

201024106A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

先天性QT延長症候群の遺伝的背景に基づく 治療指針の検討

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔
(滋賀医科大学)

平成23(2011)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

先天性QT延長症候群の遺伝的背景に基づく 治療指針の検討

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔
(滋賀医科大学)

平成23(2011)年3月

目 次

I. 総括研究報告

先天性QT延長症候群の遺伝的背景に基づく治療指針の検討

堀江 稔…… 1

II. 分担研究報告

1. 先天性QT延長症候群の発症年齢と予後についての研究

清水 渉……11

2. QT延長症候群の遺伝的背景～先天性と後天性の比較検討

伊藤 英樹……15

3. 遺伝性不整脈疾患におけるTCAP遺伝子異常の解析

牧山 武……19

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………23

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………29

I . 総括研究報告

先天性QT延長症候群の遺伝的背景に基づく治療指針の検討

研究代表者 堀江 稔 滋賀医科大学 医学部 内科学講座 循環器内科 教授

研究要旨：日本における先天性QT延長症候群の遺伝子異常の実態を明らかにするため、我が国で中心的に本症候群の遺伝子診断を行っている3施設が共同でデータベースを作成し、その遺伝型—表現型の精査をおこなった。また、従来、2次的と考えられていた薬物誘発性QT延長症候群の患者についても遺伝的背景を検討した。これらの知見に基づく治療方針の検討を行った。

研究分担者：

清水 渉

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長

伊藤 英樹

滋賀医科大学 医学部 循環器内科 助教

牧山 武

京都大学大学院医学研究科循環器内科学 助教

A. 研究目的

先天性QT延長症候群は3,000人から5,000人に一人の頻度で発見される難治性疾患である。その病態は、最近10年余りの間に急速に解明された。すなわち心筋再分極の異常から心電図QT間隔の延長をきたし特異な心室細動 (torsade de pointes) による失神さらには突然死を引き起こす。そのほとんどは40歳までの若年者に発症する。心筋の興奮性を決定するイオンチャネルやその調節蛋白などをコードする遺伝子の異常により機能異常を有するチャネル蛋白が合成され、ために心筋細胞の電氣的活動が障害され心電図異常や心室性不整脈さらに心臓突然死を起こす。これらの疾患の責任遺伝子変異は生まれ持って両親から受け継がれるために幼少時より心電図異常を認め若年で発症することが多い。先天性QT延長症候群の原因として、現在までに13個の責任遺伝子が同定されている。臨床的には、常染色体優性遺伝形式をとるRomano-Ward症候群と常染色体劣性遺伝形式を示すJervell and Lange-Nielsen症候群に分類されるが後者は聾啞を伴い稀であり、多くは心臓異常だけのRomano-Ward症候群である。一般的には1個の遺伝子変異が原因で発症するが、2個以上の遺伝子変異を有

する症例も報告されている。

本研究課題では、本邦において当該分野での遺伝子解析を広く行っている国立循環器病センターおよび京都大学と連携して、先天性QT延長症候群の遺伝的背景とそれに基づく治療指針を明らかにするため、我々が1996年から始めている本症候群患者からのゲノム集積をさらに進める。また、申請者自身が参加した平成18-20年度の厚生労働科学研究「致死性遺伝子不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用(18050101)」は、臨床調査研究として全国登録を行ってきたが、これと蜜に連携し発見できた遺伝的知見についても、完全に匿名化したのち、ホームページを介して、広く公開する。

先の厚生労働科学研究「致死性遺伝子不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用(18050101)」を踏まえ、われわれが遺伝子診断のできた先天性QT延長症候群データコホートにおいて、その遺伝子異常の分布解析・機能解析を通して、その遺伝的に決定される重症度を決定し、ひいてはテーラメイド医療への提言をすることを目的としている。

さらに、研究申請者の堀江が中心となって厚生労働省・重篤副作用疾患別対応マニュアル『心室頻拍』をまとめたが (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1k.html>)、近年、薬物によるQT延長さらに心室頻拍・細動が注目を集めている。登録症例約600例のうち、約120例の薬物性などによる2次性QT延長症候群が含まれるが、その群での解析では、2次的な要因で発症する例でも比較的遺伝子変異率が高く(24%)、その変異部位に違いがみられることがわかった。従って変異蛋白の特性も先天性のものとは異なることが予想された。

B. 研究方法

平成22年度は(1)日本における先天性QT延長症候群の遺伝的背景を明らかにすること、(2)見出された遺伝子変異の機能解析を行い、その病態生理を明らかにすること、(3)いわゆる2次性QT延長症候群における遺伝的背景を明らかにすること、そして(4)先行する登録研究を引き継ぐ形で蓄積してきた臨床データベースとそれを裏付ける基礎研究を、臨床管理において役立てることを目標として研究を遂行した。従来、基礎的な実験で、遺伝子変異による機能異常の“有無”を検討することができても、その“程度”を変異ごとに比較検討することは大変、困難であった。しかし我々が蓄積しつつあるデータベースを活用することにより、個々の症例の重症度を明らかにして、研究結果を直接治療に利用することが可能である。致死性不整脈疾患のテーラメイド医療にも貢献できる。

対象とする遺伝子は現在までに報告されている責任遺伝子だけではなく、疾患に関与すると想定されるものも候補として検索する。変異が同定された場合、遺伝子型—臨床型の病態理解をより深めるために家族の解析を行うとともに、分子生物学あるいは電気生理学的の手法を用いて分子病態の解明を行う。すでに、集積している600例に加えて、この一年間に、150例の新規診断症例を検討に加えた。

各方法について：

1) 遺伝子変異の同定

遺伝子検索に関するインフォームド・コンセントを書面で得た後に、約10mlの末梢血を採取し遠心分離にかけ、白血球から遺伝子を採取する。これらの遺伝子に対し目的とする部位の遺伝子増幅(PCR)をかけ、コントロールと共にスクリーニングにかける。スクリーニングにはWAVE解析装置(Transgenomic社)を利用した変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC法)を用いる。さらに異常バンドが認められた場合、遺伝子異常同定法(direct sequence法)を用いて、異常塩基の同定を行いアミノ酸の変化を確認する。家族の協力が得られる場合は家族の遺伝子変異の有無も検討し、臨床病態との関係を検討する。本年度参加の3施設すべてで行った。

2) 遺伝子変異を有するcDNAの作成

遺伝子変異から作られる蛋白の機能変化を確認するためにcDNAに同じ変異を組み込み、機能解析を行う。心筋イオン・チャネルに関するcDNAはヒト由来のものを有している。制限酵素、大腸菌など分子生物学的な手法を用いて変異を組み込む。

3) 哺乳類培養細胞をもちいた電気生理学的検討

チャネル電流解析にはCHO細胞、HEK細胞等哺乳類由来の細胞を使用する。Lipofectamineを使用し、目的とする蛋白をコードする遺伝子をインサートとして含むベクターをtransfectionさせる。数日後にGFP、CD8など遺伝子発現細胞を同定し電流解析を行う。場合によっては薬剤の感受性など電流動態に関与すると思われる因子の影響を検討する。(2)–(3)の研究は主として滋賀医科大学と京都大学において行った。

4) コンピューターシミュレーションによる活動電位波形の再構築

ヒトを含む哺乳類心筋細胞から得られたチャネル動態を数値化した心筋細胞モデルを利用して、我々が電気生理学的実験から得た変異チャネルの特性に合わせてパラメータを変更することにより、心筋活動電位の変化をみる。これらの変化をみることで変異チャネルの重症度を知ることが可能である。さらに心筋イオンチャネルの解析だけではなく、イオンチャネルの機能に重要な役割を果たす膜裏打ち蛋白の遺伝子変異等、新たな遺伝子候補も検討した。この研究方法は、(3)の実験で得られたデータを元に活動電位を再構築し、予想されるQT延長の程度を調べるのに有用であった。滋賀医科大学にて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施する。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得ている(下記参照ください)。

本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽

出する。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報をすべて取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行う。

また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要があることがある。その場合にでも十分な説明と同意を得、必要な場合には遺伝子カウンセリングを行う。

倫理委員会での承認状況：

滋賀医科大学：

家族性不整脈症候群における遺伝子解析（H21年9月29日更新）承認番号：21-50

国立循環器病センター：

遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析と日本国内多施設登録（H21年10月2日更新）承認番号：M21-31

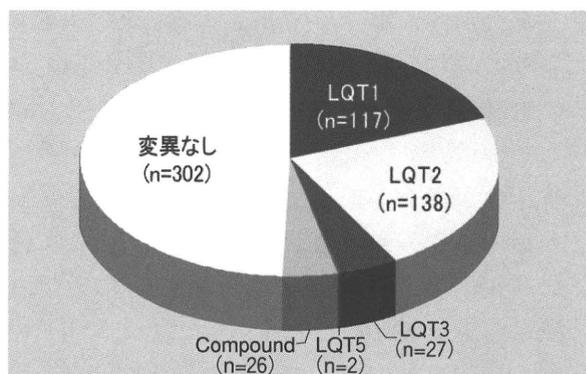
京都大学：

家族性不整脈症候群における遺伝子診断（H18年11月15日更新）承認番号：G194

C. 研究結果

われわれが集積できた613例の先天性QT延長症候群の発端者のゲノムDNAにおいて、遺伝子解析にて責任遺伝子変異が同定できたのは310例であり、その家族での変異キャリアーの293例を加えて、合計603例を対象に検討をおこなった。さらに、先天性QT延長症候群タイプ2（以下LQT2）の遺伝子型情報と臨床像を比較検討し、徐脈が予後を決定する重要な因子であることを報告した。そのほか、これらのデータをまとめて本年度はいくつかの論文を発表した（F.研究発表の欄を参照ください）。

(1) 上記の603例の責任遺伝子変異が同定できたケースで、単変異のみの保有は568症例、2つの変異を保有していたのは35症例であった。また、発端者レベルでは、単変異保有例は284名であり、その内訳はLQT1が117名、LQT2が138名、LQT3が27名、LQT5が2名、2変異保有例が26名であった（下図）。

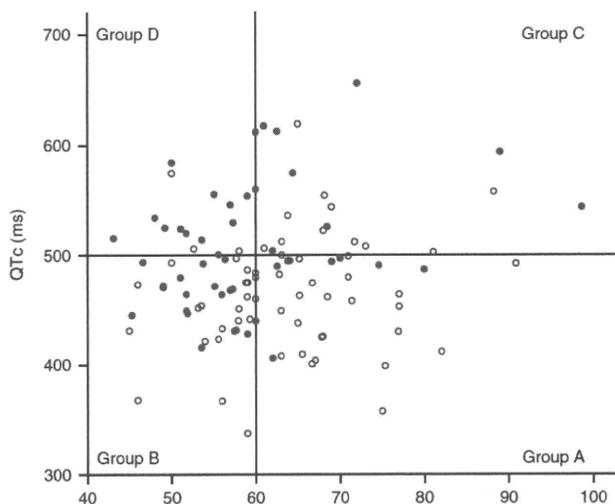


臨床像の検討は家族のキャリアーも含め603例で検討した。症状の有無、発症時の年齢、心電図パラメータとしてはQT、QTc、RR時間などを検討した。単変異群と2変異群に分けて比較すると、2変異保有例では、よりQTc時間が延長しており、発症率も高く、その発症年齢は若年であった。（遮断薬の内服率は2変異症例で有意に高率であった。興味深いことに、2変異症例の家族に限定して検討すると、その家族キャリアーは、単変異保有者であり、その臨床像は有意に軽く、したがって個々の遺伝子異常の機能障害は軽度であることが推察された。すなわち、常染色体劣性遺伝を示すJervell and Lange-Nielsen症候群の場合と同様のことが、2変異症例のいる家系では言えることがわかった。また、以上のことから、複数変異症例を有するQT延長症候群の臨床像は単変異症例より重篤であることが示された。

Itoh H et al. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotypes: A Japanese Multicenter Study. *Heart Rhythm* 7; 1411-1418, 2010.

(2) LQT2は、先天性QT延長症候群のなかでも、本邦に多いことが先の研究でも明らかになったが、遺伝的には心筋のカリウムチャネルのうち、遅延整流Kチャネル (IKr) をコードするKCNH2遺伝子に変異があるために、再分極が障害され発症する。このKCNH2がコードしているHerg蛋白はペースメーカー細胞にも多く発現しており、たとえばHergの阻害剤により、多くの生物で徐脈を来することが知られている。LQT2は、まさしく、このHerg蛋白のLoss-of-functionを来す変異により発症するので、Herg蛋白機能の障害レベ

ルが心拍数に影響しうるとの仮説を踏まえて、われわれはLQT2と遺伝子診断できた15才以上の110例において、検討した。15才以上を対象としたのは、小児では一般に安静時の心拍数（以下HR）が高く、また今後発症する可能性が高いためである。うち発端者は45名であった。種々の臨床情報とLQT2における発症との相関を単変量解析で調べたところ、(1)女性、(2)QTc>500ms、(3)HR<60bpm、(4)チャネル孔部分の変異の4項目に有意性があった（P<0.05）。しかし、多変量解析では、前3者のみが有意差を持って残った。そこで、HRとQTcを指標として、110名のLQT2症例を4群にわけて検討したところ、QTc時間の長短にかかわらず、安静時HR<60bpmの群では有意に症状の出現が高く、予後の悪いことが判明した。これらの症例ではβブロッカー治療の導入率も高かった（下図で縦軸はQTc時間、横軸はHRであり、黒点は有症候例、白点は無症候例を示す。全体で110例。HR<60bpm以下のBおよびD群で発症率が高いことがわかる。）



Nagaoka I, et al. Heart rate-dependent variability of cardiac events in type 2 congenital long-QT syndrome. *Europace* 12; 1623-1629, 2010.

(3) LQT7は、Andersen症候群と呼ばれ、先天性QT延長症候群のなかでも、骨格異常や周期性四肢麻痺を伴う特異な疾患であり、内向き整流Kチャネル(Kir2.1)をコードするKCNJ2遺伝子の変異により発症する。われわれは、LQT7を疑う男児例で、KCNJ2のC末端のS369X変異を発見した。この症例は臨床的に軽症であったが、S369Xは、C末が欠損する変異で、チャネル蛋白が

合成さるEndoplasmic Reticulum (ER)からゴルジ体に細胞内輸送されるために必要なER export signal (C末端のFCYENEシーケンス)が、丁度消失してしまう変異であることから、病像とこの遺伝型との関連を電気生理学や細胞内イメージング法を用いて検討した。GFP遺伝子をKir2.1蛋白のC末端に発現させるように合成して、その細胞内トランスポートを調べたところ、S369X変異蛋白は、ER内にとどまることが分かった。ところが正常株のKir2.1が共発現すると、変異蛋白は一部細胞膜に運ばれ、チャネルとして正常に機能することが示された。いわば、多くの病気を起こす変異で観察されるdominant negative suppression effectsの逆の現象がおこっていることが判明した。

Doi T et al. Missense mutation, S369X, causes a loss of the ER export motif and limited form of Andersen-Tawil syndrome. *Circulation Cardiovascular Genetics* (in press)

D. 考察

われわれの研究を通して難治性疾患である先天性QT延長症候群の日本での現状と病態の解明が進められた。欧米を中心とした海外の研究者の研究成果と比較しても遜色のないものであると考える。

E. 結論

平成22年度の当初目標（本報告書2頁）として掲げた4つの研究は順調に遂行できた。

F. 健康危険情報

QT延長症候群の遺伝子診断に基づく治療選択では、複数変異症例を有するQT延長症候群の症例では単変異症例よりきめ細かい治療が必要であるので、ひとつの変異を発見したから検査をやめるのではなく、すくなくともLQT1,2,3については、網羅的に検索することにより、正しい診断を行い、治療に役立てることが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, Shizuta S, Hattori T,

- Hancox JC, Matsuura H, **Horie M**. Novel KCNE5 variants are associated with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation - Arrhythmia and Electrophysiology* (in press)
2. Doi T, Makiyama T, Haruna Y, Tsuji K, Ohno S, Kato M, Akao M, Takahashi Y, Kimura T, **Horie M**. A novel KCNJ2 missense mutation, S369X, causes a loss of the ER export motif and limited form of Andersen-Tawil syndrome. *Circulation Cardiovascular Genetics* (in press)
 3. Shimizu W, **Horie M**: Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res* (in press)
 4. Miyamoto A, Hayashi H, Ito M, **Horie M**: Remission of abnormal conduction and repolarization in the right ventricle after chemotherapy in patients with anterior mediastinal tumor. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 22: 350, 2011.
 5. Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, **Horie M**. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circulation Journal* 75: 844-851, 2011.
 6. Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miki J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, **Horie M**, Shirayoshi Y, Hiraoka M, Hisatome I. Reciprocal control of HERG stability by Hsp70 and Hsc70 with implication for Restoration of LQT2 Mutant Stability. *Circ Res* 108: 458-468, 2011.
 7. Oka Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Akashi M, Kawamura M, Matsuura H, **Horie M**: Atrioventricular block-induced *Torsades de Pointes* with clinical and molecular backgrounds similar to congenital Long QT syndrome. *Circ J*. 74: 2562-2571, 2010.
 8. Ozeki Y, Fujii K, Kuromoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Narita M, Ishida N, Saito O, **Horie M**, Kunugi H: QTc prolongation and antipsychotic medication in 1017 patients with schizophrenia. *Progress in Neuro - Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 34: 401-405, 2010.
 9. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, **Horie M**: KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 7: 199-205, 2010.
 10. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Miura M, Ogawa K, Suzuki H, Yamagishi H, Ikoma M, Suda K, Takagi J, Sato J, Shimizu H, Saiki H, Hoshiai M, Ichida F, Takeda S, Takigiku K, Inamura N, Kajino H, Murakami T, Shimizu W, **Horie M**: Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3: 10-17, 2010.
 11. Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Murakami Y, **Horie M**: P-wave and the development of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 7: 289-294, 2010.
 12. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, **Horie M**, Aizawa Y, Shimizu W: High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 7: 647-652, 2010.
 13. Toyoda F, Ding WG, Zankov DP, Omatsukanbe M, Isono T, **Horie M**, Matsuura H: Characterization of the rapidly activating delayed rectifier potassium current, I_{Kr} , in

- HL-1 mouse atrial myocytes. *Journal of Membrane Biology* 235; 73-87, 2010.
14. Yasuda S, Hiramatsu S, Odashiro K, Maruyama T, Tsuji K, **Horie M**: A family of hereditary long QT syndrome caused by Q738X HERG mutation. *Int J Cardiol.* 144; 69-72, 2010.
 15. Yamamura K, Muneuchi J, Uike K, Ikeda K, Inoue H, Takahata Y, Shiokawa Y, Yoshikane Y, Makiyama T, **Horie M**, Hara T. A novel SCN5A mutation associated with the linker between III and IV domains of Na(v)1.5 in a neonate with fatal long QT syndrome. *Int J Cardiol.* 145; 61-64, 2010.
 16. **Horie M**: Bi-directional ventricular tachycardia revised. *Journal of Arrhythmia* 26; 3-4, 2010.
 17. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, **Horie M**: Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotypes: A Japanese Multicenter Study. *Heart Rhythm* 7; 1411-1418, 2010.
 18. Nagaoka I, Shimizu W, Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S, Makiyama T, Yamagata K, Makimoto H, Miyamoto Y, Kamakura S, **Horie M**: Heart rate-dependent variability of cardiac events in type 2 congenital long-QT syndrome. *Europace* 12; 1623-1629, 2010.
 19. Makiyama T, Shizuta S, Akao M, Kimura T, **Horie M**. Genetic background of arrhythmic disorders: Genetic background of familial arrhythmic disorders. *JPN. J. Electrocardiol.* 2010; 30; 200-208.
 20. Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: Prevalence and QT interval of early repolarization in a hospital-based population. *Journal of Arrhythmia* 26; 127-133, 2010.
 21. 伊藤英樹、**堀江 稔**: 遺伝子異常と不整脈。 *臨床と研究* 87; 98-101, 2010.
 22. 伊藤英樹、**堀江 稔**: QTが長ければQT延長症候群か? *medicina* 47; 66-68, 2010.
 23. **堀江 稔**: 日本人の心房細動における治療戦略の最新状況。 *Trans BEAT* 7; 12-14, 2010.
 24. **堀江 稔**: デスモゾーム病としての不整脈源性右室心筋症—デスモゾーム分子遺伝子異常。 *医学のあゆみ* 232; 588-592, 2010.
 25. 伊藤英樹、清水 渉、林 研至、山形研一郎、坂口知子、大野聖子、牧山 武、赤尾昌治、藍 智彦、野田 崇、宮崎 文、宮本恵宏、山岸正和、鎌倉史郎、**堀江 稔**: 先天性QT延長症候群の遺伝子診断—複数異変症例の検討— *心電図* 30; 195-199, 2010.
 26. 牧山 武、静田 聡、赤尾昌治、木村 剛、**堀江 稔**: 家族性ペースメーカー植え込み症例における遺伝的背景の検討—心臓Na⁺チャネル病、Lamin A/C遺伝子関連心筋症— *心電図* 30; 200-208, 2010.
 27. 佐野 幹、渡邊英一、牧山 武、内山達司、祖父江嘉洋、奥田健太郎、山本真由美、**堀江 稔**、尾崎行男: ペースメーカー植え込み同胞例に認められたあらたなLamin A/C変異A novel lamin A/C gene mutation in siblings treated with cardiac pacemaker. *心電図* 31; 18-24, 2011.
 28. **堀江 稔**: 高血圧と不整脈: 高血圧の治療によって不整脈発症の予防は可能か? *Life Style Medicine* 4; 322-326, 2010.
 29. **堀江 稔**: 遺伝性不整脈の診断と治療におけるiPS細胞利用の可能性。 *最新医学* 139-145, 2010.
 30. **堀江 稔**: QT短縮症候群。 *医学のあゆみ* 234; 719-722, 2010.
 31. **堀江 稔**: 遺伝性不整脈の診断と治療。 *臨床医のための循環器診療* 13 13; 29-32, 2010.
- ## 2. 学会発表
1. Makiyama T, Ohno S, Wu J, Kimura T, Horie M: Inherited Ventricular Arrhythmic Disorders in Asia: What's New and What's Different from US and Europe? *Heart Rhythm 2010 Scientific Sessions (2010.05.12-15, Denver, U.S.A)*
 2. Miyamoto A, Hayashi H, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: P

- pulmonale and atrial fibrillation. *ISHR2010 (2010.05.13-16, Kyoto)*
3. Yoshino T, Hayashi H, Nakae I, Miyamoto A, Ishida K, Matsumoto T, **Horie M**: Adenosine attenuates the appearance of myocardial ischemia-induced J wave. *ISHR 2010 (2010.05. 13-16, Kyoto)*
 4. Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: J wave and intrathoracic tumor. *ISHR2010 (2010.05.13-16, Kyoto)*
 5. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Makiyama T, Miyamoto Y, Yamagishi Y, Kamakura S, **Horie M**: Long QT syndrome with compound mutation is associated with a severer phenotype: a Japanese multicenter study. *ESC Congress 2010 (2010.08.27- 09.01, Stockholm, Sweden)*
 6. **Horie M**: Electrical cardiomyopathy: ion channel diseases. *CJCF2010 (2010. 10.15-16 Beijing, China)*
 7. Nakazawa Y, Ashihara T, Miyamoto A, Ozawa T, Itoh H, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: Influence of pulmonary vein isolation on heart rate : A clinical study using event-ECG monitors. *APHRS 2010/ APAFS2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)*
 8. Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, Ozawa T, Itoh H, Ito M, **Horie M**: Roles of fibroblasts in the mechanisms of complex fractionated atrial electrograms and catheter ablation during chronic atrial fibrillation. *APHRS2010/ APAFS 2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)*
 9. **Horie M**: Genetic background of Japanese patients with long QT syndrome. *APHRS2010/APAFS2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)*
 10. Itoh H, Oka Y, Ding WG, Sakaguchi T, Kimura H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Wu J, Ohno S, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, **Horie M**: Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis inacquired long QT syndrome with distinct arrhythmic triggers. *AHA Scientific Sessions 2010. (2010.11.14-17 Chicago Illinois U.S.A.)*
 11. Kimura H, Itoh H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Oka Y, Kawamura M, Nishio Y, Sakaguchi T, Makiyama T, Ito M, **Horie M**: Carvedilol, an α 1- and Non-selective β -adrenoceptor blocker, for prevention of cardiac events in patients with type 2 long QT syndrome. *AHA Scientific Sessions 2010. (2010.11.14-17 Chicago Illinois U.S.A.)*
 12. Makiyama T, Watanabe S, Yamamura K, Arima M, Hattori T, Ohno S, Shizuta S, Doi T, Nishio Y, Itoh H, Akao M, Yokode M, Kimura T, **Horie M**: Both gain- and loss-of-function mutations in the cardiac Na channel gene, SCN5A, are associated with sudden infant death syndrome (SIDS). *第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010. 03. 05-07 京都)*
 13. Wada A, Matsumoto T, Ohnishi M, Takayama T, Tsutamoto T, **Horie M**: Chymase inhibition suppresses excessive oxidative stress through NADPH oxidase and improves cardiac function in heart failure *第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010. 03. 05-07 京都)*
 14. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Nishio Y, Itoh H, Yokode M, Kimura T, **Horie M**: A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. *第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010. 03. 05-07 京都)*
 15. Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Sugimoto Y, Itoh M, **Horie M**: High prevalence of J wave in patients with intrathoracic Tumor. *第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010. 03. 05-07 京都)*
 16. Shizuta S, Makiyama T, **Horie M**, Kita T, Kimura T: Brugada syndrome: Case presentation. *第74回日本循環器学会総会・学術集会 フォーカスセッション (2010. 03. 05-07 京都)*
 17. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T,

- Ohno S, Nishio Y, Hattori T, Yokode M, Kita T, **Horie M**: DCM: Case presentation and discussion. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 フォーカスセッション (2010.03.05-07 京都)
18. Jito Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Kawamura M, Makiyama T, Ohno S, Kawamura M, Miyamoto A, Ishida K, Ashihara T, Itoh M, Matsuura H, **Horie M**: Atrioventricular block-induced *Torsades de Pointes* had clinical and molecular backgrounds of not acquired but congenital long QT syndrome. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
19. Hanazawa K, Makiyama T, Kaitani K, Nakajima S, Nishiga M, Yamao K, Sakamoto J, Miyake M, Yoshitani K, Kondoh Hi, Izumi T, Izumi C, Nakagawa Y, **Horie M**: A novel mutation in KCNH2 gene associated with long QT syndrome and sinus bradycardia in a Japanese family. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
20. Itoh H, Jitoh Y, Sakaguchi T, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Mizusawa Y, Miyamoto A, Ishida K, Kawamura M, Nakazawa Y, Yao T, Ashihara T, Sugimoto Y, Itoh M, Ding WG, Matsuura H, **Horie M**: Latent genetic backgrounds of acquired long QT syndrome. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
21. Yamagata K, **Horie M**, Ogawa S, Aizawa Y, Kusano K, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Akao M, Hagiwara N, Kishi R, Miyamoto Y, Kamakura S, Shimizu W: Clinical phenotype and prognosis of probands with brugada syndrome in relation to SCN5A mutation. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
22. Nakajima S, Makiyama T, Hanazawa K, Nishiga M, Yamao K, Sakamoto J, Yoshitani K, Miyake M, Kondoh H, Motooka M, Kaitani K, Izumi T, Izumi C, Nakagawa Y, **Horie M**: A variety of arrhythmic phenotypes including sick sinus syndrome and ventricular arrhythmias in patients with SCN5A gene mutations. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
23. Ueyama T, Shimizu A, Yoshiga Y, Ohmiya T, Ohno M, Yoshida M, Hiratsuka A, Fukuda M, Matsuzaki M, Makiyama T, Itoh H, **Horie M**: Genetic variants of KCNQ1 and KCNE2 in patients with brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
24. Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa Y, Yao T, Itoh H, Nanba T, Nakazawa K, Ikeda T, Sugimoto Y, Itoh M, **Horie M**: Theoretical study on the mechanisms of complex fractionated atrial electrogram-targeted atrial fibrillation ablation. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
25. **堀江 稔**: イオンチャネル病としてのQT延長症候群—多様な発症メカニズム—第25回犬山不整脈カンファレンス (2010.08.21 名古屋)
26. 菊池規子、松山優子、佐藤高栄、柳下大悟、鈴木 豪、志賀 剛、庄田守男、萩原誠久、**堀江 稔**: 新規SCN5A変異を認め心肺停止から蘇生された徐脈頻脈症候群を伴うLQ延長症候群 (LQT3) の1例。日本循環器学会関東甲信越地方会 (2010.09.11 東京)
27. 牧元久樹、**堀江 稔**、小川 聡、相澤義房、大江 透、草野研吾、山岸正和、蒔田直昌、田中敏博、牧山 武、吉永正夫、萩原誠久、鎌倉史郎、宮本恵宏、清水 渉: 先天性QT延長症候群の遺伝子解析とその臨床的有用性—日本国内多施設登録からの検討—第58回日本心臓病学会学術集会 (2010.09.17-19 東京)
28. **堀江 稔**: 特発性心房細動 (ブルガダ・J派症候群) の診断と治療 新潟/群馬循環器カンファレンス (2010.09.24 群馬)
29. 脇屋桃子、久次米真吾、伊藤尚志、榎本善成、森山明義、沼田綾香、熊谷賢太、酒井毅、坂田隆夫、野呂真人、**堀江 稔**、杉 薫: 運動負荷後に前失神症状を繰り返していたが診断されず、ランニング後に心室細動となった若年男性の1例。第27回日本心電学会学術

集会 (2010. 10. 08-09 大分)

30. 木村紘美、伊藤英樹、水澤有香、宮本 証、岡 優子、川村美朋子、西尾由貴子、坂口知子、丁 維光、牧山 武、伊藤 誠、松浦博、堀江 稔：非選択性 α 1 β アドレナリン受容体遮断薬（カルベジロール）は2型QT延長症候群の心イベントを抑制する。第27回日本心電学会学術集会 (2010. 10. 08-09 大分)
31. 堀江 稔：Hospital-based populationにおける進行性心臓伝導障害の頻度とその予後。平成22年度厚生労働省科学研究費（難治性疾患克服事業）研究班第2回班会議 (2010. 10. 25 長崎)
32. 堀江 稔：薬物誘発性QT延長症候群の基礎と臨床 第31回日本臨床薬理学会年会 (2010. 12. 01-03 京都)
33. 大野将司、藤井祐介、小澤友哉、伊藤英樹、堀江 稔：カテーテルアブレーション術が困難であった不整脈源性右室心筋症の1例 第69回滋賀県循環器疾患研究会 (2010. 12. 04 滋賀)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担研究報告

先天性QT延長症候群の発症年齢と予後についての研究

研究分担者 清水 渉 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈部 医長

研究要旨：先天性QT延長症候群(LQTS)は、心筋イオンチャネル機能異常から、多形性心室頻拍を発症し、失神や突然死を引き起こす疾患であり、そのうち約90%はLQT1, LQT2, LQT3で占められている。この3型において、失神や突然死の発症様式や、心電図学的・臨床的特徴はこれまでに多くのことが明らかとなってきたが、発症年齢と治療抵抗性に関してはこれまでにわかっていることは少ない。今回の350名の遺伝子型が判明している有症候性LQTS患者における検討では、小学校入学前の6歳以下で失神もしくは突然死のエピソードを発症した場合、薬剤治療に対する抵抗性があるため、より積極的な治療介入を考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

先天性QT延長症候群(LQTS)は、主に心筋イオンチャネル機能に関連する遺伝子上の変異により心筋活動電位持続時間が延長することから、心電図上のQT延長を呈し、臨床経過上多形性心室頻拍を発症し、失神や突然死を引き起こす疾患である。LQTSは多くの心血管疾患の遺伝子解析が行われている現在でも、遺伝子診断が最も進んだ疾患である。

これまで報告のある13の原因遺伝子のうちLQT1、LQT2、LQT3が90%以上を占めており、この3型の心電図学的・臨床的特徴が良く知られている。LQT1は*KCNQ1*遺伝子の変異が原因で、運動時(特に水泳時)の心イベントが多く、β遮断薬の治療効果が最も高い。LQT2は*KCNH2*遺伝子の変異が原因で、情動ストレスや睡眠中の雑音による覚醒時の心イベントが多く、β遮断薬の有効性も高い。LQT3は*SCN5A*遺伝子変異が原因で、心イベントは安静時や睡眠中が多く、β遮断薬による治療効果は低い。遺伝子型により心イベント発症の誘因が異なり、薬剤の有効性も異なるため、遺伝子診断による遺伝子型確定が治療および生活指導上に極めて有用である。

今回、我々は有症候性の遺伝子型の判明しているLQTS患者について、幼少時発症した群の臨床的特徴と薬剤治療に対する反応について検討を行った。

B. 研究方法

対象は遺伝子型の判明している、有症候性のLQTS

患者350名(LQT1 157名、LQT2 161名、LQT3 32名)である。失神もしくは蘇生の必要な心停止の既往を有症候の定義とした。初発症状の発症年齢により、小学校入学前の6歳以下で発症した群を幼少発症群、7歳以上で発症した群を非幼少発症群、と2群に分け、心電学的特徴・臨床的特徴・薬剤治療に対する反応などについて検討を行った。(倫理面への配慮)

匿名化データベースに登録された症例の検討であり、倫理的に問題となるような介入などは一切行われていない。

C. 研究結果

350名の有症候性LQTS患者のうち、幼少発症群は72名(21%)であった。LQT1患者では157名中50名(32%)が幼少発症しており、LQT2患者での161名中11名(7%)の幼少発症率と比較して有意に高値であった。また、幼少発症群72名中41名(57%)が男性であり、非幼少発症群に占める男性の割合(278名中90名)と比較して有意に高値であった。

LQT1では*KCNQ1*遺伝子の膜貫通領域の変異、Pore領域の変異の陽性率に、幼少発症群・非幼少発症群間で有意な差を認めなかった。LQT2では*KCNH2*遺伝子の膜貫通領域の変異・Pore領域の変異の陽性率ともに、幼少発症群で有意に高値であった。

β遮断薬の有効性は、LQT1では84%、LQT2では74%、LQT3では63%であった。一方、幼少発症群ではβ遮断薬の有効性は64%と、非幼少発症群

の83%と比較し有意に低値であった。病型別にみると、LQT3では幼少発症群と非幼少発症群でβ遮断薬の有効性に差は認めなかったが、LQT1、LQT2では幼少発症群で有意にβ遮断薬の有効性が低値であった。

D. 考察

これまでに、QT延長症候群の発症年齢によりβ遮断薬による治療抵抗性に差があるとの報告はなされていない。成人発症とは異なり、幼少期における発症に対しては、児童の成長に伴いデバイス治療が困難であることや、体重増加に応じての薬剤の増量、コンプライアンスなど多彩な障壁が存在する。

今回の我々の検討では、LQTS患者が幼少期に症候性となった場合、薬剤治療に対して抵抗性である可能性が示唆された。

E. 結論

遺伝子解析済みの350名の有症候性先天性QT延長症候群患者のうち21%が幼少時発症であった。幼少発症群のうちLQT1、LQT2の症例では、β遮断薬による治療開始後にも失神もしくは突然死のイベントを生じており、より注意深い経過観察が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **清水 渉**：10. Brugada症候群. X. 不整脈 (分担), 「循環器疾患 最新の治療 2010-2011」 (堀 正二, 永井良三編集)：p. 323-326, 南江堂, 2010
2. **清水 渉**：9. QT延長症候群. B. 不整脈. 第4章 各疾患のみかたと対応. (分担), 循環器研修ノート (永井良三総編集)：p. 446-449, 診断と治療社, 2010
3. **清水 渉**：QT延長症候群. D. 心室細動 4章：心室性不整脈の薬物治療 (分担), シリーズ《今日の循環器病の臨床》⑥「不整脈の薬物治療」 (永井良三, 山下武志編集)：p. 148-154, 中山書店, 2010

4. **清水 渉**：心室細動 (QT延長症候群、Brugada症候群を含む). 第4章 不整脈・突然死・失神 (分担), 『カラー版 循環器病学 基礎と臨床』 (川名正敏, 北風政史, 小室一成, 室原豊明, 山崎 力, 山下武志編集)：p. 564-581, 西村書店, 2010
5. **清水 渉**：N. QT延長症候群. VI章 検査と治療の実際. (分担), 読める！使える！治せる！EPS (村川裕二, 山下武志編集)：p. 331-339, 南江堂, 2010
6. **清水 渉**：3. QT延長症候群. D. 心室細動. 4章：心室性不整脈の薬物治療. (分担), 患者アウトカムからみた不整脈の薬物治療 (山下武志編集)：p. 148-154, 中山書店, 2010
7. **Shimizu W**: Editorial Commentary. Diagnostic values of bipolar precordial leads in Brugada syndrome: More accurate, more simple, or more theoretical? *Heart Rhythm* 7: 216-217, 2010
8. **Shimizu W**: How the knowledge of genetic “makeup” and cellular data can affect the analysis of repolarization in surface ECG. *J Electrocardiol* 43: 583-587, 2010
9. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, **Shimizu W**: Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with Brugada electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21: 186-192, 2010
10. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerschicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, **Shimizu W**, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ: An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 7: 33-

- 46, 2010
11. Wu J, **Shimizu W**, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M: KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 7: 199-205, 2010
 12. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, **Shimizu W**, Horie M: Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 3: 10-17, 2010
 13. Nakano Y, **Shimizu W**, Ogi H, Suenari K, Oda N, Makita Y, Kajihara K, Hira Y, Sairaku A, Tokuyama T, Tonouchi Y, Ueda S, Sueda T, Chayama K, Kihara Y: Spontaneous type 1 electrocardiogram pattern in the V2 lead is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 12: 410-416, 2010
 14. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Ito H, Okada M, K, Tanabe N, Kamakura K, Horie M, Aizawa Y, **Shimizu W**: High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 7: 647-652, 2010
 15. Nagaoka I, **Shimizu W**, Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S, Makiyama T, Yamagata K, Makimoto H, Miyamoto Y, Kamakura S, Horie M: Heart rate-dependent variability of cardiac events in LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Europace* 12: 1623-1629, 2010
 16. Itoh H, **Shimizu W**, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M: Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: A Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 10: 1411-1418, 2010
 17. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S, **Shimizu W**: Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 56:1576-84, 2010
 18. Oka Y, Itoh H, Ding WG, **Shimizu W**, Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Miyamoto A, Kawamura M, Matsuura H, Horie M: Atrioventricular block-induced torsades de pointes with clinical and molecular backgrounds similar to congenital long QT syndrome. *Circ J* 74: 2562-2571, 2010
 19. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barscheset A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, **Shimizu W**, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang L: Risk for Life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 57: 51-59, 2010
 20. **Shimizu W**, Horie M: Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res*, 2011 (in press)
 21. Aiba T, **Shimizu W**: Editorial Commentary. Molecular screening of long-QT syndrome: risk is there or rare? *Heart*

Rhythm 8: -, 2011 (in press)

2. 学会発表

1. **Shimizu W**: Molecular genetics of long QT syndrome. Symposium 3 (L-D2): “Genetic background of lethal arrhythmias” XX ISHR World Congress 2010, Kyoto, 2010. 5. 13.
2. **Shimizu W**: Potential influences of cardiac autonomic nerves on cardiac events in patients with ion channelopathy. Special symposium: “Memories and future” from pursuit of the mechanisms of cardiac arrhythmias in honor of Peng-Sheng Chen 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 28.
3. **Shimizu W**: Cellular and molecular mechanism of Brugada syndrome. Plenary session 02: SCD: Recent updates of sudden cardiac death and channelopathies. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 29.
4. **Shimizu W**: Genotype-phenotype aspects of the long QT syndrome. Symposium 18: Updates in ARVD/LQTS/BS. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 29.
5. **Shimizu W**: Clinical manifestation and risk stratification of Brugada syndrome. Joint Session with Asia Pacific Heart Rhythm Society. Topic: Inherited Arrhythmic Disorders in the Asia Pacific Region. CardioRhythm 2011, Hong Kong, 2011. 2. 26.
6. **Shimizu W**: Understanding QT Syndromes. In honor of Professor Douglas Zipes-Special Symposium in Basic EP. CardioRhythm 2011, Hong Kong, 2011. 2. 26.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者

牧元 久樹

(国立循環器病研究センター心臓血管内科)

QT延長症候群の遺伝的背景～先天性と後天性の比較検討

研究分担者 伊藤 英樹 滋賀医科大学 医学部 助教

研究要旨：124施設229人の医師からQT延長症候群の遺伝子検索の依頼のあった560症例の発端者と454例の家族に対し、QT延長症候群の5つの責任遺伝子の遺伝子検索を行った。症例の臨床的所見から先天性(n=438、22(18歳)と後天性(n=122、58(20歳)に分類後、患者末梢血から遺伝子を分離し遺伝子変異の同定を行った。560症例の発端者の解析において、先天性は56%、後天性は24%に遺伝子変異を同定した。後天性の遺伝子変異同定率は有意に低率であった(p<0.001)。後天性QT延長症候群において、有症状者の29%が変異を有していたが、無症状者において遺伝子変異は同定されなかった(p=0.004)。後天性QT延長症候群において見出された変異の半分は先天性にもみられたが、カリウムチャンネルに關与するミスセンス変異に關しては単変異では後天性QT延長、複数変異(compound mutation)になると先天性の臨床像に關与していた。後天性QT延長症候群は先天性よりの遺伝的背景が少くないものの、不整脈発作を認めた症例に關しては、先天性と同様の遺伝子変異が同定されることを考慮しておく必要がある。

A. 研究目的

大きなコホートでの後天性QT延長症候群における遺伝的背景を検討した報告はない。今回我々は薬剤性QT延長症候群を含めた後天性のQT延長症候群には先天性QT延長症候群と同じような遺伝的背景が存在するのか、またその変異の特徴とはどのようなものかということと比較検討した。

B. 研究方法

対象はQT延長症候群と診断された患者560例とその家族454例で、末梢血からDNAを抽出し、先天性QT延長症候群の原因遺伝子とされるKCNQ1(LQT1)、KCNH2(LQT2)、SCN5A(LQT3)、KCNE1(LQT5)、KCNE2(LQT6)に關して遺伝子異常のスクリーニングとシーケンス法による遺伝子異常の同定を行った。また臨床像から発端者を先天性(n=438)と後天性(n=122)に分類し、その変異の特徴を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究では、インフォームドコンセントが得られた患者から末梢血を採取し、リンパ球ゲノムDNAを抽出するが、ゲノムDNAおよび氏名・年齢・性別・心電図などの患者情報はすべて患者識別番号でコード化し、研究実施に關与しない個人識別番号管理者(医師)が厳重に管理し、遺伝子解析研

究者にどの患者の試料であるかがわからない状態で研究を進めた。

C. 研究結果

遺伝子検索を施行した症例において、後天性は先天性と比して、高齢で(58(20 vs. 22(18歳, p<0.001)、女性の割合が大きく(83 vs. 63%, p=0.037)、QTc間隔の延長が軽度であった(455(44 vs. 490(65, p<0.001)。

560症例の発端者の解析において、先天性は56%、後天性は24%に遺伝子変異を同定した。後天性の遺伝子変異同定率は有意に低率であった(p<0.001)。後天性QT延長症候群において、有症状者の29%が変異を有していたが、無症状者において遺伝子変異は同定されなかった(p=0.004)。過去に報告された変異も含め検討した結果、後天性QT延長症候群において見出された変異の半分は先天性にもみられたが、カリウムチャンネルに關与するミスセンス変異(H492Y/KCNH2)に關しては単変異で後天性、他の変異との複数変異(compound mutation)では先天性の臨床像に關与していた。

D. 考察

今回見出した所見は以下の3点である。(1)後天性QT延長症候群は先天性よりに遺伝的背景が少

ない(2)しかし一方で、有症状の後天性QT延長症候群においては約3割が遺伝子変異を有する(3)両群間の遺伝子変異の半数はオーバーラップする。

今回の検討で先天性QT延長症候群における遺伝子変異の同定率は56%で、欧米で50-70%といわれる結果と同様の結果であった。一方、後天性QT延長症候群のまとまった変異の報告はない。今回の検討では24%に変異を認め、有症状者に限定すると29%であった。半数の変異は後天性にのみ見出されたものであったが、他の変異は先天性とオーバーラップがみられた。このように、遺伝的背景には両群間に明瞭な境界はないと考えられる。今後、さらに機能的側面からの解析が必要である。

E. 結論

後天性QT延長症候群は先天性よりの遺伝的背景が少くないものの、不整脈発作を認めた症例に関しては、先天性と同様の遺伝子変異が同定されることを考慮する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Itoh H**, Shimizu W, Hayashi K, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Sakaguchi T, Ai T, Yamagata K, Okamura H, Noda T, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M. Long QT Syndrome with Compound Mutations is Associated with a More Severe Phenotype: a Japanese Multicenter Study. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1411-1418.
2. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, **Itoh H**, Makiyama T, Doi T, Shizuta S, Hattori T, Hancox JC, Horie M. Novel KCNE5 variants are associated with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol* 2011, (in press.)
3. Nagaoka I, Shimizu W, Mizusawa Y, Sakaguchi T, **Itoh H**, Ohno S, Makiyama T, Yamagata K, Makimoto H, Miyamoto Y, Kamakura S, Horie M. Heart rate-dependent variability of cardiac events in

type 2 congenital long-QT syndrome. *Europace* 2010; 12: 1623-1629.

4. Oka Y, **Itoh H**, Ding WG, Shimizu W, Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Miyamoto A, Kawamura M, Matsuura H, Horie M. Atrioventricular Block-Induced Torsades de Pointes with Clinical and Molecular Backgrounds Similar to Congenital Long QT Syndrome. *Circ J* 2010; 74: 2562-2571.
5. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, **Itoh H**, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in Short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2010; 7: 647-52.
6. Wu J, Shimizu W, Ding W-G, Ohno S, Toyada F, **Itoh H**, Zang W-J, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 Modulation of KV4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 2010; 7: 199-205.
7. **伊藤英樹**, 清水 渉, 林 研至, 山形研一郎, 坂口知子, 大野聖子, 牧山 武, 赤尾昌治, 藍 智彦, 野田 崇, 宮崎 文, 宮本恵宏, 山岸正和, 鎌倉四郎, 堀江 稔. 先天性QT延長症候群の遺伝子診断—複数変異例の検討—. 心電図 30;195-199, 2010.
8. **伊藤英樹**, 堀江 稔. QTが長ければQT延長症候群か?. *Medicina* 47(1);66-68, 2010.
9. **伊藤英樹**, 堀江 稔. 遺伝子異常と不整脈. 臨床と研究 87(1);98-101, 2010.
10. 池田隆徳、**伊藤英樹**、他. 今さら聞けない心電図. MEDICAL VIEW.

2. 学会発表

1. **Itoh H**, Oka Y, Ding WG, Sakaguchi T, Kimura H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Wu J, Ohno S, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, Horie M. Latent genetic backgrounds and