療福祉大学

## 肥大型心筋症の重症化に関わる遺伝的リスク因子を同定 ——多様性に富む病態形成の機序解明に網羅的遺伝子解析が有用——

### 発表のポイント

- ◆肥大型心筋症は、主にサルコメア遺伝子の変異により発症しますが、これに加えて他の心筋症の原因遺伝子に変異が併存すると、重症化しやすくなることを明らかにしました。
- ◆肥大型心筋症の多様性に富んだ病態形成の機序を解明する上で、心臓のさまざまな構造や機能に関連した遺伝子を網羅的に解析することが有用であることが示されました。
- ◆肥大型心筋症の遺伝的基盤が明らかになることで、予後予測に役立つだけでなく、個別化医療・精密医療に発展していくことが期待されます。



肥大型心筋症はサルコメア遺伝子変異により発症し、他の心筋症関連遺伝子変異により病態が修飾される

### 概要

東京大学大学院医学系研究科の蛭間貴司（医学博士課程）、同研究科先端循環器医科学講座の井上峻輔特任研究員、野村征太郎特任准教授、小室一成特任教授、同研究科循環器内科学の武田憲彦教授、同大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス&メディシン分野の油谷浩幸シニアリサーチフェロー（東京大学名誉教授）らによる研究グループは、国内多施設の肥大型心筋症（注1）患者の遺伝子解析を行い、重症化に関わる新たなリスク因子を同定しました（図1）。このことは、これまで病態の中心と考えられてきたサルコメア（注2）遺伝子だけでなく、心臓のさまざまな構造や機能に関連する遺伝子を網羅的に解析したことで明らかとなりました。また、肥大型心筋症の多様性に富む病態形成の機序を解明する上で、遺伝的基盤を明らかにすることの重要性が示されました。本研究成果は、肥大型心筋症患者の予後予測に有用であるだけでなく、個別化医療・精密医療（注3）の実現につながることを期待されます。

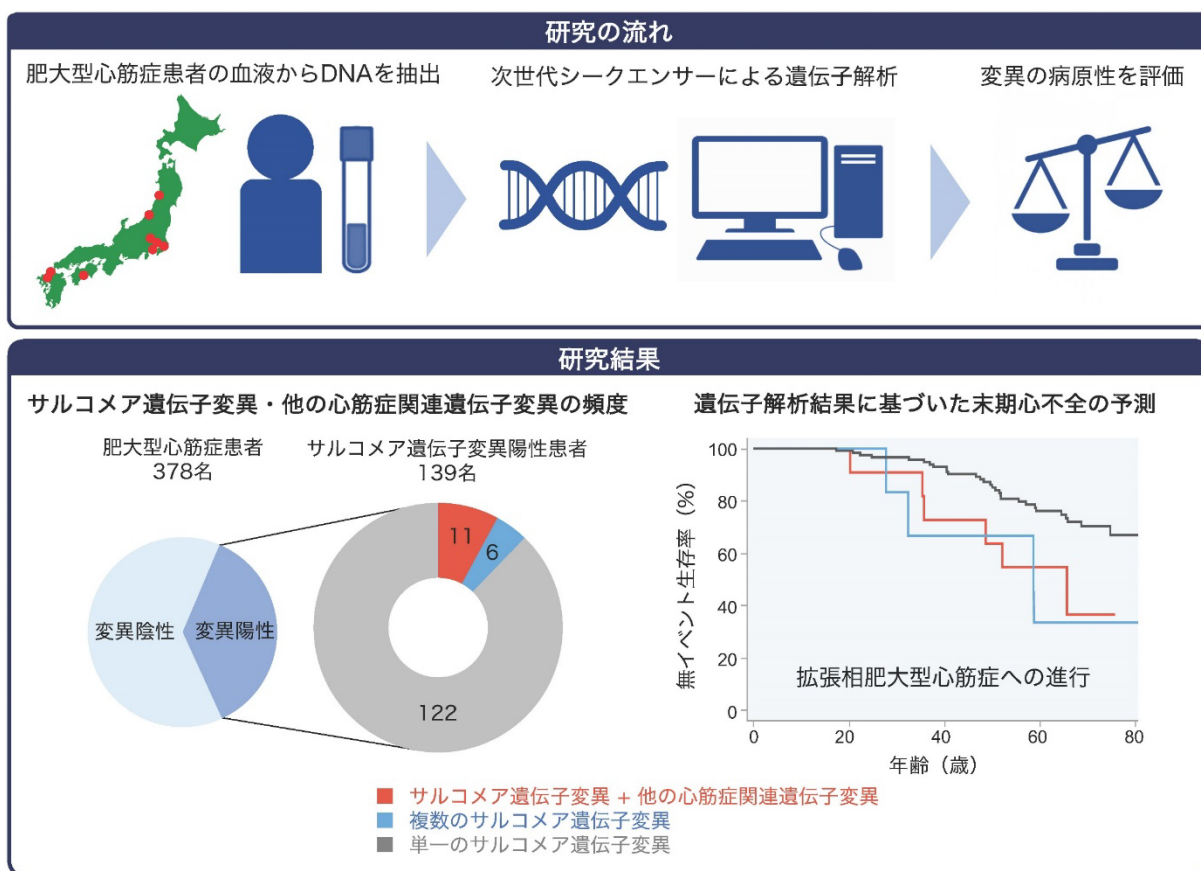


図 1：網羅的遺伝子解析が肥大型心筋症患者の予後層別化に有用

国内多施設より参加した肥大型心筋症患者の血液検体から DNA を抽出し、遺伝子解析を行いました。サルコメア遺伝子に加え、他の心筋症に関連した遺伝子にも変異を有する患者は、末期心不全に進行するリスクが高いことがわかり、網羅的な遺伝子解析が肥大型心筋症患者の予後予測に有用であることが示されました。

## 発表内容

肥大型心筋症は、心室筋の肥大を特徴とする心筋疾患で、心不全の代表的な原因疾患のひとつです。発症年齢は若年から中高齢までと幅広く、不整脈による突然死・脳梗塞・心臓のポンプ機能の低下による末期心不全への進行など、病状は多岐にわたります。家族歴を有する方が多いことが特徴で、一般人口の約 500 人に 1 人と、最も頻度が高い遺伝性心疾患です。心筋を構成する最小単位であるサルコメアを設計する遺伝子の変異（注 4）が主たる原因で、「サルコメア病」として広く認識されてきました。

しかし、肥大型心筋症患者は、サルコメア遺伝子だけでなく、心臓のさまざまな構造や機能に関連した遺伝子にも変異を認めることがあります。その中には、拡張型心筋症や不整脈原性右室心筋症など、他の心筋症の原因となる遺伝子変異も含まれます。一方、「サルコメア病」として認識されてきた肥大型心筋症において、非サルコメア遺伝子が注目されることがありませんでした。そこで、本研究グループは、サルコメア遺伝子だけでなく、さまざまな心筋症に関連した遺伝子を網羅的に解析し、肥大型心筋症の病態形成に関わる遺伝的基盤を調べました。

国内多施設で登録された 378 名の肥大型心筋症患者の血液から DNA を抽出し、サルコメア遺伝子を含む約 80 種類の心筋症関連遺伝子を解析しました（図 1 上段）。その結果、139 名がサルコメア遺伝子変異を有しており、うち 11 名は拡張型心筋症や不整脈原性右室心筋症など、他

の心筋症に関連した遺伝子変異を有していました。これらの患者は、心臓のポンプ機能が低下しやすく、あらゆる治療が効きにくい末期心不全状態である「拡張相肥大型心筋症（注5）」へと進行しやすいことがわかりました（図1下段）。さらに、心移植や補助人工心臓植込術の施行率が高いことや、心不全が原因で死亡する危険性が高まることもわかりました。

以上のことから、他の心筋症関連遺伝子変異は、サルコメア遺伝子変異と併存することで相加相乗効果を発揮し、肥大型心筋症を重症化させることが明らかとなりました。肥大型心筋症の多様性に富む病態形成の機序を解明するために、サルコメア遺伝子のみでなく、心血管疾患に関わる遺伝子を網羅的に解析することの有用性が示されました。今後、肥大型心筋症の遺伝的基盤が明らかになることで、個別化医療・精密医療へ発展していくことが期待されます。

#### ○関連情報：

「プレスリリース①:クローン性造血による拡張型心筋症患者の予後増悪を解明」(2024/06/13)  
<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20240613.html>

「プレスリリース②:心筋 DNA 損傷を指標とした心不全患者の治療応答性や生命予後の高精度予測法を開発」(2023/11/07)  
<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20231107.html>

#### 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科

蛭間 貴司 (医学博士課程)

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科 病院診療医

先端循環器医科学講座

井上 峻輔 特任研究員

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科

野村 征太郎 特任准教授

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科

小室 一成 特任教授

兼：国際医療福祉大学 副学長

内科学専攻 器官病態内科学講座 循環器内科学

武田 憲彦 教授

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科 科長

先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス&メディシン分野

油谷 浩幸 シニアリサーチフェロー (東京大学名誉教授)

## 論文情報

雑誌名 : JACC: Heart failure

題名 : Association of Multiple Nonhypertrophic Cardiomyopathy-Related Genetic Variants and Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

著者名 : Takashi Hiruma, Shunsuke Inoue, Zhehao Dai, Seitara Nomura\*, Toru Kubo, Kenta Sugiura, Atsushi Suzuki, Takeshi Kashimura, Shouji Matsushima, Takanobu Yamada, Takashige Tobita, Manami Katoh, Toshiyuki Ko, Masamichi Ito, Junichi Ishida, Eisuke Amiya, Masaru Hatano, Norifumi Takeda, Eiki Takimoto, Hiroshi Akazawa, Hiroyuki Morita, Junichi Yamaguchi, Takayuki Inomata, Hiroyuki Tsutsui, Hiroaki Kitaoka, Hiroyuki Aburatani, Norihiko Takeda, Issei Komuro\*  
(\* ; 責任著者)

DOI : 10.1016/j.jchf.2024.08.005

## 研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム (ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発)「マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現 (課題番号: JP18km0405209)」(代表: 小室一成)、ゲノム創薬基盤推進研究事業・ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発「デジタルオミックスによる心不全ストレス応答の機序解明と精密医療 (課題番号: JP23tm0524009)」(代表: 野村征太郎)、「心不全シングルセルゲノミクス創薬 (課題番号: JP23tm0524004)」(代表: 小室一成)、難治性疾患実用化研究事業「オールジャパン拡張型心筋症ゲノムコホート研究によるゲノム医療の発展 (課題番号: JP21ek0109543)」(代表: 野村征太郎)、「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療 (課題番号: JP22ek0109487)」(代表: 小室一成)、「シングルセル分子病理解析による心臓サルコイドーシスのバイオマーカー同定と治療標的探索 (課題番号: JP21ek0109569)」(代表: 小室一成)、「日本循環器研究コンソーシアムによる難治性心血管疾患のエビデンス創出 (課題番号: JP24ek0109755)」(代表: 小室一成)、「時空間的遺伝子発現・制御解析に基づく難治性肥大型心筋症の病態解明 (課題番号: JP23ek0109600)」(代表: 候聡志)、ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム「循環器疾患におけるシングルセルマルチオミックス層別化の実現 (課題番号: JP23tm0724607)」(代表: 小室一成)、生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)「先端的 1 細胞オミックス・エピトランスクリプトーム解析の支援と高度化 (課題番号: JP22ama121016)」(代表: 油谷浩幸)、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「エピゲノム編集とシングルセル解析を統合したシーズ探索による心不全の新規治療法開発 (課題番号: JP22ek0210172)」(代表: 小室一成)、「心臓分泌性因子による心不全発症機序の解明と治療法開発 (課題番号: JP22ek0210167)」(代表: 小室一成)、「心臓リハビリ模倣治療法の多面的な開発 (課題番号: JP24ek0210205)」(代表: 野村征太郎)、再生医療実現拠点ネットワークプログラム「心筋細胞を標的とした遺伝子治療・変異修復治療による心臓疾患治療法の開発 (課題番号: JP22bm1123011)」(代表: 野村征太郎)、革新的先端研究開発支援事業「ヒト心不全における心筋 DNA 損傷の病的意義の解明とその制御 (課題番号: JP23gm4010020)」(代表: 小室一成)、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「大規模疾患コホート・アカデミア連携を基盤とするオミックス解析・サーベイランス体制の整備による新興感染症重症化リスク因子の探索 (課題番号: JP223fa627011)」(代表: 山梨裕司)、先端国際共同研究推進プログラム (ASPIRE)「クロマチン分子病理学による精密医療の実現 (課題番号: JP23jf0126003)」(代表: 白髭克彦)、科研費・基盤研究 S「非分裂細胞で

ある心筋細胞の DNA 損傷と老化による心不全発症機序の解明と応用（課題番号 21H05045）」（代表：小室一成）、科研費・基盤研究 A「複合的アプローチによる心臓システム構造の統合的理解とその制御（課題番号：22H00471）」（代表：野村征太郎）、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業「心筋細胞の可塑性に着目した心不全の層別化と治療法の開発」（代表：野村征太郎）、UTEC-UTokyo FSI Research Grant Program（代表：野村征太郎）等の支援により行われました。

## 用語解説

### （注 1）肥大型心筋症

心筋の肥大により、心臓の機能に異常をきたす心筋疾患です。左室心筋が異常に肥大することにより、左房からの血液を受け入れる左室の働きが障害されることで、息切れや疲れやすさなどの症状が現れます。心筋を構成する最小単位であるサルコメアを設計する遺伝子の異常が主な原因と考えられています。肥大の部位や程度はさまざまで、いくつかのタイプに分類されます。個々の病態に応じて、薬物治療、心臓植込み型デバイス、カテーテル治療、手術など、治療法は多岐にわたります。

### （注 2）サルコメア

心筋や骨格筋といった横紋筋を構成する最小単位の蛋白です。サルコメアが集合することで筋原線維となり、筋原線維が束になることで筋線維となります。サルコメアにはアクチンとミオシンという 2 つの主要な蛋白が存在し、両者が協調することで筋肉を収縮させています。

### （注 3）個別化医療・精密医療

心不全の治療は多岐にわたりますが、治療への反応性や病状の経過は患者一人ひとりで異なります。このような治療に対する反応性や病状の経過を予め評価することができれば、個々の患者に応じた適切な治療選択や、限りある医療資源の節約につながることを期待されます。

### （注 4）変異

遺伝子を構成する DNA の塩基配列が、集団の一般的な配列と異なる部分を指します。心筋症の原因となる変異は、親から子へ受け継がれ、全身の細胞に存在します。遺伝子解析により多数の変異が見つかりますが、病気との関連が確かな変異はごく一部です。変異が真に病気と関連するかは、人口統計学的解析、家系解析、動物モデルでの実験、バイオインフォマティクス解析などで検証することが重要です。

### （注 5）拡張相肥大型心筋症

肥大型心筋症患者のうち、約 10%は心臓のポンプ機能が低下し、薬物療法やデバイス治療が効きにくい難治性心不全に陥ります。拡張相肥大型心筋症は、我が国における心臓移植の原因疾患の第 2 位に位置することから、その病態を解明し進行を予見することは喫緊の課題です。

## 問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院医学系研究科 先端循環器医科学講座  
特任准教授 野村 征太郎 (のむら せいたろう)

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター  
担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学先端科学技術研究センター 広報広聴・情報支援室

Tel : 03-5452-5424 E-mail : press@rcast.u-tokyo.ac.jp

国際医療福祉大学 広報部

担当：岡部

Tel : 03-5574-3828 E-mail : press@iuhw.ac.jp