

式次第

1. 開会の挨拶:
 清水 渉 (主任研究者)

2. 多施設登録について
 先天性 QT 延長症候群
 Brugada 症候群

3. 事務、会計処理に関する注意事項

4. 閉会の挨拶:
 鎌倉史郎

平成19年度 厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業
「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」(清水班)
平成19年度 班会議 プログラム

平成20年1月29日(火) 14:00～
(国立循環器病センター研究所 2階 大会議室)

14:00～14:10

全体研究(多施設登録)の経過報告

14:10～15:40

分担研究発表 (各先生 5～10分、PCプロジェクターをご用意致します)

1. 全国登録データを生かすには?

滋賀医科大学 呼吸循環器内科

伊藤英樹、林 秀樹、坂口知子、堀江 稔

2. 心臓電気生理学的特性における低分子量G蛋白質Radの役割について

慶應大学呼吸 循環器内科

村田光繁、小川 聡

3. 1) 自己免疫性QT延長症候群 2) Brugada症候群におけるSCN5Aの新規変異

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科

中村一文、大江 透

4. A Novel Mutation in the /KCR1/ Gene May Influence Susceptibility to the
Acquired Long QT Syndrome

金沢大学大学院医学研究科 循環器内科

林 研至、坂元裕一郎、山岸正和

5. Brugada 症候群と LQT3 のオーバーラップに関する多施設国際共同研究

北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学

蒔田直昌

6. LQT1 : I313K の遺伝子異常の機能解析について

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科

小村 悟、相澤義房

7. QT 延長症候群の SNP 解析

独立行政法人理化学研究所 遺伝子多型研究センター

田中敏博

8. 遺伝性不整脈患者における心臓 Na チャネル遺伝子解析

京都大学医学部附属病院 循環器内科

牧山 武

9. QT 延長症候群、Brugada 症候群の遺伝子解析に関する研究

国立循環器病センター 遺伝子検査室

太田直孝、浦 敏郎、宮本恵宏

15 : 40 ~ 15 : 50

休憩

15 : 50 ~ 16 : 30

全体討論 (今後の予定、共同研究等について)

平成20年度 厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業
「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」(清水班)
平成20年度 班会議 プログラム

平成20年12月16日(火) 14:00～
(国立循環器病センター研究所 2階 新館講堂)

14:00～14:10

全体研究(多施設登録)の経過報告

14:10～15:40

分担研究発表 (各先生 5～10分、PCプロジェクターをご用意致します)

1. 先天性QT延長症候群における遺伝子変異数と臨床像の関係

滋賀医科大学 呼吸循環器内科

伊藤英樹、坂口知子、岡 優子、宮本 証、川村 美朋子、堀江 稔

2. 当院における新規の遺伝性不整脈患者について

慶應大学 呼吸循環器内科

村田光繁、相澤義泰、小川 聡

3. AF in Brugada syndrome (草野)

Fragmented QRS and conduction abnormality in Brugada syndrome (森田)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科

中村一文、森田 宏、草野 研吾

4. Impact of combined risk factors on reduction of cardiac repolarization reserve associated with acquired abnormal QT prolongation and torsade de pointes

金沢大学大学院医学研究科 循環器内科

林 研至、山岸正和

5. KCNQ1 の Pore の Mutation

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科

相澤義房

6. QT 延長症候群の SNP 解析

独立行政法人理化学研究所 ゲノム医科学研究センター

田中敏博

7. 家族性ペースメーカー植込み症例における遺伝的背景の検討

京都大学医学部附属病院 循環器内科

牧山 武、赤尾昌治

8. 難治性不整脈遺伝子変異のデータベース作成

国立循環器病センター 遺伝子検査室

太田直孝、宮本恵宏

15:40～15:50

休憩

15:50～16:30

全体討論（今後の予定、共同研究等について）

(資料 5)

研究成果発表会

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金
ヒトゲノムテラーメード研究推進事業
研究成果発表会

ヒトゲノムテラーメード研究の成果と今後

日 時 平成 21 年 3 月 5 日
会 場 砂防会館 別館 1 階

ヒトゲノムテラーメード 研究の成果と今後

座長 垣添 忠生
国立がんセンター名誉総長

会場 砂防会館 別館1階
シェンバツハ・サポー

日時 **3/5** (木)
平成21年 [13:00~17:00]

▼ 13:00~13:10

ご挨拶

厚生労働省医政局 研究開発振興課

▼ 13:10~13:45

アレー戦略による
ヒト疾患遺伝子の単離研究

横浜市立大学大学院医学研究科
環境分子医科学部門 教授/松本 直通

▼ 13:45~14:20

致死性遺伝性不整脈疾患の
遺伝子診断と臨床応用

国立循環器病センター心臓血管内科
医長/清水 渉

▼ 14:20~14:55

日本人2型糖尿病感受性遺伝子の
同定と糖尿病発症予測

東京大学医学部附属病院 総合研修センター
講師/原 一雄

▼ 14:55~15:10

休 憩

15:10~15:45 ▼

マイクロアレイ技術を用いた
ATLのゲノムワイドな解析による
新規治療標的分子の探索

東京大学大学院新領域創成科学研究科
メディカルゲノム専攻 病態医療科学分野
教授/渡邊 俊樹

15:45~16:20 ▼

パーキンソン病の遺伝子治療
: 実用化が近い

自治医科大学医学部神経内科 教授/中野 今治

16:20~16:55 ▼

心不全に対しβ遮断薬療法を
安全かつ有効に導入するための
統合的ゲノム薬理学的研究

大阪市立大学大学院医学研究科
基礎医科学専攻 分子生体医科学大講座
教授/岩尾 洋

16:55~17:00 ▼

主催者挨拶

ヒューマンサイエンス振興財団



参加無料

定員120名

★申し込み方法:裏面の申し込み用紙に必要事項をご明記の上、ファックスにてお申し込み下さい。また、メールでもお申し込みいただけます(裏面の必要事項をお送りください)。申し込みを受け付けましたら参加証をご送付いたします。当日受付に参加証をご提示下さい。

[申込締切] 平成21年3月3日(火)

[お問い合わせ先] 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 担当者:山下 剛一 電話:03-3663-8641

✉メール: registration@tyo.jhsf.or.jp

※十分にお席をご用意しておりますが、席に限りがございますので、満席の場合にはお申し込みのない方は入場をお断りする場合がございますので、予めご了承下さい。

裏面・申込用紙

主催/財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
東京都中央区日本橋小伝馬町13-4 共同ビル 電話03-3663-8641

ホームページアドレス <http://www.jhsf.or.jp> (セミナー案内掲載)

ヒトゲノムテラーメード 研究の成果と今後

要旨集

日時

3/5
(木)

平成21年 [13:00~17:00]

会場

砂防会館 別館1階
シェンバツハ・サボー



ヒトゲノムテラーメード 研究の成果と今後

要旨集

座長 垣添 忠生
国立がんセンター名誉総長

▼ 13:00~13:10

ご挨拶

厚生労働省医政局 研究開発振興課

▼ 13:10~13:45

アレー戦略によるヒト疾患遺伝子の単離研究

横浜市立大学大学院医学研究科 環境分子医科学部門 教授/松本 直通

▼ 13:45~14:20

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用

国立循環器病センター心臓血管内科 医長/清水 渉

▼ 14:20~14:55

日本人2型糖尿病感受性遺伝子の同定と糖尿病発症予測

東京大学医学部附属病院 総合研修センター 講師/原 一雄

▼ 14:55~15:10

休憩

15:10~15:45 ▼

マイクロアレイ技術を用いたATLのゲノムワイドな解析による
新規治療標的分子の探索

東京大学大学院新領域創成科学研究科

メディカルゲノム専攻 病態医療科学分野 教授/渡邊 俊樹

15:45~16:20 ▼

パーキンソン病の遺伝子治療:実用化が近いか

自治医科大学医学部神経内科 教授/中野 今治

16:20~16:55 ▼

心不全に対し β 遮断薬療法を安全かつ有効に導入するための
統合的ゲノム薬理学的研究

大阪市立大学大学院医学研究科 基礎医科学専攻

分子生体医科学大講座 教授/岩尾 洋

16:55~17:00 ▼

主催者挨拶

ヒューマンサイエンス振興財団

座 長

国立がんセンター
名誉総長
垣添 忠生



1967年東京大学医学部医学科卒業。同年東京大学附属病院で研修し、都立豊島病院、医療法人藤間病院外科に勤務後、1972年東京大学医学部泌尿器科文部教官助手。この頃から膀胱がんの基礎研究に携わり、大学の勤務終了後、夜国立がんセンター研究所に通って研究を続ける。1975年国立がんセンター病院泌尿器科に勤務し、1987年同病院手術部長、第一病棟部長、副院長を経て、1992年1月に病院長、同年7月に中央病院長、2002年4月総長に就任し、2007年4月国立がんセンター名誉総長、財団法人日本対がん協会会長に就任。専門は泌尿器科学だが、膀胱発がん、前立腺発がんについては今も強い関心を持っている。立場上、がんの診断、治療、予防に幅広く関わり、全がんに目配りしている。がん予防、がん検診、緩和医療に対する関心も強い。国立がんセンター田宮賞、高松宮妃癌研究基金学術賞、日本医師会医学賞などを受賞。

主な著書：発がんからみた膀胱がんの臨床(メディカル・ビュー社)、がんと人間(共著 岩波新書)、前立腺がんで死なないために(読売新聞社)、空と水の間に(朝日新聞社)、患者さんと家族のためのがんの最新医療(岩波書店)など

垣添 忠生(かきぞえ ただお)

略 歴:

昭和32年4月
昭和35年3月
昭和36年4月
昭和38年4月
昭和42年5月
昭和42年8月～44年3月
昭和44年4月～46年6月
昭和46年7月～47年6月
昭和47年7月～48年6月
昭和48年7月～49年6月
昭和49年7月～50年6月
昭和50年7月～61年9月
昭和61年10月～62年6月
昭和62年4月～62年5月

昭和62年6月～平成元年3月
平成元年4月～2年3月
平成2年4月～3年12月
平成4年1月～4年6月
平成4年7月～14年3月
平成14年4月～19年3月
平成19年3月～
平成19年4月～

桐朋高校入学
◇ 卒業
東京大学教養学部理科Ⅱ類入学
◇ 医学部医学科入学
◇ 卒業
東京大学附属病院 研修医
都立豊島病院 泌尿器科医員
医療法人藤間病院 外科医員
東京大学医学部泌尿器科 文部教官 助手
東京大学医学部分院 泌尿器科 文部教官 助手
都立駒込病院 泌尿器科医員
国立がんセンター病院 外来部 泌尿器科医員
国立がんセンター病院 病棟部 病棟医長
国立がんセンター病院 外来部 泌尿器科医長
併任
国立がんセンター病院 手術部長
国立がんセンター病院 病棟部長
国立がんセンター病院 副院長
国立がんセンター病院 病院長
国立がんセンター中央病院 病院長
国立がんセンター総長
財団法人 日本対がん協会会長
国立がんセンター名誉総長

受賞歴:

昭和55年 国立がんセンター 田宮賞
「単離膀胱上皮のConcanavalin Aによる凝集性を指標とした膀胱発癌過程の解析」による
昭和60年 高松宮妃癌研究基金 学術賞
「膀胱癌の実験的、臨床的研究」による
平成17年11月 日本医師会 医学賞
「尿路移行上皮がんの多発性がんに関する生物学的解析にもとづく、膀胱全摘術後も尿道から自然排尿可能な手術法の開発」による
平成19年4月17日 文部科学大臣賞科学技術分野
「膀胱全摘術後も尿道から自然排尿が可能な手術法の研究」
平成19年10月5日 日本癌学会 長與又郎賞

教育歴:

昭和47年7月～49年6月 東京大学医学部泌尿器科文部教官助手
60年9月～平成元年3月 東京大学医学部泌尿器科非常勤講師
61年8月～現在 筑波大学医学部大学院非常勤講師
平成元年4月～現在 札幌医科大学泌尿器科非常勤講師

致死性遺伝性不整脈疾患の 遺伝子診断と臨床応用

国立循環器病センター
心臓血管内科 医長
清水 渉



清水 渉(しみず わたる)

現 職:

国立循環器病センター 心臓血管内科 医長(2003年10月から)
大阪大学 臨床医工学融合研究教育センター 招聘教授(2006年4月から)
滋賀医科大学 呼吸循環器内科 非常勤講師(2003年4月から)
東京医科大学 内科学第2講座 客員教授(2005年7月から)
埼玉医科大学 内科学 循環器内科部門 客員教授(2007年4月から)

略 歴:

1985年3月 広島大学医学部医学科 卒業
1985年4月 広島大学医学部付属病院 内科 研修医
1987年5月 国立循環器病センター 心臓血管内科 レジデント
1990年5月 三次中央病院 内科 医員
1991年4月 広島大学医学部 第1内科 大学院(1991年12月 同中退)
1992年1月 国立循環器病センター 心臓血管内科 医員
1996年4月 Research Scientist, 米国、New York州、
Masonic Medical Research Laboratory (Charles Antzelevitch 教授)
1998年7月 国立循環器病センター 心臓血管内科 医員
2001年7月 東京医科大学 内科学第2講座 非常勤講師
2003年4月 滋賀医科大学 呼吸循環器内科 非常勤講師
2003年10月 国立循環器病センター 心臓血管内科 医長
2005年4月 埼玉医科大学 内科学 循環器内科部門 非常勤講師
2005年7月 東京医科大学 内科学第2講座 客員教授
2007年4月 埼玉医科大学 国際医療センター心臓内科 客員教授

研究内容:

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と、臨床へ還元すべく遺伝子情報と臨床病態との関連を研究しています。また、基礎実験で、遺伝性不整脈疾患モデルを作成し、病態解明や有効な治療法の開発をめざしています。

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用

遺伝性不整脈は、心筋の活動電位を形成するイオンチャネル、膜蛋白、あるいは受容体などをコードする遺伝子上の変異により機能障害をきたし、致死性不整脈を発症し、心臓突然死の原因となる疾患である。主にイオンチャネル機能に関する遺伝子上の変異によって発症するため、「イオンチャネル病」とも言われ、先天性QT延長症候群(LQTS)、Brugada症候群などが含まれる¹⁾。

先天性QT延長症候群

1. 遺伝子診断と遺伝子型

先天性LQTSは、循環器疾患の中でも最も遺伝子診断が進んだ疾患であり、現在までに7つの染色体上に12個の遺伝子型が報告されている¹⁾。いずれの遺伝子型でも、心室筋活動電位プラトー相の外向き電流が減少するか、または内向き電流が増加することにより活動電位持続時間が延長し、共通の表現型である心電図上のQT時間延長をきたし、致死性不整脈である多形性心室頻拍(TdP)を発症する¹⁾。遺伝子診断率は50~70%で、遺伝子診断される患者における各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が40%、LQT3が10%と、3つの遺伝子型で90%以上を占める。このため、特に頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3患者では、遺伝子型と表現型(臨床的特徴)の関連が検討され、遺伝子診断によって得られた遺伝情報に基づいて、患者の生活指導や治療がすでに実践されている¹⁾。平成18年度厚生労働科学研究、ヒトゲノムテラーメード研究による日本国内多施設登録により、平成20年12月現在616例の遺伝子型が同定された先天性LQTS患者が登録され、さらに詳細な遺伝子型と表現型の関連を検討中である。

2. 遺伝子型による心事故の誘因と

遺伝子型特異的治療

LQT1、LQT2、LQT3患者では、特異的な心事故(失神発作、蘇生に成功した心停止、突然死)の誘因が報告されている¹⁾。LQT1患者では心事故の多くは運動中に起こり、交感神経刺激に対して最も感受性が強く^{1)、2)}、発作の予防に運動制限とともに β 遮断薬が最も有効である²⁾。LQT2患者では心事故の多くは、情動ストレス(恐怖や驚愕)、目覚まし時計のような音刺激など、急激に交感神経が緊張する状態で起こる¹⁾。運動制限とともに第一選択薬は β 遮断薬であるが、LQT1患者に比べて有効率が低く、他の抗不整脈薬の併用が必要な場合が多い。一方、LQT3患者では、心事故の多くは睡眠中や安静時に多く³⁾、Naチャネル遮断薬が第一選択薬である。生涯心事故発生率はLQT3ではLQT1、LQT2患者に比べて低いが、LQT3患者では致死率が高く、特にLQT3患者ではICDの積極的適応を考慮する必要がある。

3. 各遺伝子型の遺伝子変異部位に基づく

治療の可能性

最近では、遺伝子型にとどまらず、原因遺伝子上の変異部位別の重症度の違いや治療の可能性が示唆されている。LQT1患者では、KCNQ1遺伝子上の膜貫通領域に変異を有する患者はC末端領域に変異を有する患者に比べ、ミスセンス変異の患者はその他の変異の患者に比べ、さらに機能的に dominant negative effect を示す患者はそれ以外の患者に比べて、心事故発生率が高いことが明らかとなった^{4)、5)}。LQT2患者では、KCNH2遺伝子上のpore領域にミスセンス変異を有する患者が最も

心事故発生率が高いが、フレームシフト/ナンセンス変異を有する患者も中等度のリスクがあることが明らかとなった⁶⁾。これらの結果は、遺伝子型にとどまらず、遺伝子変異部位別の治療や患者生活指導の可能性を示唆するものである。

Brugada 症候群

1. 遺伝子診断と臨床応用

Brugada 症候群は、12 誘導心電図の V1 から V2 (V3) 誘導における特徴的な coved 型 ST 上昇と心室細動を主徴とする症候群であり、日本で以前から知られている「ポックリ病」が Brugada 症候群と同様の病態であると考えられている。Brugada 症候群では、ヒト心筋 Na⁺チャネル α サブユニットをコードする SCN5A の変異が 15～30% の患者で同定されるが⁷⁾、2/3 以上の患者で遺伝子変異が同定されていないのが現状である。このため、遺伝子診断は、確定診断には有用であるが、Brugada 症候群患者の予後推定やリスク階層化、あるいは治療方針の決定に有用であるとは言えない⁸⁾。平成 18 年度厚生労働科学研究、ヒトゲノムテラーメード研究による日本国内多施設登録により、平成 20 年 12 月現在 SCN5A 陽性 63 例、SCN5A 陰性 191 例の計 254 例の Brugada 症候群患者が登録され、SCN5A 陽性 Brugada 症候群患者の臨床的特徴を詳細に検討中である。

2. 遺伝子多型と人種差

Brugada 症候群は日本も含めたアジア地域で頻度が高く、何らかの人種特異的な遺伝子多型が関与する可能性が推察されていたが⁹⁾、我々は、Brugada 症候群の原因遺伝子である SCN5A 上

の翻訳領域ではなく転写 (プロモーター) 領域に、日本人 (アジア人) に特有の 6 つ連鎖する遺伝子多型 (ハプロタイプ B) を同定した¹⁰⁾。ハプロタイプ B の転写活性は、多型を有しないハプロタイプ A に比べて、心筋細胞においては約 60% 低下していた。ハプロタイプ B は、Brugada 症候群患者と健常対照者のいずれにおいても、21～24% と同程度の頻度で認めしたが、ハプロタイプ B を有する人は、homozygous (BB)、heterozygous (AB) の順に、多型を有さないハプロタイプ A の homozygous (AA) に比べて、心電図上の脱分極指標である QRS 幅と PR 時間が有意に延長しており¹¹⁾、直接発症に関係するわけではないが、Brugada 症候群が日本人をはじめとするアジア人に頻度が高いことに関与する可能性が示唆された¹²⁾。

参考文献

1. Shimizu W: Circ J 72: 1926-1936, 2008
2. Crotti L, Shimizu W, et al: Circulation 116: 2366-2375, 2007
3. Makita N, Shimizu W, et al: J Clin Invest 118: 2219-2229, 2008
4. Shimizu W, et al: J Am Coll Cardiol 44: 117-125, 2004
5. Moss AJ, Shimizu W, et al: Circulation 115:2481-2489, 2007
6. Shimizu W, et al: Circulation, 2009 (in revision)
7. Shimizu W, et al: Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2, 408-414, 2005
8. Bezzina CR, Shimizu W, et al: Circulation 113: 338-344, 2006

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
ヒトゲノムテラーメード研究推進事業 研究成果発表会
ヒトゲノムテラーメード研究の成果と今後
2009年 3月5日 (木) 東京

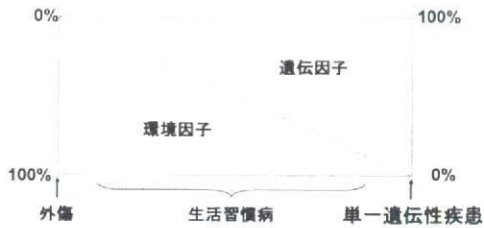
致死性遺伝性不整脈疾患遺伝子診断と臨床応用

国立循環器病センター 心臓血管内科

清水 渉



遺伝因子と環境因子の関与



遺伝性不整脈疾患の原因遺伝子とイオンチャネル機能

先天性QT延長症候群	Romano-Ward	(1995 →)	CLQT 1-12
遺伝子診断率 50~60%	Jervell & Lange-Nielsen	(1997 →)	JLN1, 2
後天性QT延長症候群		(1997 →)	ALQT 1-3
Brugada症候群 (特発性心室細動)		(1998 →)	BrS 1-6
心臓伝導欠損 (CCD, Lenegre症候群)		(1999 →)	PCCD 1
カテコラミン誘発性心室頻拍 (CPVT)		(2001 →)	CPVT1, 2
家族性洞機能不全症候群		(2003 →)	SSS 1, 2
家族性心房細動		(2003 →)	AF 1-5
催不整脈性右室異形成症 (ARVC)		(2004 →)	ARVC 1-5
QT短縮症候群		(2004 →)	SQT 1-5

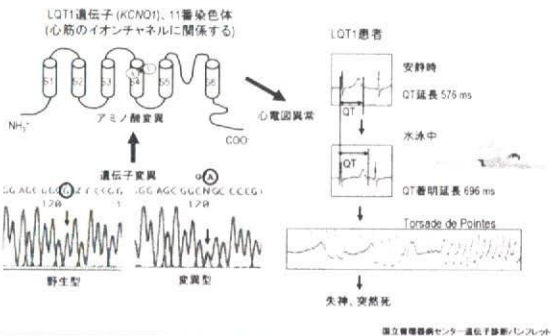
遺伝性不整脈疾患 (家族性突然死症候群)

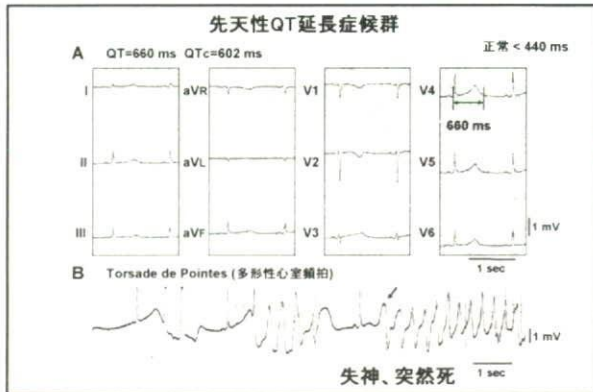
突然死



従来健康で社会に貢献する世代を突然襲う疾患であり、それにより失われる文化経済的損害は多大なものである。

QT延長症候群の遺伝子変異





1993年 先天性QT延長症候群の診断基準

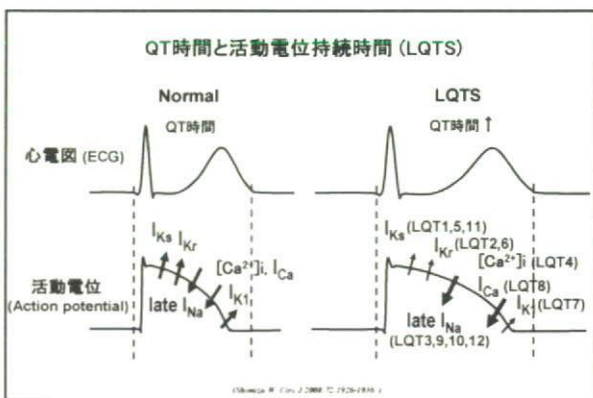
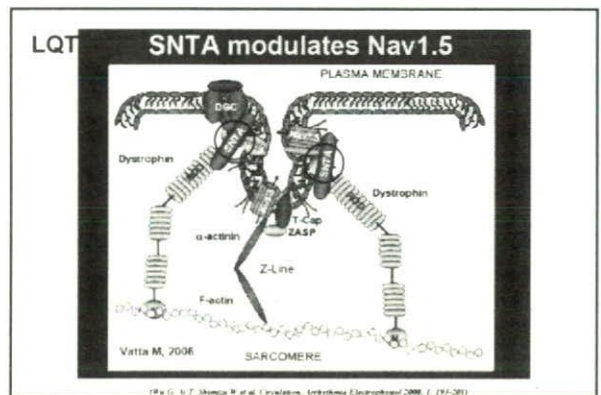
心電図所見	点数
A. QTc	
≥ 480 msec	3
460 - 470 msec	2
450 msec (男性)	1
B. Torsade de Pointes	2
C. 交代性T波 (T wave alternans)	1
D. Notched T波 (3誘導以上)	1
E. 徐脈	0.5
臨床症状	
A. 失神発作	2
ストレスに伴う	1
ストレスに伴わない	1
B. 先天性聾	0.5
家族歴	
A. 診断の確実な先天性QT延長症候群の家族あり	1
B. 30歳未満での突然死の家族あり	0.5

4点以上: 診断確実, 2または3点: 疑い, 1点以下: 可能性が低い

QT延長症候群の原因遺伝子とイオンチャネル機能

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャネル
先天性 (Romano-Ward syndrome)			
LQT1	11 (11p 15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
LQT2	7 (7q 35-36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
LQT3	3 (3p 21-24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
LQT4	4 (4q 25-27)	<i>Ankyrin-B</i>	$[Ca^{2+}]_i$
LQT5	21(21q22.1-q22.2)	<i>KCNE1</i>	I_{Ks}
LQT6	21(21q22.1-q22.2)	<i>KCNE2</i>	I_{Kr}
LQT7	17(17q23)	<i>KCNJ2</i>	I_{K1}
LQT8	12p13.3	<i>CACNA1C</i>	I_{Ca-L}
LQT9	3 (3p25)	<i>CAV3</i>	I_{Na}
LQT10	11q23.3	<i>SCN4B</i>	I_{Na}
LQT11	7 (7q21-q22)	<i>AKAP-9</i>	I_{Ks}
LQT12	20 (20q11.2)	<i>SNTA1</i>	I_{Na}
先天性 (Jervell & Lange-Nielsen syndrome)			
JLN1		<i>KCNQ1</i> (homozygous)	I_{Ks}
JLN2		<i>KCNE1</i> (homozygous)	I_{Ks}

90 %



遺伝子型と表現型の関連 (Genotype-Phenotype Correlation)

↓

患者、家族の生活指導、治療に還元 (テーラーメイド医療の実現)

平成18-20年度厚生労働科学研究費補助金
(創薬基盤推進研究事業)
致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用

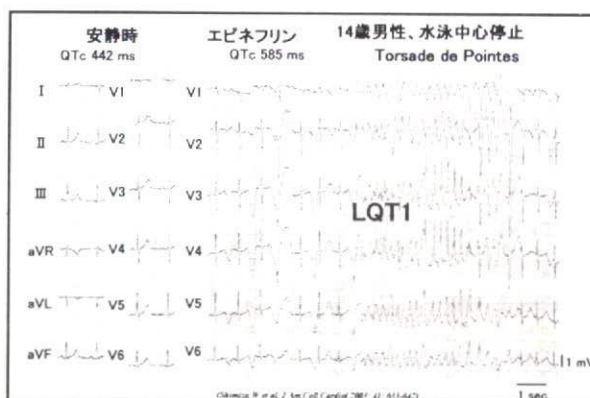
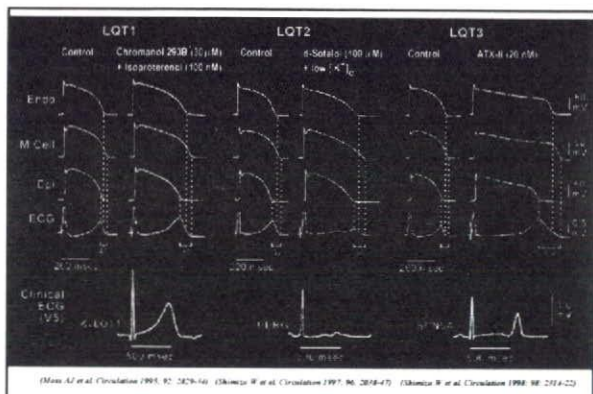
主任研究者 国立循環器病センター 医長 清水 渉
分担研究者 滋賀医科大学 教授 堀江 聡
慶應義塾大学 教授 小川 聡
新潟大学大学院 教授 相澤義房
岡山大学大学院 教授 大江 透 (草野研吾)
金沢大学大学院 教授 山岸正和
北海道大学大学院 准教授 藤田直昌
独立行政法人理化学研究所 田中敏博
京都大学大学院 助教 赤尾昌治
国立循環器病センター 医長 宮本恵宏

研究体制 (厚生労働科学研究班)

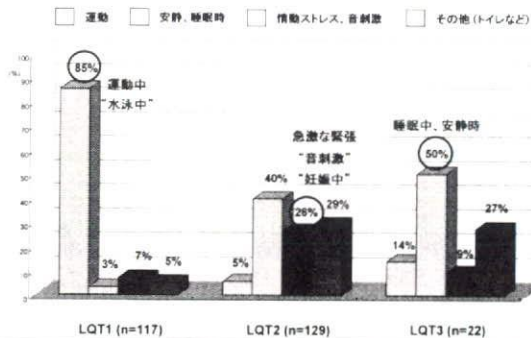
- (1) 先天性QT延長症候群 (2008/12/16現在)
616例登録
LQT1 280例、LQT2 244例、LQT3 65例、
LQT4 1例、LQT5 3例、LQT7 22例、
LQT8 1例
- (2) Brugada症候群 (2008/12/16現在)
254例登録
SCN5A陽性 63例、SCN5A陰性 191例

遺伝情報と臨床情報のデータベース作成による
遺伝情報に基づく患者管理と治療法の開発
清水、堀江、小川、相澤、大江、田中、宮本

的研究

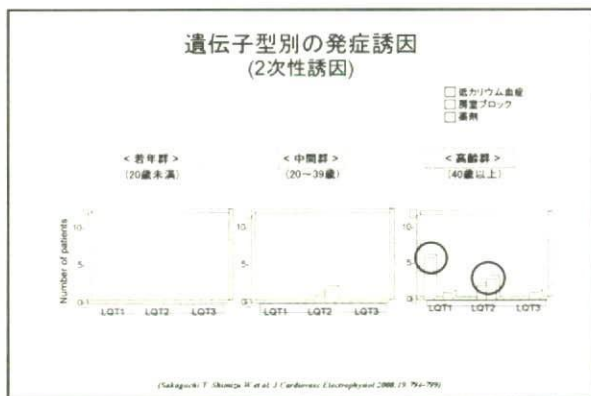
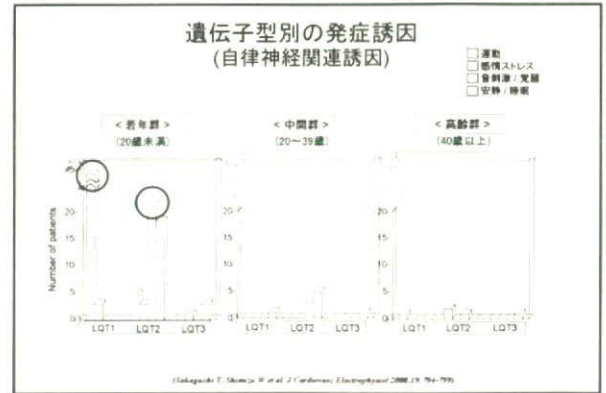
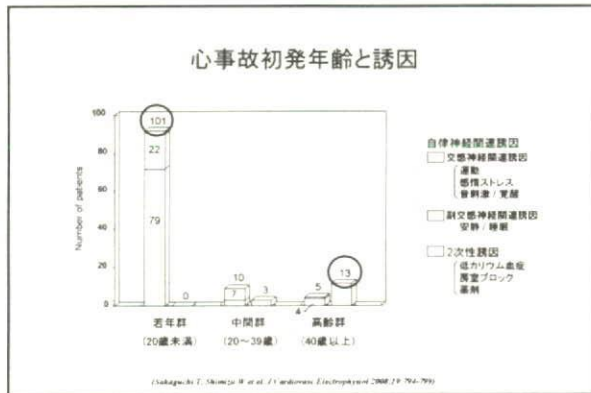


遺伝子型別の心事故の誘因 (発端者)
- 平成18-20年度厚生労働科学研究班 ~2008-



QT延長症候群の分類

- ◆先天性QT延長症候群
 - 遺伝性QT延長症候群
 - Romano-Ward症候群 (常染色体優性遺伝)
 - Jervell-Lange-Nielsen症候群 (常染色体劣性遺伝) 先天性聾を伴う
 - 特発性QT延長症候群
- ◆二次性QT延長症候群
 - 薬物誘発性
 - 抗不整脈薬 (I類薬 (キニジン、プロカイナミド、ジブテリドなど)、III類薬 (アミオダロン、ソタロール、ドフェカラン)、IV類薬 (フェニチン、フルプロピル、三環系抗うつ薬)
 - 抗生物質 (抗ウィルス薬、エリスロマイシン、アマタジン)
 - 抗真菌薬 (1,2,3-azoles、イミダゾール系)
 - 消化管運動促進薬 (シザプリド)
 - 抗アレルギー薬 (ナルフェタジン)
 - 高齢患者治療薬 (プロピフェロール)
 - 腎臓リン中毒
 - 電解質異常
 - 低K⁺血症、低Mg²⁺血症、低Ca²⁺血症
 - 病態性不整脈
 - 房室ブロック、房不全症候群
 - 各種心疾患
 - 心臓腫瘍、急性心筋炎、重症心不全、心臓癌
 - 中枢神経疾患
 - クモ膜下出血、脳梗塞、脳出血、脳外科手術
 - 代謝異常
 - 甲状腺機能低下症、糖尿病、神経性食慾不振

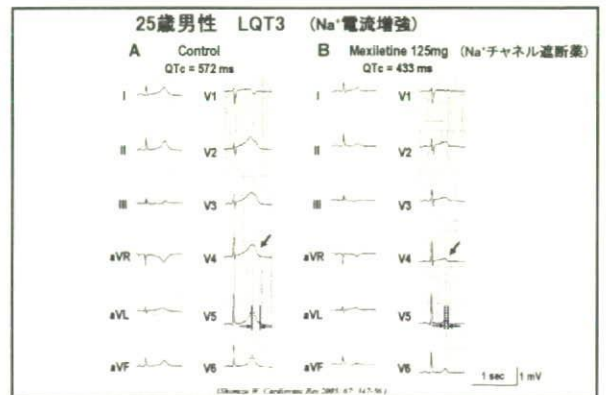


遺伝子型別の患者指導

	LQT1 (LQT5)	LQT2 (LQT6)	LQT3
頻度	40%	40%	10%
交感神経刺激に対する反応	++++	+++	-
運動制限 (20歳未満)	++++	+++	-
特異的誘因	競泳、潜水、マラソン (特に思春期前の男子)	音刺激、妊娠前後	
二次性誘因 (40歳以上)	低カリウム血症	薬剤、房室ブロック	

(Shimizu W et al. Circulation 2001;103:89-93) (Shimizu W et al. Circulation 1998;98:2114-22)
 (Shimizu W et al. J Am Coll Cardiol 2000;35:79-86) (Kawaguchi A, et al. Heart Rhythm 2004;1:60-64)
 (Shimizu W. Circulation Res 2007;101:117-36) (Shimizu W. Circ J 2008;72:1826-1834)
 (Sakaguchi T, Shimizu W et al. J Cardiac Electrophysiol 2008;19:794-799)

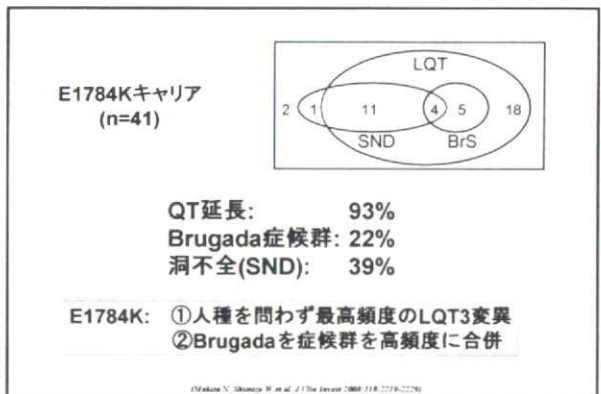
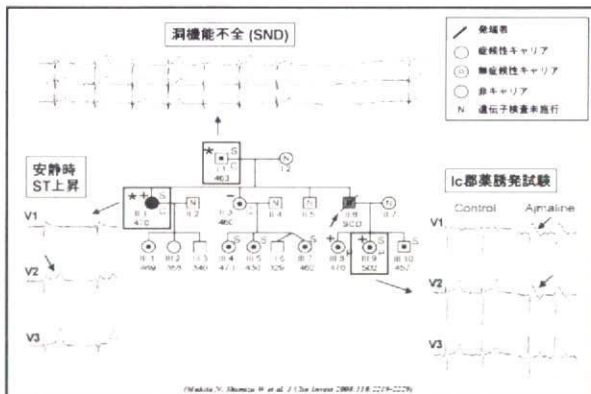
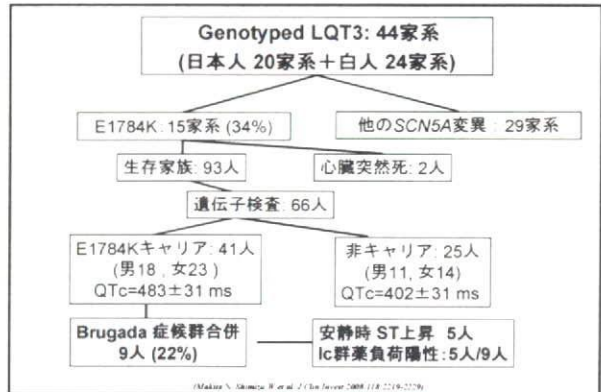
遺伝子型特異的治療



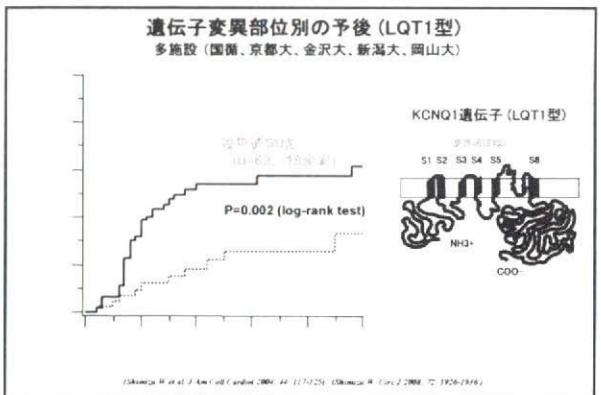
遺伝子型別の臨床的特徴と特異的治療

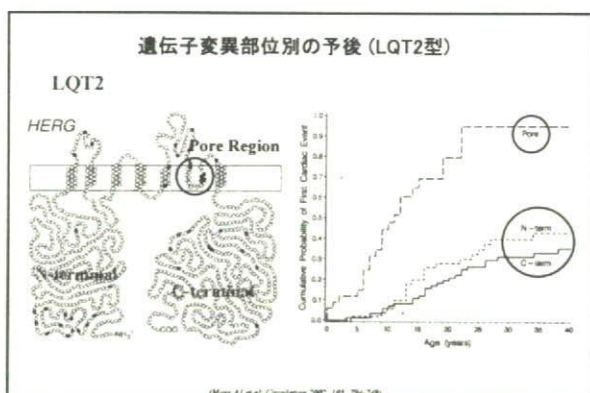
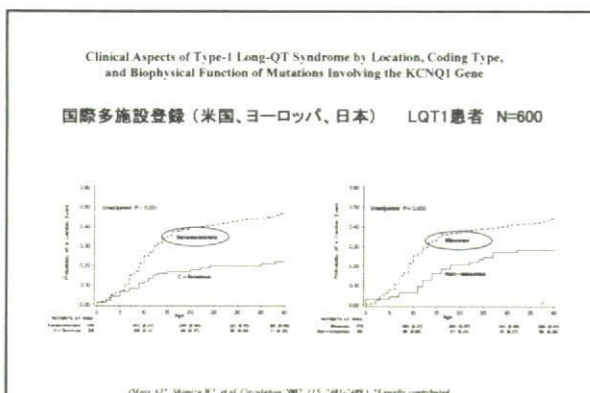
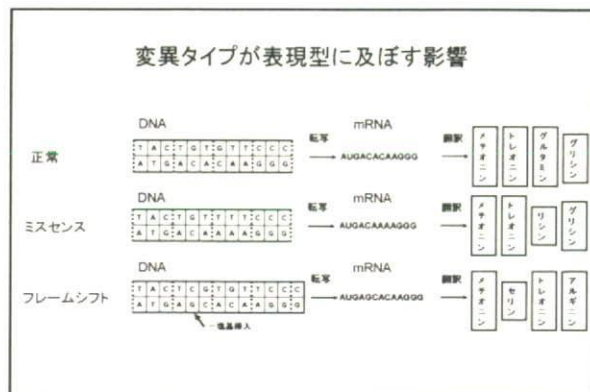
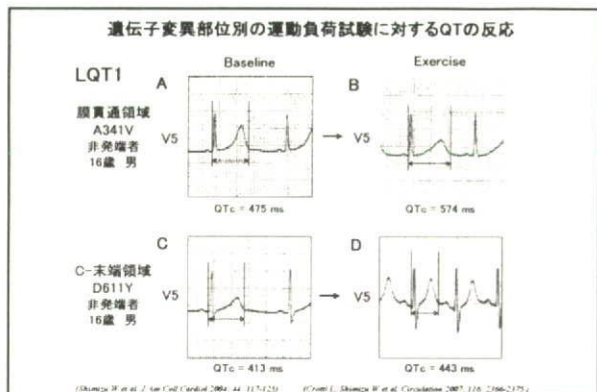
	LQT1	LQT2	LQT3
頻度	40%	40%	10%
T波形態	Broad T	Low amplitude & Notched T	Late-appearing T
TdPの誘因 (臨床)	運動中、直後 (水泳中)	急激な緊張 (目覚し時計)	安静時、睡眠中
β遮断薬 (有効率)	++++ (81%)	+++ (59%)	- (50%)
Na ⁺ チャネル遮断薬 (メキシレチン)	+++	+++	++++
ペースメーカー	++	+++	++++

(Okumura K et al. Circulation 2009;120:106-112) (Okumura K et al. J Am Coll Cardiol 2007;49:1884-891) (Okumura K et al. J Am Coll Cardiol 2001;37:1314-20) (Okumura K et al. J Am Coll Cardiol 2004;44:1173-78) (Okumura K. Cardiac Res 2005;61:147-56) (Okumura K. Clin J Geriatr 2008;72:1926-1936)



遺伝子変異部位別の重症度評価





先天性QT延長症候群 まとめ

- (1) 遺伝子診断率の向上(50 - 70%)により、遺伝子型と表現型の関連の検討がさらに可能となってきた。
- (2) 遺伝子型特異的な生活指導、治療が実践されつつある。
- (3) LQT1およびLQT2患者では、原因遺伝子(*KCNQ1*, *KCNH2*)の変異(mutation)部位別の重症度の違いを認め、今後変異部位別治療の可能性も示唆される。

謝辞

平成18-20年度 厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノムテラーメード研究推進事業

国立循環器病センター 心臓血管内科
野田 崇、岡村英夫、山田優子、星見和浩、須山和弘、栗田隆志、相原直彦、鎌倉史郎

国立循環器病センター 遺伝子検査室
宮本嘉宏、西政康直、山本律子、太田直孝、柴田孝子、山下菜津子

Collaboration

堀江 悠、伊藤英樹、坂口知子 (滋賀医科大学)、赤尾昌治、牧山 武、竹中等重、大野聖子 (京都大学)、村田光賢、小川 聡 (東北義塾大学)、藤田直也 (北海道大学)、中村一文、早野研吾、大江 透 (岡山大学)、小村 栞、巖塚 隆、保坂幸男、相澤義男 (新潟大学)、尾崎浩一、田中敏博 (理化学研究所)、林 研至、山岸正和 (金沢大学)

International Collaboration

Arthur A. Wilde (Netherlands), Connie R. Bezzina (Netherlands), Silvia G. Priori, Peter J. Schwartz (Italy), Jeffrey A. Towbin (USA), Arthur J. Moss (USA), Pedro Brugada (Belgium), Al. George (USA), Dan M. Roden (USA), Mickael J. Ackerman (USA), Craig T. January (USA), Charles Antzelevitch (USA)