ペースメーカー植込み同胞例に認められた 新たな Lamin A/C 変異

佐野 幹¹ 渡邊英一¹ 牧山 武² 内山達司¹
祖父江嘉洋¹ 奥田健太郎¹ 山本真由美¹ 堀江 稔³
尾崎行男^{1*}

中間径線維のひとつである Lamin A/C は、核膜内膜を裏打ちして核膜構造を維持するとともに、遺伝子転写調節や遺伝子発現制御などの機能を有する。Lamin A/C 遺伝子 (LMNA) は、関節拘縮、骨格筋異常、および刺激伝導障害に伴う拡張型心筋症を 3 主徴とする Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーの責任遺伝子として報告された。その後、関節拘縮や骨格筋異常を有さないものの、拡張型心筋症に刺激伝導障害を合併した症例に LMNA 変異を認めることが報告され、Lamin 関連心筋症とよばれる。本疾患は心不全に加え、心室性頻脈性不整脈による突然死が多いのを特徴とする。今回、われわれは、徐脈性不整脈の治療目的にペースメーカーを植込まれた 3 同胞 (ペースメーカー植込み時平均年齢 49.6 歳、男性：女性 = 1 例：2 例) に遺伝子検索を行い、新たな LMNA 変異 (Q258X) を認めたため、文献的な考察を加えて報告する。

(心電図, 2011 ; 31 : 18 ~ 24)

I. はじめに

房室ブロックや洞不全症候群などの徐脈性不整脈は、一般に高齢者に多く認められる疾患で、刺激伝導系の加齢性変化が主な原因と考えられている。近年報告が相次いだ若年者や家族性に認められる徐脈性不整脈の発症原因には、心臓 Na⁺ チャネル¹⁾ やペースメーカーチャネル²⁾、心臓リアノジン受容体³⁾、細胞膜の裏打ち蛋白である Ankyrin B⁴⁾、核膜の裏打ち蛋白である Lamin A/C⁵⁾、ホメオボックス転写因子の Csx⁶⁾ などがあげられる。このうち、第一染色

Keywords

- 徐脈性不整脈
- 遺伝子
- 突然死
- イオンチャネル
- 心筋症

1 藤田保健衛生大学医学部循環器内科

2 京都大学大学院医学研究科循環器内科学

3 滋賀医科大学呼吸循環器内科

*は責任著者を示す(所属は著者に同じ)

A Novel Lamin A/C Gene Mutation in Siblings Treated with Cardiac Pacemaker

Kan Sano, Eiichi Watanabe, Takeru Makiyama, Tatsushi Uchiyama, Yoshihiro Sobue, Kentarou Okuda, Mayumi Yamamoto, Minoru Horie, Yukio Ozaki

2010年8月23日 原稿受領 / 2010年11月11日 掲載承認

図 1

LMNA 変異部位

A : *LMNA* の 258 番目のグルタミンが終止コドンに変わる nonsense mutation が認められた。

B : Lamin A/C はスプライシングバリエントであり 2 量体を形成する。本症例にて検出した遺伝子異常の位置 (Q258X) を示す。

LMNA : Lamin A/C 遺伝子

[文献 5) より引用一部改変]

体 q21.2-21.3 に座乗する Lamin A/C 遺伝子 (*LMNA*) の変異は、関節拘縮、骨格筋異常、および刺激伝導障害に伴う拡張型心筋症を 3 主徴とし、常染色体優性遺伝形式をとる Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (EDMD) の責任遺伝子として報告されたが⁷⁾、その後、常染色体劣性型もあることがわかった⁸⁾。この変異は拡張型心筋症の約 6% に認められ、Lamin 関連心筋症とよばれる⁹⁾。また、本疾患の多くは伝導障害によりペースメーカーの植込みが行われるが、経過とともに心不全や突然死を認めることが知られている^{5), 9) ~ 13)}。今回、われわれは、ペースメーカー植込みが行われた 3 同胞に候補遺伝子のスクリーニングを施行し、*LMNA* に新たな変異を認めたため報告する。

II. 遺伝子解析

藤田保健衛生大学倫理委員会承認のもと、京都大学において心臓 Na⁺ チャンネル (*SCN5A*)、心臓 K⁺ チャンネル (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1-3*)、ペースメーカーチャンネル (*HCN4*)、*LMNA* の解析を行った。遺伝子解析は末梢血リンパ球よりゲノム DNA を抽出した後、エクソンごとに polymerase chain reaction 法を用いて増幅し、次いで高速液体クロマトグラ

フィー (WAVE system, Transgenomics 社製) を用いて遺伝子変異の有無をスクリーニングし、シーケンシング法にて塩基配列を決定した。

III. 結 果

イオンチャネル遺伝子に異常はみられなかったが、3 例すべてに *LMNA* の 258 番目のグルタミンが終止コドンに変わる nonsense mutation が認められた (図 1)。

症例 1

65 歳女性 (長女) (図 2, 図 3)。主婦。洞不全症候群のため 49 歳時に VVI ペースメーカーが植込まれた。56 歳時にジェネレーター交換術を施行し、この際に右心房マッピングを行ったが stand still の状態であった。64 歳時には心不全のために入院加療を行っている。図 3 にその際の心電図と胸部エックス線写真を示す。また、同時に行われた血液生化学検査では軽度貧血 (ヘモグロビン 10.3 mg/dl) と B 型利尿ペプチド上昇 (38.7 pg/ml) が認められた。なお、クレアチニンキナーゼは正常範囲であった。退院時の心臓超音波検査では、左室拡張末期径 56 mm、左室収縮末期径 36 mm、左房径 49 mm、左室駆出率は 58% であった。また、中等度の三尖

図2
家系図

祖父と母(39歳時)は心不全により死亡した。症例1の長男と、症例3は心室頻拍に対しカテーテルアブレーションが施行された。

SSS: 洞不全症候群, AF: 心房細動, CAVB: 完全房室ブロック, VT: 心室頻拍, 矢印: 発端者, 四角: 男, 丸印: 女性, 黒塗り: 有症状, 斜線: 死亡, +: 遺伝子異常あり, N: 遺伝子検索なし

図3
12誘導心電図と胸部エックス線写真(症例1)

ペースング波形(VVI, 70 ppm)で、心房波は認められない(QRS幅 121 msec)。胸部エックス線写真では心胸郭比の拡大が進行している。

弁閉鎖不全と右房拡大が認められた。退院後、利尿剤(フロセミド 20 mg, スピロノラクトン 25 mg)を隔日投与している。なお、本症例の長男は、27歳時に持続性心室頻拍に対しカテーテルアブレーションが行われ、再発は認めていない(遺伝子検索未施行)。

症例2

61歳女性(次女)(図2, 図4)。主婦。48歳時に徐脈性心房細動のため VVIペースメーカーが植込まれた。心臓超音波検査では左室拡張末期径 49 mm, 左室収縮末期径 36 mm, 左房径 40 mm, 左室駆出率は 55%であった。定期内服薬はない。

症例3

58歳男性(長男)(図2, 図4)。会社員。50歳時と51歳時に、動悸症状を伴う右室流出路起源の非持続性心室頻拍に対しカテーテルアブレーションが施行された。心臓超音波検査では左室拡張末期径 50 mm, 左室収縮末期径 39 mm, 左房径 39 mm, 左室駆出率 61%であった。52歳時に完全房室ブロックのため DDDペースメーカーが植込まれた。心室頻拍の再発はなく、また植込み型除細動器の植込みや定期内服薬もない。

図 4

12誘導心電図(症例 2, 症例 3)

症例 2: 心房細動(VVIペースング, 70 ppm,
QRS幅 126 msec)

症例 3: 完全房室ブロック(DDDペースング,
60 ppm, QRS幅 156 msec)

IV. 考 察

細胞核の内側は核ラミナとよばれる線維状の網目構造で裏打ちされている。核ラミナは主として中間径線維の一種である Lamin で構成されており、核の形状や核膜の強度を決定するとともに、クロマチンとの結合などの機能をもつ^{14), 15)}。Lamin には A 型と B 型があり、A 型 Lamin は LMNA のスプライシングアイソフォームである。LMNA の変異は、心筋や骨格筋といった横紋筋の異常のみならず、リポジストロフィー¹⁶⁾、皮膚疾患¹⁷⁾、および早老症候群¹⁸⁾など、多様な疾患の発症に関与している。LMNA 遺伝子の変異がこのような疾患を引き起こす機序として、核の強度低下と遺伝子転写調節の低下が示唆されている¹⁹⁾。また、Lamin A/C は、emerin をはじめとする多くの核内膜蛋白質やクロマチンと直接結合するため、LMNA の変異によって組織特異的に遺伝子の発現変化が生じると考えられる。

EDMD は骨格筋異常、関節拘縮、刺激伝導障害を伴う拡張型心筋症を 3 主徴とする遺伝性疾患である。Fatkin らは⁵⁾、EDMD の発端者が発見された

11 家系について検討し、LMNA の α ヘリックス構造の桿状ドメインと、Lamin C の C 末端尾部の遺伝領域に missense mutation を同定した。発端者には、進行性の伝導障害(洞徐脈や房室ブロック)や多発する上室期外収縮が認められた。また、伝導障害の発生から数年後に心筋症が合併し、左室収縮能の低下に伴って心室性頻脈性不整脈の発生や突然死のリスクが高くなった。Missense mutation の保因者には、関節拘縮や骨格筋異常を呈するものはなかったが、血清クレアチニンキナーゼについては、Lamin C の C 末端尾部の遺伝領域に欠失があった家族員において軽度上昇しているものが存在した。

van Berlo らは¹²⁾、299 例のメタ解析より LMNA 変異の自然歴を検討した。この結果、30 歳代で徐脈性不整脈が指摘され、50 歳代で 64% に心不全が合併していた。死亡原因のなかで突然死が最も多い(46%)と報告した。心電図を後ろ向きに検討すると、P 波の波高減少やⅢ度房室ブロックが早期より認められていた。また、我が国では、Otomo ら¹¹⁾が LMNA 変異を認めた一家系 21 例の予後を調査した。30 歳代で心房細動あるいは、Ⅰ度またはⅡ度房室ブロックを指摘された 14 例(67%)は、平均 44

歳時にペースメーカーが植込まれていた。なお、ペースメーカー植込みの後、3例は突然死を起こし、うち2例は心不全で死亡していた。

われわれが報告した3例は常染色体優性遺伝形式をとり、徐脈性不整脈(心房静止、心房細動、完全房室ブロック)の治療のために、平均49.6歳時にペースメーカーが植込まれており、これはOtomoら¹¹⁾の報告とほぼ合致する。症例3は心房ペースングによりP波がみられるが、症例2(心房細動)や症例1(心房静止)のように、加齢とともに心房電氣的リモデリングが進行する傾向が認められる。症例3については今後、心房ペースング閾値の変化や心房細動への移行などを観察する必要がある。また、本報告の3例はペースメーカー植込み後、平均12.6年が経過し、平均61歳に達している。左心機能は保たれており、現時点で拡張型心筋症への移行を認めていない点、これまでの報告症例と異なる^{5), 11), 12)}。しかし、症例1では心不全入院の既往があるため、今後も慎重な経過観察が必要といえる。また、症例1の長男と症例3はカテーテルアブレーションにより、心室頻拍の再発は認められないものの、LMNA変異例には致死性心室不整脈による突然死の形で発症する場合もあるため^{11), 12)}、慎重に管理を行うとともに植込み型除細動器治療を考慮すべきと考える。さらに、LMNA変異の3分の1の症例に血栓塞栓症が合併することも報告されており²⁰⁾、症例2のような心房細動例には抗凝固療法を行う必要がある。

先述の報告でOtomoら¹¹⁾は、LMNA変異の4例(1例は心房細動)に電気生理学的検査を行ったところ、2例に房室結節内ブロックを認め、また、持続性単形性心室頻拍が2例で誘発されたことを明らかにした。さらに、剖検がなされた2例では組織学的な検索が行われた。光学顕微鏡では、房室結節内のペースメーカー細胞数の減少と、線維組織や脂肪組織の増生が観察された。また、電子顕微鏡では核の変形や細胞質にリポフスチンの沈着が認められた。以上より、Lamin関連心筋症では、作業心筋よりも房室結節に変性障害が及ぶことが明らかにされた。

最近、拡張型心筋症を発症するLMNAモデルマウスにカルシウムセンシタイザーを投与すると、心不全発症の遅延、生存期間の延長、心筋線維化抑制、およびリモデリング関連遺伝子発現是正が観察されたとの報告²¹⁾があった。ペースメーカーや植込み型除細動器をはじめとするデバイス治療に加えて、新たに薬物治療の可能性も示唆された。

V. 結 語

LMNAに新たなnonsense mutationを認めるLamin関連心筋症の3同胞例を経験した。本疾患は徐脈性不整脈を初発症状とし、ペースメーカー治療が行われることが多いが、経過中に心不全の進行や突然死を認めることが知られている。このため、徐脈性不整脈患者に新たにペースメーカー植込みを行う際には、親族内にペースメーカー植込み例があるか、また、心筋症や突然死、神経筋疾患が疑われるような症例があるか、などの確認を要する。このような症例を認める場合には遺伝子スクリーニングをすすめる。LMNA変異が明らかとなった場合は、通常のペースメーカー治療よりも除細動機能付き両心室ペースメーカー治療を考慮すべきと考える。さらに、本報告のように、すでにペースメーカー植込みがなされている症例でも、家族性の徐脈性不整脈が疑われる場合は遺伝子スクリーニングをすすめる。LMNA変異が明らかとなった場合は除細動機能付き両心室ペースメーカー治療へのアップグレードも考慮すべきであろう。家族性の徐脈性不整脈患者において遺伝子スクリーニングは、治療法の選択やリスク層別化に有用であると考えられる。

【文 献】

- 1) Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, Wilde AA, Escande D, Mannens MM, Le Marec H : Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. Nat Genet, 1999 ; 23 : 20 ~ 21
- 2) Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P, Kaupp UB,

- Breithardt G, Pongs O, Isbrandt D : Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest*, 2003 ; 111 : 1537 ~ 1545
- 3) Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MT, Wiesfeld AC, Alders M, Postma AV, van Langen I, Mannens MM, Wilde AA : Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation*, 2007 ; 116 : 1569 ~ 1576
 - 4) Le Scouarnec S, Bhasin N, Vieyres C, Hund TJ, Cunha SR, Koval O, Marionneau C, Chen B, Wu Y, Demolombe S, Song LS, Le Marec H, Probst V, Schott JJ, Anderson ME, Mohler PJ : Dysfunction in ankyrin-B-dependent ion channel and transporter targeting causes human sinus node disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008 ; 105 : 15617 ~ 15622
 - 5) Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet HJ Jr., Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman C, Muntoni F, Muehle G, Johnson W, McDonough B : Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 1715 ~ 1724
 - 6) Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, Maron BJ, Seidman CE, Seidman JG : Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science*, 1998 ; 281 : 108 ~ 111
 - 7) Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L, Muntoni F, Greenberg CR, Gary F, Urtizberea JA, Duboc D, Fardeau M, Toniolo D, Schwartz K : Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*, 1999 ; 21 : 285 ~ 288
 - 8) Raffaele Di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Morandi L, Romorini A, Voit T, Orstavik KH, Merlini L, Trevisan C, Biancalana V, Housmanowa-Petrusewicz I, Bione S, Ricotti R, Schwartz K, Bonne G, Toniolo D : Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*, 2000 ; 66 : 1407 ~ 1412
 - 9) Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Peterson A, Li D, Jakobs P, Litt M, Porter CB, Rahko PS, Hersherberger RE : Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2008 ; 156 : 161 ~ 169
 - 10) Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, Di Lenarda A, Bohlmeier TJ, Ferguson DA, Brodsky GL, Boucek MM, Lascor J, Moss AC, Li WL, Stetler GL, Muntoni F, Bristow MR, Mestroni L : Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 771 ~ 780
 - 11) Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, Naganuma H, Tezuka F, Miura M, Ito M, Watanabe J, Matsubara Y, Shirato K : Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005 ; 16 : 137 ~ 145
 - 12) van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidbüchel H, de Visser M, Crijns HJ, Pinto YM : Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations : do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med*, 2005 ; 83 : 79 ~ 83
 - 13) Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L, Arbustini E : Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 52 : 1250 ~ 1260
 - 14) Hutchison CJ : Lamins: building blocks or regulators of gene expression? *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002 ; 3 : 848 ~ 858
 - 15) Lin F, Worman HJ : Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem*, 1993 ; 268 : 16321 ~ 16326
 - 16) Cao H, Hegele RA : Nuclear lamin A/C R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet*, 2000 ; 9 : 109 ~ 112
 - 17) Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, Reynolds JC, Louie A, Entsuaeh LK, Huang K, Asgharian B, Jensen RT : Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 ; 88 : 1066 ~ 1081
 - 18) Chen L, Lee L, Kudlow BA, Dos Santos HG, Sletvold O, Shafeghati Y, Botha EG, Garg A, Hanson NB, Martin GM, Mian IS, Kennedy BK, Oshima J : LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet*, 2003 ; 362 : 440 ~ 445
 - 19) Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, Kozlov S, Sullivan T, Kamm RD, Stewart CL, Lee RT : Lamin

A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. J Clin Invest, 2004 ; 113 : 370 ~ 378

- 20) van Tintelen JP, Hofstra RM, Katerberg H, Rossenbacker T, Wiesfeld AC, du Marchie Sarvaas GJ, Wilde AA, van Langen IM, Nannenberg EA, van der Kooi AJ, Kraak M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, Vos Y, van den Berg MP; Working Group on Inherited Cardiac Disorders, line 27/50, Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands : High yield of LMNA mutations in patients with dilated

cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. Am Heart J, 2007 ; 154 : 1130 ~ 1139

- 21) Arimura T, Sato R, Machida N, Bando H, Zhan DY, Morimoto S, Tanaka R, Yamane Y, Bonne G, Kimura A : Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. J Am Coll Cardiol, 2010 ; 55 : 1503 ~ 1505

A Novel Lamin A/C Gene Mutation in Siblings Treated with Cardiac Pacemaker

Kan Sano¹, Eiichi Watanabe¹, Takeru Makiyama², Tatsushi Uchiyama¹, Yoshihiro Sobue¹,
Kentaro Okuda¹, Mayumi Yamamoto¹, Minoru Horie³, Yukio Ozaki¹

¹Department of Cardiology, Fujita Health University School of Medicine

²Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

³Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science

Lamins belong to the intermediate filament gene super-family, which is the main architectural component of the inner nuclear membrane, and influences gene duplication and expression. Lamin A/C gene (*LMNA*) mutations cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy, which is characterized by a triad including joint contractures, muscle weakness, and abnormalities of the conduction-system, and cardiomyopathy. *LMNA* has also been detected in patients with progressive conduction-system disease and cardiac dysfunction but without muscular dystrophy, which is called cardiolaminopathy. The majority of cardiolaminopathy patients die due to heart failure or ventricular tachyarrhythmias. We report 3 cases (the average age, 49.6 year-old at the time of the implantation of the cardiac pacemaker, male/female=1/2) with a novel nonsense mutation (Q258X) that received cardiac pacemakers for bradycardia.

Keywords : bradyarrhythmia, gene, sudden cardiac death, ion channel, cardiomyopathy