



Cardiomyopathy Gene Variants and Polygenic Risk Scores in Atrial Fibrillation

心筋症遺伝子変異と Polygenic Risk Score からみた「Atrial-First Phenotype」

Guilherme L da Rocha, et al. J Am Coll Cardiol. 2026;87:1279-99.

背景と目的

心房細動（AF）は強い遺伝性を有する疾患である。近年、TTN、LMNA、FLNC など心筋症原因遺伝子の病的変異が AF 発症にも関与することが報告されている。しかし、その多くは心筋症や心不全を介した二次的現象なのか、それとも心房への直接作用によるものなのかは明らかでなかった。

さらに近年は Polygenic Risk Score（PRS）が注目されている。PRS とは、GWAS で同定された多数の一般的な遺伝子多型（SNP）の効果を重み付けして合算した指標である。AF-PRS は約 38 万個（382,963 個）の SNP から構成されており、個々の SNP の効果は極めて小さいものの、その総和によって AF 感受性を評価することができる。これは TTN や LMNA などの希少病的変異（rare pathogenic variant）が「大きな効果を持つ単一変異」であるのに対し、「小さな遺伝的リスクの総量」を評価する指標と考えられる。本研究では、心筋症関連病的変異に加えて AF-PRS を組み合わせることで、AF と心筋症の発症リスクを評価した。

方法

UK Biobank 364,714 人と All of Us 291,082 人、合計 655,796 人を解析した。ClinGen で病的意義が認定された 29 個の心筋症関連遺伝子について、Pathogenic/Likely Pathogenic 変異などを抽出した。対象には TTN, LMNA, FLNC, BAG3, RBM20, MYH7, MYBPC3, PKP2 などが含まれた。AF 発症を主要評価項目とし、性別、遺伝的背景、心筋症発症、心不全発症を補正した Cox 解析を行った。さらに AF-PRS を五分位に分類してリスク層別化を行った。

結果① 心筋症遺伝子変異は AF リスクを上昇

病的変異保有者は AF 発症リスクが有意に高かった（HR 1.73（95%CI 1.59–1.89））

さらに心筋症や心不全発症を補正後も HR 1.55（95%CI 1.46–1.64）と有意差は維持された。これは AF リスク増加が単に心筋症や心不全による二次的なものではなく、遺伝子変異が心房へ直接作用している可能性を示唆する。

結果② AF はしばしば心筋症に先行

Sankey 解析では病的変異保有者の多くが、心筋症なし、心不全なしの状態 AF を発症していた。UKB では 734 例の AF 発症例のうち、600 例（82%）が AF 単独発症であった。著者らはこれを

“Atrial-First Phenotype” と呼び、心房病変が心室より先に出現する病態の存在を提唱している。

結果③ AF-PRS は病的変異の影響を増強

AF-PRS が高いほど AF リスクは段階的に増加した。さらに同じ PRS 群の中でも病的変異保有者では AF リスクが上昇した。最も低リスク群、病的変異なし、AF-PRS 最低五分位の患者群と比較すると、最も高リスク群、病的変異あり、AF-PRS 最高五分位では AF 発症 HR は 3.45 倍であった。

結果④ 累積発症率

75 歳までの累積 AF 発症率は、病的変異なし + AF-PRS 最低群で 9.8~11.0%病的変異あり + AF-PRS 最高群 32.4~32.5%であった。一方、最高リスク群でも心筋症の累積発症率は DCM : 5.9~15.2%、HCM : 11.7~19.1% に留まった。つまり同じ心筋症遺伝子変異であっても、一般集団では心筋症より AF として表現型が出現する方が頻度が高かった。

結論

心筋症関連遺伝子は心室疾患だけでなく AF 発症にも深く関与する。希少病的変異と AF-PRS を組み合わせることで、AF 主体の atrial-first phenotype と心筋症主体の ventricular phenotype を層別化できる可能性が示された。

担当者よりコメント

患者からの「私が心房細動になった原因は何ですか」という質問はありふれたものであるが、必ずしも医療者は十分にこの問いに答えられなかった。心不全の方であれば心不全による二次的变化であると答えがちであった。AF-PRS、すなわち僅かな差を生じるが珍しくない遺伝的バリエーションが多数累積すれば高くなるスコア、は、病的変異と関係なく心房細動リスクを上昇させ、なおかつ心筋症の病的変異を持つ患者においては心筋症発症に先行して心房細動が生じることが本研究で示された。漠然と患者ごとの AF のなりやすさの素質として考えられていたものが遺伝子的スコアとして検証され、なおかつ心筋症の表現型として AF が真っ先に生じる注目すべきものであることを裏付けた今回の研究は非常に意義深いものと考えられた。例えば遺伝性乳癌に対する予防的切除のように、そのような AF-PRS の高い患者に対して予防的に AF へ治療介入することで予後を変化させられるのか、心不全発症や脳梗塞などを減じることができるのか個人的には気になるところである。

文責：不整脈グループ 梶山貴嗣