

Thorne T, Clarke T, Ito A, Tanaka T, Klyachko E, Tabata Y, Hagiwara N, Losordo D. Estradiol triggers sonic-hedgehog-induced angiogenesis during peripheral nerve regeneration by downregulating hedgehog-interacting protein. *Lab Invest.* 2012 Apr;92(4):532-42.

9: Naganuma M, Shiga T, Sato K, Murasaki K, Hashiguchi M, Mochizuki M, Hagiwara N. Clinical outcome in Japanese elderly patients with non-valvular atrial fibrillation taking warfarin: a single-center observational study. *Thromb Res.* 2012 Jul;130(1):21-6.

2. 学会発表

1. 鈴木敦, 志賀剛, 江島浩一郎, 眞中哲之, 庄田守男, 中居賢司, 笠貫宏, 萩原誠久. 除細動器付き両室ペーシング治療を行った非虚血性心疾患患者における再分極異常と致死性不整脈との関連性. 第 60 回日本心臓病学会学術集会 2012.09.15
 2. 眞中哲之, 庄田守男, 江島浩一郎, 八代文, 貫敏章, 加藤賢, 中野智彰, 萩原誠久. 両室同時ペーシング機能付き植込み型除細動器植込みにおける左室 4 極電極リードの初期使用経験. 第 5 回植込みデバイス関連冬季大会 2013.02.23
 3. 眞中哲之, 庄田守男, 市川やよい, 江島浩一郎, 八代文, 柳下大悟, 脇坂収, 萩原誠久. ペースメーカー植込み患者の管理における遠隔モニタリングの有用性. 第 27 回日本不整脈学会学術大会 2012.07.07
 4. 鈴木敦, 志賀剛, 江島浩一郎, 鈴木豪, 眞中哲之, 庄田守男, 中居賢司, 笠貫宏, 萩原誠久. 両心室ペーシング植込み患者における Tpeak-Tend と心室性不整脈. 第 29 回日本心電学会学術集会 2012.10.13
 5. 江島浩一郎, 庄田守男, 八代文, 眞中哲之, 萩原誠久. Ratchet syndrome. 第 27 回日本不整脈学会学術大会 2012.07.07
 6. 江島浩一郎, 庄田守男, 眞中哲之, 中野智彰, 樋口諭, 吉田健太郎, 貫敏章, 八代文, 加藤賢, 萩原誠久. 持続性心房細動に対する拡大肺静脈隔離後に僧帽弁周囲を旋回する興奮伝搬を呈した大動脈基部-左房接合部関連心房頻拍の 1 例. 日本不整脈学会カテーテル・アブレーション関連秋季大会 2012 2012.11.23
 7. 加藤賢, 江島浩一郎, 庄田守男, 眞中哲之, 八代文, 貫敏章, 吉田健太郎, 樋口諭, 明石まどか, 中野智彰, 磯田徹, 萩原誠久. 拡大肺静脈隔離術後に左房-肺静脈間ではなく左房-肺静脈前庭部間の伝導再開で心房細動の再発を認めた 1 例. 日本不整脈学会カテーテル・アブレーション関連秋季大会 2012 2012.11.23
 8. 中野智彰, 萩原誠久, 庄田守男, 眞中哲之, 江島浩一郎, 八代文, 加藤賢, 貫敏章, 吉田健太郎, 樋口諭, 明石まどか, 磯田徹. 大動脈僧帽弁連合部の減衰伝導特性を示す室房副伝導路により治療抵抗性 PJRT が初発した 80 歳男性の 1 例. 日本不整脈学会カテーテル・アブレーション関連秋季大会 2012 2012.11.23
 9. 貫敏章, 江島浩一郎, 庄田守男, 眞中哲之, 八代文, 加藤賢, 吉田健太郎, 樋口諭, 明石まどか, 中野智彰, 磯田徹, 萩原誠久. 単純 CT 画像を用いた CARTO MERGE による心房細動アブレーション: 造影剤使用不能な高度腎機能障害症例に対する試み. 日本不整脈学会カテーテル・アブレーション関連秋季大会 2012 2012.11.23
 10. 樋口諭, 庄田守男, 中野智彰, 吉田健太郎, 貫敏章, 加藤賢, 八代文, 江島浩一郎, 眞中哲之, 萩原誠久. 通電中に時計回転から反時計回転に興奮伝導様式が変化した心房粗動の 1 例. 日本不整脈学会カテーテル・アブレーション関連秋季大会 2012 2012.11.23
 11. 鈴木豪, 鈴木敦, 志賀剛, 長沼美代子, 萩原誠久. QOL による発作性心房細動の薬物療法効果評価についての検討. 第 33 回日本臨床薬理学会 2012.11.29
 12. 加藤賢, 庄田守男, 眞中哲之, 江島浩一郎, 八代文, 貫敏章, 吉田健太郎, 萩原誠久. 高度の癒着を認め、様々な経路からのアプローチによりリード抜去を行ったペースメーカーポケット感染の一例 第 226 回日本循環器学会関東甲信越地方会 2013.02.01
 13. 貫敏章, 眞中哲之, 庄田守男, 江島浩一郎, 八代文, 加藤賢, 吉田健太郎, 樋口諭, 神波裕, 中野智彰, 萩原誠久. 右心耳に留置した心房リードの波高が alternative に変化した 2:1 房室ブロックの 1 例. 第 5 回植込みデバイス関連冬季大会 2013.02.23
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 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
特になし

学校心臓検診で診断された QT 延長症候群患児の遺伝学的背景に関する研究

研究分担者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科部長

研究要旨

【背景】学校心臓検診（以下、心検）により多くの QT 延長を示す児童生徒が抽出される。しかし、学校心臓検診により QT 延長症候群と診断され、遺伝子診断が行われた例の遺伝学的背景についての検討がなされていない。

【対象と方法】遺伝学的検査を依頼された血族関係のない 18 歳以下の 117 例の小児例を対象とした。このうち学校心臓検診により診断された 69 例を心検抽出群とした。疾患対照として、症状出現、家族検診、または他疾患で経過観察中に QT 延長症候群と診断された 48 例を病院由来群とした。変異は radical mutation、high probability of pathogenicity, uncertain significance に分類した。病院由来群のうちの 2 例が突然死した。心検抽出群 69 例中 50 例 (72%)、病院由来群 48 例中 23 例 (50%) に遺伝子変異が確認された。KCNQ1 または KCNH2 に変異が見つかった 49 例をみると、心検抽出群 33 部位中 31 部位 (94%)、病院由来群 16 部位中 15 部位 (94%) の変異が radical mutation and/or high probability of pathogenicity であった。両群間の QTc 値、QT 延長症候群の家族歴、家族内の突然死歴に差を認めなかったが、QT 延長症候群に関連する症状は診断前 (9/69 vs 31/48, $p < 0.0001$) および診断後 (12/69 vs 17/48, $p = 0.03$) ともに心検抽出群が病院由来群より有意に頻度が低かった。

【結論】今回の結果により、学校心臓検診は QT 延長症候群患児の早期発見、診断後の症状出現防止に効果的であり、検診で抽出された患児であっても病院由来群と同様の経過観察が重要であると考えられた。

A. 研究目的

QT 延長症候群 (LQTS) は心筋の再分極異常を伴い、心電図上の QT 延長と倒錯型心室頻拍による失神、突然死、救命された心停止を示す遺伝性疾患の一つである¹²⁾。現在まで 13 の遺伝子型が報告されている^{3,4)}。QT 延長症候群の遺伝学的背景については多くの報告があるが、ほとんどが症状を有する probands や家族検診からの解析であり、また小児期と成人でのデータを組み合わせた報告である^{2,5,9)}。

日本では小学校、中学校、高校の各 1 年生に対する心電図検診が行われている。中学 1 年生時の QT 延長を示す頻度は約 1:1,200 程度と考えられる¹⁰⁾。心臓検診によって抽出された群と症状があり病院を受診した群での臨床症状の報告¹¹⁾はあるが、心電図でスクリーニングされた患者での遺伝学的背景に関する報告は限られている¹²⁻¹⁴⁾。従って、心電図でスクリーニングされた患者と症状があって受診した患者との間で遺伝学的に差があるかどうか不明である。

遺伝学的検査の観点からみると、健康人に機能異常を伴わない single nucleotide variants が存在するため、病的な変異かどうか決定できないことがある^{15,16)}。遺伝学的解析を行うと、どの研究でも de novo mutation が見つかるが^{12,17,18)}、設備の整った研究所でないと、すべての de novo mutations に対して電気生理学的検討を行うことは困難である。最近、KCNQ1 と KCNH2 に関して、mutation の部位から遺伝学的検査結果の解釈に関するアルゴリズムが提唱された¹⁶⁾。

そこで、本研究では学校心臓検診でスクリーニングされ、遺伝子診断を受けた児童生徒の遺伝学的特徴を明らかにし、心臓検診以外で診断され、遺伝子診断された群の遺伝学的特徴と比較することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

LQTS 患児のうち、鹿児島大学医学部小児科 (1993 年 11 月~2005 年 3 月)、または国立病院機構

鹿児島医療センター小児科（2005年4月～20012年12月）に遺伝子学的検査を依頼された血縁関係のない18歳以下の117名を対象とした。うち、学校心臓検診で抽出された69名を心検抽出群とした。疾患対象として、症状出現、家族検診、他の理由で受診中偶然に診断された例を病院由来群とした。失神、突然死、救命された心停止をLQTS関連症状とした。

2. 遺伝学的診断

書面を用いて informed consent を得た後、静脈血を採取しDNAを得た。*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CAV3* について PCR products を精製後、ABI3130x1 Genetic Analyzer (ABI, Warrington, UK)を用いて direct sequence を行った。Timothy syndrome の症状を認める時には *CACNA1C* を、hyperaldosteronism を認める時には *KCNJ5* の direct sequence も行った。single nucleotide polymorphisms と報告されているものは除外した。ただし、G643S 変異 (*KCNQ1*) および D85N 変異 (*KCNE1*) は K 電流の30%程度の減少が報告されているため、mutations に加えた。

3. High probability of pathogenicity

変異を Giudicessi ら¹⁶⁾の報告に従い、radical mutation, of high probability of pathogenicity, of uncertain significance に分類した。splice-site, nonsense, frame-shift, および insertion/deletions を radical mutation とした¹⁶⁾。*KCNQ1* C-terminal の subunit assembly domain (SAD), *KCNH2* N-terminal の Per-Arnt-Sim (PAS) domain, PAS-associated C-terminal (PAC) domain, *KCNH2* C-terminal の cyclic nucleotide-binding domain (cNBD) にある変異を本研究での high probability of pathogenicity とした。*KCNQ1* の transmembrane/linker/pore と C-terminal regions, *KCNH2* の transmembrane/linker/pore regions 部にある変異も high probability of pathogenicity とした¹⁶⁾。残りの変異は uncertain significance とした。

4. 統計学的解析

平均値の差の検定、頻度の検定にはそれぞれ Mann-Whitney *U* test または Fisher's exact probability test を用いた。解析には IBM SPSS Statistics Version 21.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は1993年11月から2005年3月までは鹿児島大学医学部倫理委員会、2005年4月以降は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。また書面を用いて informed consent を得た。

C. 研究結果

心検抽出群69名、病院由来群48例の特徴を表1に示した。性、平均QTc値、LQTSの家族歴、突然死の家族歴、経過観察期間に差はなかった。平均年齢は病院由来群が有意に低かった。診断前の症状の既往、診断後の症状出現は心検抽出群が病院由来群より有意に低かった(それぞれ $p<0.001$, $p=0.03$)。

心検抽出群69例中50例(72%)、病院由来群48例中23例(50%)に変異が検出された。*KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A*の頻度については両群間に差を認めなかった(表2)。

KCNQ1、*KCNH2*について、変異が high probability of pathogenicity に存在するか検討した(表3)。*KCNQ1*では心検抽出群18部位、病院由来群9部位ともに high probability of pathogenicity 部位に存在した。*KCNH2*では心検抽出群15部位中13部位(87%)、病院由来群7部位中6部位(86%)が high probability of pathogenicity 部位に位置していた。*KCNQ1*、*KCNH2*を合わせると、心検抽出群が33部位中31部位(94%)、病院由来群が16部位中15部位(94%)が high probability of pathogenicity 部位に位置していた。

D. 考察

心検抽出群の変異部位は、病院由来群と同様、ほとんどが high probability of pathogenicity 部位に位置していた。QTc値、LQTSの家族歴、突然死の家族歴、経過観察期間は両群で差を認めなかったが、診断前の症状既往および診断後の症状出現率は心検抽出群が病院由来群より有意に低かった。

心電図を用いたスクリーニングにより診断されたLQTSの遺伝学的背景に関するデータは少ない。Schwartzらは43,080名の新生児のLQTSスクリーニングを行い、うち16名の新生児の遺伝学的検査を行っている¹²⁾。*KCNQ1*、*KCNH2*、*KCNE1*、*KCNE2*がそれぞれ8例、5例、1例、1例、digenic

mutation 例 (*KCNQ1* および *KCNH2*) が 1 例あったと報告している。

日本においては 1994 年から学校心臓検診が小学校・中学校・高校の 1 年生に義務付けられ、心電図スクリーニングが行われている。この中で Hayashi らは 7,961 名の学童から 3 名に変異を確定し、3 名とも *KCNH2* であったと報告している¹³⁾。Yasuda らは LQTS 患児 13 例に遺伝学的検査を行い 8 例に変異を認め、8 例とも *KCNQ1* であり、うち 7 例が心臓検診から抽出された例であった¹⁴⁾。

本研究では 117 例の LQTS 患児のうち、69 例が心臓抽出群であり、比較的大きな集団での検討が可能であった。変異部位からみると *KCNQ1* は全て high probability of pathogenicity 部位、*KCNH2* でも 87% が high probability of pathogenicity 部位であり、病院由来群とほぼ同頻度を示した。QTc 値、家族歴、経過観察期間にも差を認めなかったが、診断前の症状既往、診断後の症状出現率は心臓抽出群が有意に頻度は低かった。これは学校心臓検診による心電図スクリーニングが LQTS の早期診断および症状出現に効果的であることを示していると同時に、心臓抽出群であっても症状受診群と同様な経過観察を行っていくべきであることを示していると考えられた。

E. 結論

学校心臓検診による心電図スクリーニングは LQTS 患児の早期発見と症状出現の予防に効果的であると考えられた。また、心臓抽出群であっても病院由来群と同様の経過観察が必要であることを示していると考えられた。

Disclosure

本報告書の内容は現在投稿中の下記論文、Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Minoru Horie. Genetic characteristics of children and adolescents with long QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening program. の内容より研究報告書作成のため抜粋している。従って、originality は上記論文になる。

[参考論文]

1. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT

syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:868-77.

2. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348:1866-74.
3. Ackerman MJ, Mohler PJ. Defining a new paradigm for human arrhythmia syndromes: phenotypic manifestations of gene mutations in ion channel- and transporter-associated proteins. *Circ Res.* 2010; 107:457-65.
4. Yang Y, Yang Y, Liang B, et al. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010; 86:872-80.
5. Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Aug 25;54(9):832-7.
6. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2008 Apr 29;117(17):2184-91.
7. Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al. International Long QT Syndrome Registry. Risk Factors for Recurrent Syncope and Subsequent Fatal or Near-Fatal Events in Children and Adolescents With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 22;57(8):941-50.
8. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA.* 2006 Sep 13;296(10):1249-54.
9. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:329-37.
10. Fukushige T, Yoshinaga M, Shimago A, et al. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol.* 2002; 89:395-398.
11. Yoshinaga M, Nagashima M, Shibata T, et al. Who is at risk for cardiac events in young patients with long QT syndrome? *Circ J.* 2003; 67:1007-1012.
12. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome.

Circulation. 2009;120:1761-7

13. Hayashi K, Fujino N, Uchiyama K, et al. Long QT syndrome and associated gene mutation carriers in Japanese children: results from ECG screening examinations. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117:415-24.
14. Yasuda K, Hayashi G, Horie A, et al. Clinical and electrophysiological features of Japanese pediatric long QT syndrome patients with KCNQ1 mutations. *Pediatr Int*. 2008;50:611-4.

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yoshikane Y, **Yoshinaga M**, Hamamoto K, Hirose S. A case of long QT syndrome with triple gene abnormalities: Digenic mutations in KCNH2 and SCN5A and gene variant in KCNE1. **Heart Rhythm**. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print]
- (2) **Yoshinaga M**, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. (in submission)
- (3) 吉永正夫. 乳児突然死症候群とQT延長症候群. 日本小児科学会雑誌, 2013;117(1):44-48.
- (4) 吉永正夫, 長嶋正實. 自動計測とマニュアル計測でのQT時間の差に関する検討. 心電図, 2013; 32(5): (in press)

2. 学会発表 (国際学会)

- (1) **Yoshinaga M**. Long QT syndrome: Diagnosis, Prevalence, Risk prediction, and Treatment in the Pediatric Population. **The 4th Congress of Asia-Pacific Pediatric Society**, Taiwan, 2012.4.6.
- (2) **Yoshinaga M**. Early Root of Cardiovascular risks. **The 4th Congress of Asia-Pacific Pediatric Society**, Taiwan, 2012.4.7.
- (3) **Yoshinaga M**, Kucho Y, Horigome H, Ushinohama H, Ishikawa S, Yoshikane Y. Genetic background of long QT syndrome in infants, children, and adolescents. **The 46th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology 2012**, Istanbul, 2012.5.24
- (4) **Yoshinaga M**, Kucho Y, Ninomiya Y, Tanaka Y.

Predictive factors for future symptoms and dropout in patients with long QT syndrome in a single pediatric cardiovascular center in Japan. **The 46th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology 2012**, Istanbul, 2012.5.26

- (5) **Yoshinaga M**, Ninomiya Y, Tanaka Y, Tanoue K, Nuruki N, Sonoda M. Body mass index and body mass index Z score trajectories from birth to adolescence. **Scientific Sessions of American Heart Association 2012**, Los Angeles, 2012.11.6.
- (6) **Yoshinaga M**, Ninomiya Y, Tanaka Y, Tanoue K, Nuruki N, Sonoda M. Electrocardiographic Screening of One-Month-Old Infants with High Risk for Sudden Death in Japan. **Scientific Sessions of American Heart Association 2012**, Los Angeles, 2012.11.7.
- (7) Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano KF, Yamagishi M, Tanaka T, Makiyama T, **Yoshinaga M**, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Shimizu W. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome. **Scientific Sessions of American Heart Association 2012**, Los Angeles, 2012.11.7.

3. 学会発表 (国内学会)

- (1) 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 佐藤誠一, 堀米仁志, 田内宣生, 住友直方, 白石裕比湖, 野村裕一, 長嶋正實. 1か月健診時における心電図スクリーニングによる乳児突然死予防に関する研究. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡市, 平成24年4月22日
- (2) 田内宣生, 吉永正夫, 長嶋正實, 住友直方, 上野倫彦, 堀米仁志, 立野 滋, 泉田直己, 岩本眞理, 高橋良明, 牛ノ濱大也, 西原栄起. 肥大型心筋症を標的とする学校心臓検診心電図所見. ST-Tの異常. 第48回日本小児循環器学会学術集会, 京都市, 平成24年7月5日
- (3) 大橋啓之, 淀屋典子, 大槻祥一郎, 澤田博文, 早川豪俊, 駒田美弘, 太田邦雄, 市田蒔己, 新井正基, 高橋 努, 新垣義夫, 牛ノ濱大也,

- 立野 滋、佐藤誠一、鈴木嗣敏、檜垣高史、岩本眞理、吉永正夫、長嶋正實、住友直方。児童生徒の院外心停止への対応のパラダイムシフト：小児へのAEDの有効性、学校の役割、病因論的基礎、今後の課題。第48回日本小児循環器学会学術集会、京都市、平成24年7月5日
- (4) 太田邦雄、清水直樹、新田雅彦、丸山征四郎、住友直方、牛ノ濱大也、小穴慎二、岡本吉生、佐藤誠一、三谷義英、吉永正夫。日本の小児蘇生学の現状と今後の課題。第48回日本小児循環器学会学術集会、京都市、平成24年7月5日
- (5) 岩本眞理、田内宣生、長嶋正實、吉永正夫、住友直方、上野倫彦、堀米仁志、立野 滋、泉田直己、高橋良明、牛ノ濱大也。肥大型心筋症の心電図の検討(第2報)。第48回日本小児循環器学会学術集会、京都市、平成24年7月5日
- (6) 吉永正夫、九町木綿、Sarantuya J、堀米仁志、牛ノ濱大也、石川司朗、福見大地、田内宣生、吉兼由佳子、長嶋正實。小児期QT延長症候群の遺伝学的背景に関する研究。第48回日本小児循環器学会学術集会、京都市、平成24年7月6日
- (7) 吉永正夫。QT延長症候群のスクリーニングおよび管理基準(特に運動処方基準)に関する研究。第48回日本小児循環器学会学術集会、京都市、平成24年7月6日
- (8) 二宮由美子、九町木綿、田中裕治、吉永正夫。QT延長症候群患児の症状出現およびドロップアウトの予測因子に関する単一施設での検討。第48回日本小児循環器学会学術集会、京都市、平成24年7月6日
- (9) 岩本眞理、吉永正夫、泉田直己、住友直方、高橋良明、富田 英、長嶋正實、山内邦昭、新垣義夫、上野倫彦、牛ノ濱大也、太田邦雄、佐藤誠一、田内宣生、高木純一、立野 滋、檜垣高史、堀米仁志、市田藤子、白石裕比湖。先天性心疾患の学校生活管理指導指針ガイドライン(平成23年度改定)。第48回日本小児循環器学会学術集会、京都市、平成24年7月6日
- (10) 櫛木大祐、吉永 正夫、九町木綿、古城圭馴美、田中祐治。LQT-13(KCNJ5)が判明した1例。第60回日本心臓病学術集会、金沢市、平成24年9月15日
- (11) 中江広治、櫛木大祐、九町木綿、古城圭馴美、田中祐治、吉永 正夫。LQT13(KCNJ5)の1例。第17回日本小児心電学研究会、沖縄、平成24年10月20日
- (12) 二宮由美子、九町木綿、田中裕治、吉永正夫。学校心臓検診で抽出されたQT延長症候群患児の症状出現の予測因子に関する単一施設での検討。第113回日本循環器学会九州地方会、熊本、平成24年12月8日
- 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
なし

表 1 発端者の特徴

	心検抽出群*	病院由来群*	p value
症例数	69	48	
診断年齢	10.4 ± 3.4	7.4 ± 6.0	0.04
診断年齢 (中央値、範囲)	12.2 (6.2 - 18.8)	8.9 (0 - 17.2)	
性 (男子/女子)	36/33	27/21	0.66
平均 QT 時間 (ms) [†]	466 ± 51	442 ± 83	0.09
平均 RR 時間 (ms) [†]	887 ± 170	802 ± 261	0.09
QTc (Bazett) (ms ^{1/2}) [†]	496 ± 40	502 ± 543	0.84
症状の既往	9 (13 %)	31 (65 %)	<0.0001
診断後の症状 [†]	12 (17 %)	17 (35 %)	0.03
LQTS の家族歴 [‡]	27 (39 %)	18 (38 %)	>0.99
突然死の家族歴 [‡]	5 (7 %)	7 (15 %)	0.23
観察期間 [†]	4.6 ± 4.9	5.2 ± 5.7	0.36

*; 心検抽出群は学校心臓検診でスクリーニングされ、QT 延長症候群と診断された群。病院由来群は症状出現、家族検診、または偶然診断された群。

†; 平均値 ± 標準偏差。

‡; 人数 (%)

略語 ; LQTS, QT 延長症候群; SD, 30 歳未満の突然死。

表 2 検出された変異

	心検抽出群	病院由来群	Total
Proband 数	69	48	117
変異検出数	50 (72%)	23 (50%)	73 (62%)
<i>KCNQ1</i>	24 (48 %)*	11 (48 %)*	35 (48 %)
<i>KCNH2</i>	16 (32 %)	6 (30 %)	22 (30 %)
<i>SCN5A</i>	12 (24 %)	5 (26 %)	17 (23 %)
<i>KCNE1</i>	1 (2%)	4 (17 %)	5 (7 %)
<i>KCNJ2</i>	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (3 %)
<i>CACNA1c</i>	0 (0 %)	1 (4 %)	1 (1 %)
<i>KCNJ5</i>	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (1 %)

Multiple mutations 7 (14 %) 5 (22 %) 12 (16 %)

複数の変異があった場合、それぞれの遺伝子にカウントした。

*; 変異が見つかった例数 (%)。

表3 両群での high probability of pathogenicity の頻度

遺伝子	変異の分類	心検抽出群	病院由来群
<i>KCNQ1</i> ^{‡§}	Radical mutation*	4	1
	High probability [†]	14	8
	Variants of uncertain significance [‡]	0	0
<i>KCNH2</i> [‡]	Radical mutation* & high probability [†]	1	1
	Radical mutation*	5	1
	High probability [†]	7	4
	Variants of uncertain significance [‡]	2	1

*; Radical mutations は splice-site, nonsense, frame-shift, and insertion/deletions とした。

[†]; KCNQ1 C-terminal の subunit assembly domain (SAD), KCNH2 N-terminal の Per-Arnt-Sim (PAS) domain, AS-associated C-terminal (PAC) domain, KCNH2 C-terminal の cyclic nucleotide-binding domain (cNBD) にある変異を本研究での high probability of pathogenicity とした。KCNQ1 の transmembrane/linker/pore と C-terminal regions, KCNH2 の transmembrane/linker/pore regions 部にある変異も high probability of pathogenicity とした

[§]; Variant of uncertain significance は radical mutation でもなく、high probability of pathogenicity 部位にも位置しないものとした。

胎児・新生児期・乳児期に診断される先天性QT延長症候群の
遺伝子型と臨床的特徴に関する研究

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系 教授
筑波大学附属病院茨城県小児地域医療教育ステーション 部長

研究要旨

胎児・新生児期・乳児期に心室頻拍や房室ブロックを伴って発症する先天性QT延長症候群（LQTS）は重症に経過することが多い。我が国におけるその発生状況、遺伝的背景、臨床経過を明らかにするため、小児循環器科医を対象とした全国アンケート調査を継続して行った。その結果、全国42施設から計80例の登録があった。診断時期は胎児期が24例、新生児期が37例、乳児期が19例で、新生児期では特に日齢0-2に診断される症例が多かった。診断契機のなかで頻度が高かったのは心室頻拍、LQTの家族歴、房室ブロック、洞性徐脈の4者で、これらのうち2項目以上を伴う症例ではLQTSを疑う必要があると考えられた。遺伝子検査は80例中58例（68%）で施行され、そのうち44例（72.5%）で遺伝子型が同定された。心室頻拍、torsades de pointes (Tdp)、房室ブロックを合併して緊急の治療を必要としたのはLQTS2型（KCNH2変異）、3型（SCN5A変異）および遺伝子型未確定例がほとんどを占めた。死亡例7例中6例も遺伝子型未確定例であった。これらの重症不整脈合併例のなかで家族歴があったのは約1/3の症例であり、家族歴の存在から発症を予測できない症例が多いことも示された。したがって、難治性不整脈合併例では、遺伝子型が未確定であっても、早期からβ遮断剤、メキシレチン、マグネシウムを主体とした多剤抗不整脈薬治療を積極的に行うとともに、徐脈誘発性の心室頻拍を繰り返す症例では、新生児・乳児であっても遅滞なくペースメーカ・植込み型除細動器治療を行うことが推奨される。

A. 研究目的

胎児・新生児期・乳児期に心室頻拍や房室ブロックを伴って発症する先天性QT延長症候群(LQTS)は重症に経過し、難治性のことが多いと考えられているが、従来、わが国におけるその発生状況、遺伝的背景、臨床経過は明らかでなかった。2009年から、著者らは初めてLQTS早期診断例の全国アンケート調査を行い、その途中経過を報告した(Horigome H, et al: CircArrhythm Electrophysiol 2010)。しかし、その時点までに登録された症例数は十分とは言えず、その診断基準、治療法は十分確立されたとは言えない。

また、分子生物学の進歩により、最近のわが国の乳児死因第3位（または4位）を占める乳児突然死症候群（SIDS）の一部はLQTSを代表とする遺伝性不整脈が原因となっていることが明らかとなり、遺伝情報と臨床情報を統合した新たな効果的介入法の確立が強く求められている。そこで本研究では、これらの疾患の新たな診断、治療アルゴリズムを確立することを目的として、発生状況、治療状況、予後についての全国調査を継続し、遺伝情報と臨床情報とを詳細に検討した。

B. 研究方法

胎児・新生児期から乳児期早期に発症するLQTの

調査は、日本小児循環器学会評議員、日本小児心電学研究会幹事の施設を中心に、全国の主要な周産期・小児循環器施設を対象として、以前から本研究分担者が中心となって行っている調査を継続する形で行った。はじめに再度、症例の有無を調査し（一次調査）、新たな症例があると回答した施設を対象として詳細な調査を行った（二次調査）。二次調査の項目は下記の通りである。

- ① 施設名、症例の施設内匿名化番号、イニシャル、生年月、性
- ② 診断時の年齢（日齢・月齢）または妊娠週数
- ③ 臨床症状（胎児・新生児期の不整脈、心拍数、失神、痙れん、心不全、救命された心停止、その他）
- ④ 心電図所見と不整脈（心拍数、発症時心電図上のQT時間、洞性徐脈、心室心拍、倒錯型心室頻拍、房室ブロック、その他の不整脈）
- ⑤ 家族歴の有無（先天性QT延長症候群、その他の不整脈、突然死など）及びその予後
- ⑥ 遺伝子型
- ⑦ 治療内容：急性期治療及び慢性期治療（薬物治療：種類、投与量、投与開始時年齢、投与期間）

(デバイス治療：ペースメーカー、植込み式除細動器などの種類と施行時年齢)

⑧ 観察期間と予後 (生存/死亡、心停止による神経学的後遺症の有無)

これらの全国調査によって登録された胎児・新生児期・乳児期発症のLQTについて、特に遺伝的背景に注目して臨床経過、治療とその効果、予後について解析した。LQTSのSIDSへの関与については、文献的に報告されているSIDSの遺伝子変異の種類と、今回の調査で登録された症例の遺伝子変異との関連を考察した。

<倫理面への配慮>

遺伝性不整脈の全国調査は「疫学研究」に該当すると考えられ、「疫学研究指針」の適用範囲内と考えられる。本調査は筑波大学附属病院倫理委員会に倫理審査申請し、承認を得ている (管理番号：H19-157)。これまでに集積した遺伝子診断例および新たに診断された例については、いずれも臨床データを匿名化した上で再構築し、データベース化して公開することについて、あらためて各研究協力施設において患者、家族の同意を得るものとした。

C. 研究結果

■胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの臨床像と遺伝子型

胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの全国調査に対して、全国42施設から80例の登録があった。診断時期は胎児期が24例、新生児期が37例、乳児期が19例であった。診断契機のなかで頻度が高かったのは心室頻拍、LQTの家族歴、房室ブロック、洞性徐脈の4者で、それ以外に痙攣/失神、救命された心停止、チアノーゼ/蒼白などであった。突然死例または救命された心停止例も14例にみられた。(表1)

表1 LQTが最初に診断された(または疑われた)時期と契機

	胎児期	新生児期	乳児期	n (%)
VT/TdP	7 (29)	13(35)	3(16)	23 (29)
家族歴	2 (8)	14(38)	4(21)	20 (25)
房室ブロック	7 (29)	8(22)	4(21)	19 (24)
洞性徐脈	11 (54)	6(22)	0(0)	17 (21)
痙攣/失神	-	4(11)	4(21)	8 (10)
救命された心停止	-	2(6)	5(26)	7 (9)
心電図でのQT延長	-	3(8)	3(16)	6 (8)
チアノーゼ/蒼白	-	3(8)	1(5)	4 (5)
	24(30)	37(46)	19(24)	*重複あり

遺伝子検査は80例中58例 (68%) で施行され、そのうち44例 (72.5%) で遺伝子型が同定された (図1)。遺伝子型別の心拍数、QTc値、不整脈の合併率、家族歴の有無について表2に示した。心室頻拍、torsades de pointes (Tdp)、房室ブロックを合併して

緊急の治療を必要としたのは先天性QT延長症候群2型 (KCNH2変異)、3型 (SCN5A変異) および遺伝子変異を同定できなかった症例がほとんどを占めた。これらのタイプにおける家族歴の存在は25~33%であり、家族歴の存在から発症を予測できない症例が多かった。一方、先天性QT延長症候群1型 (KCNQ1変異) は洞性徐脈が主な症状で、緊急治療を要する不整脈を合併することはほとんどなく、家族歴の存在が診断の契機となることが多かった。

図1 遺伝子検査の結果

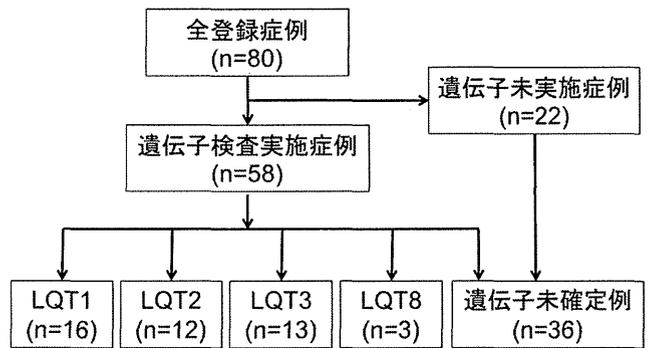


表2 遺伝子型別の心拍数、QTc値、不整脈の合併率、家族歴の有無

■房室ブロックを伴ったLQT

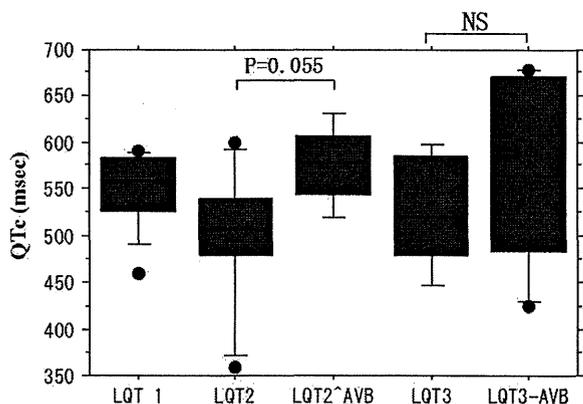
本研究で登録された胎児・新生児期から乳児期早

	LQT1 (n = 16)	LQT 2 (n = 12)	LQT 3 (n = 13)	LQT8 (n = 3)	Unidentified (n = 36)
心拍数, bpm	115±18	99±36	98±40	102±38	101±33
QTc (Bazett), msec	544±39	526±72	527±92	528±92	539±68
不整脈					
洞性徐脈,* n (%)	3(19)	1 (8)	1 (8)	0 (0)	12 (33)
房室ブロック,* n (%)	1 (6)	5 (42)	6 (46)	3 (100)	12 (33)
VT/TdP,* n (%)	0 (0)	9 (75)	10 (77)	2 (67)	10 (28)
家族歴, n(%)	13 (81)	4 (33)	4 (31)	0 (0)	9 (25)

* 重複あり

期診断例のなかで、(機能的2:1)房室ブロックを伴った症例は28例で、その遺伝子型はほとんどがLQT2, LQT3, LQT8及び遺伝子型未判明のものであった(表2)。一般的には、その多くはQT時間が非常に長いために房室伝導が機能的にブロックされると考えられているため、各遺伝子型において、房室ブロックを伴う例と伴わない例のQT時間を比較した。その結果、LQT2では房室ブロックを伴う方がQT時間がやや長い傾向があったものの、LQT3では明らかな差はなかった。また、LQT1と他の遺伝子型のQT時間を比べてみると、LQT3、LQT2症例に著明に長い症例が含まれたものの、群間比較では有意に長いということとはなかった。(図2)

図2 房室ブロックを伴ったLQT症例の遺伝子型別QT時間



■胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの治療の現況

胎児・新生児期から乳児期早期に発症する重症型LQTでは心室頻拍、torsade de pointes、2:1機能的房室ブロックなど重症な不整脈を伴うことが多く、早期から多剤薬物療法、ペースメーカを含めた積極的な治療を必要とすることが多い。本研究で登録された症例の治療状況を表3に示した。

急性期治療の対象となったのはほとんどがLQT2、LQT3、LQT8及び遺伝子型が同定されなかった症例であり、β遮断薬、リドカイン、マグネシウムを中心とした多剤薬物療法が行われ、一部の症例ではそれにペースメーカを組合せて治療されていた。これらの症例では、維持療法としてもβ遮断薬とメキシレチンの経口投与が継続され、一部の症例でペースメーカ治療が追加されていた。LQT1では周産期から乳児期には重症不整脈がほとんどないため、約半数の症例で、予防治療としてβ遮断薬が投与されているにとどまった。

表3 遺伝子型別の治療状況

	LQT1 (n = 16)	LQT 2 (n = 12)	LQT 3 (n = 13)	LQT8 (n=3)	Unidentified (n = 36)
急性期治療					
β遮断薬, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	2 (6)
メキシレチン, n (%)	0 (0)	2 (17)	1 (8)	1 (33)	2 (6)
リドカイン, n (%)	1 (6)	2 (17)	6 (46)	0 (0)	6 (17)
マグネシウム, n (%)	0 (0)	4 (36)	4 (31)	0 (0)	4 (12)
ペースメーカ, n (%)	0 (0)	2 (17)	5 (38)	0 (0)	4 (12)
維持療法					
β遮断薬, n (%)	7 (44)	12 (100)	10 (77)	2 (67)	20 (56)
メキシレチン, n (%)	1 (6)	6 (50)	11 (85)	1 (33)	17 (42)
ペースメーカ, n (%)	0 (0)	2 (17)	5 (38)	0 (0)	3 (8)
ICD, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	1 (3)

■死亡例

死亡例は7例 (8.8%) であった (表4)。そのう

症例	死亡時期	診断時期	遺伝子型	治療内容
1	8日	在胎31週	未確定	Lido, ISP, PM
2	57日	在胎36週	未確定	BB, Mexil
3	57日	1日	LQT8	BB
4	22か月	1か月	未確定	BB, Mexil, PM
5	2年	1か月	未確定	BB, Mexil, Lido, ISP, PM
6	4年	0日	未確定	BB, Mexil, ISP

ち6例は遺伝子未確定例であり、LQT2、LQT3は含まれなかった。ほとんどの症例で多剤薬物療法が施行されていた。

表4 死亡例

D. 考察

本研究で得られた最も重要な知見は、早期発症の先天性QT延長症候群の80%以上が胎児期(妊娠後期)から新生児期に発症し、新生児期の中でも生後0~2日に一番の発症ピークがあったこと、その多くが心室頻拍・Tdpや機能的房室ブロック、失神、けいれん、心停止など重症な症状を呈して診断されるため、緊急の対応を必要としていたことである。また、遺伝子変異のタイプに特徴があり、多くは2型または3型(一部8型)の先天性QT延長症候群であることが示された。しかし、家族歴があったのはその約1/3に留まり、周産期から新生児期の重症な臨床経過を予測されていたものは少なかった。一方、1型の先天性QT延長症候群は80%以上が家族歴陽性で、出生後早期にスクリーニングとして心電図検査を施行されて診断された症例が多く、早期から治療を要する重症な不整脈を呈したものはほとんどなかった。

我が国では従来、先天性QT延長症候群は小学校入学時の心電図検診で初めて診断される例や、小児期から思春期にかけて失神などの症状を呈して診断される例が多く、遺伝子型では1型が最多で、2型、3型がそれに続くことが知られている。しかし、胎児期~乳児期に重症な不整脈を呈して診断されるものは遺伝子型別の頻度が異なり(2型、3型が大半を占める)、難治性のものが多く、緊急の対応を必要とするにもかかわらず、家族歴からは発症を予測できないことが判明した。新生児期~乳児期の心電図検診は行われていないため、症状がなければその時期に心電図で診断されることはない。また、胎児では胎児心磁図など特殊な方法を用いない限りQT時間を計測することは困難である。その観点からは、今回、胎児期~新生児期にQT延長症候群を疑う徴候として、持続性徐脈、間歇的頻拍、房室ブロックが重要であることが示されたのは、今後、LQTSの早期診断に役立つものと考えられる。

機能的房室ブロック(特に2:1ブロック)は早期発症のLQTに特徴的にみられる不整脈として知られている。これは、QT延長(再分極過程の延長)の程度が強いために2:1で心室の不応期に当たり、房室伝導が機能的にブロックされることが原因と考えられている。しかし、本研究におい

て房室ブロックを伴う例と伴わない例のQT時間を各遺伝子型において比較した結果、必ずしもQT延長の程度が強い症例に房室ブロックが発生しやすいわけではないことが明らかとなった。LQT2やLQT3ではQT時間が著明に延長していても房室ブロックを伴うことがあり、LQT1ではQT延長が強くても房室ブロックはほとんど起きない。このことは、QT延長の程度以外にも、房室結節自体のイオンチャネル分布の違いなど、他の因子が関与していることを示唆していた。

治療に関しては、重症な不整脈に対する急性期治療と慢性期不整脈予防の治療に分けて考える必要がある。救急治療の現場で遺伝子型をすぐを知ることは困難であるが、今回の調査ではβ遮断剤、メキシレチン、マグネシウムを組み合わせた積極的な多剤治療法の有効性が示された。また、徐脈誘発性の心室性不整脈例では、新生児期、乳児期であってもペースメーカ治療を遅滞なく施行すべきであると考えられた。特に機能的房室ブロックを伴うLQTの治療においてペースメーカは重要な役割を果たすことが報告されている。今回の登録症例と、米国とフランスにおける過去の報告例の治療内容を比較した(表4)。

表4 房室ブロックを伴う早期発症LQTに対する治療と予後の比較

報告者	Japan Circ A/E 2010	Aziz Heart Rhythm 2010	Lupoglazoff JACC 2004
n	28	12	15
QTc(B)ms	578±80	616±99	558±62
遺伝子型	LQT2,3,8,ND	LQT2,3,ND	LQT2,ND
B-blocker使用	19/28	12/12	14/15
Mexiletine使用	19/28	3/12	0/15
ペースメーカ	10/28(ICD1)	11/12(ICD3)	13/15
死亡数(%)	5/28(18%) LQT8 1 gene(-) 4	0/12(0%)	3/15(20%) LQT2 1 gene(-) 2

ND: not determined

その結果、我が国ではペースメーカ使用例が明らかに少なく、β遮断剤とメキシレチンを主体とした薬物療法のみで管理されている症例が多かった。欧米においてペースメーカ使用によって救命率が向上していることを考えると、ペースメーカ治療の適応基準についてもさらに検討していく必要があると思われる。

慢性期治療においては、できるかぎり遺伝子検査を行い、遺伝子型に基づいた抗不整脈薬を選択することが重要である。同じタイプのQT延長症候群であっても、変異の種類によって薬剤の効果

は異なるため、変異部位や変異の種類による詳細な治療アルゴリズムを確立していくことが望まれる。

E. 結論

胎児期から乳児期に発症する先天性QT延長症候群の全国調査により、早期から重症不整脈を呈する症例の多くは3型及び2型であり、難治例が多いことが判明した。心電図所見としてはQT時間の延長、特徴的なT波形態、洞性徐脈、間歇的な心室頻拍・Tdp、房室ブロックが重要である。特に洞性徐脈を見逃さないことが必要である。これらの症例の2/3以上は家族内発症を伴わないため、家族歴の存在から予測できない場合も少なくない。したがって、難治性不整脈に対しては、遺伝子型が未確定であっても、早期からβ遮断剤、ナトリウムチャネル遮断薬(メキシレチン)、マグネシウムを主体とした多剤抗不整脈薬治療を行うことが推奨される。また、徐脈誘発性の心室頻拍を繰り返す症例では、新生児であっても遅滞なくペースメーカ・植込み型除細動器治療を行うことが救命のために必要となる。慢性期治療においては詳細な遺伝子型に基づいて薬剤を選択することが重要である。

G. 研究発表

論文発表

- Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, **Horigome H**, Weng HY, Benson DW: Fetal Heart Rate Predictors of Long QT Syndrome. *Circulation* 126: 2688-2695, 2012
- Lin L, **Horigome H**, Nishigami N, Ohno S, Horie M, Sumazaki R: Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism. *J Electrocardiol* 45: 770-3, 2012
- Kato Y, **Horigome H**, Takahashi-Igari M, Sumitomo N, Aonuma K: Tachycardia associated with twin atrioventricular nodes in an infant with heterotaxy and interruption of inferior vena cava. *Pacing Clin Electrophysiol* 35(10): e302-5, 2012
- Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, **Horigome H**, Kawamura M, Horie M, Aonuma K: Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2

mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5(1): e14-7, 2012

5. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, Imamura S, Yokozawa M, Onodera N, **Horigome H**, Kobayashi T, Hatai Y, Nakayama T, Fukushima H, Nishiyama M, Doi S, Ono Y, Yasukouchi S, Ichida F, Fujimoto K, Ohtsuki S, Teshima H, Kawano T, Nomura Y, Gu H, Ishiwata T, Furutani Y, Inai K, Saji T, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T: Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol*, 110(4): 586-93, 2012
6. Kato Y, Takahashi-Igari M, Inaba T, Sumazaki R, **Horigome H**: Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler echocardiography. *Fetal Diagn Ther* 32(1-2): 109-15, 2012
7. **Horigome H**, Katayama Y, Yoshinaga M, Kato Y, Takahashi H, Sumazaki R: Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children. *Clin Appl Thromb Hemost* 18(2): 189-94, 2012
8. 石川康宏、堀畑 聡、堀米仁志、戸田 浩、章 忠: 第3世代の wavelet と独立成分分析による心電図・心磁図の解析. *心臓* 44 suppl 1: 21-28, 2012
9. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, **Horigome H**, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraiishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: - nationwide survey in Japan -. *Circ J* 76(2): 469-76, 2012

著書・総説

1. 堀米仁志: QT 延長症候群. 小児疾患の診断治療基準、小児内科、44 (増刊号): pp522-3、2012、東京医学社、東京

学会発表

1. 高橋実穂、堀米仁志、林 立申、中村昭宏、加藤愛章、金井雄、西村一記、齋藤誠、宮園弥生、須磨崎亮: 先天性横隔膜ヘルニアにおける肺高血圧症の中期予後. 第115回日本小児科学会学術集会 2012/4/20、福岡
2. 林 立申、堀米仁志、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎亮: 乳幼児期徐脈性不整脈

に対する Cilostazol の使用経験. 第115回日本小児科学会学術集会 2012/4/20、福岡

3. 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、堀米仁志: 胎児不整脈診断における心磁図の意義. 第27回日本生体磁気学会大会 2012/5/31、東京・北千住
4. 加藤愛章、堀米仁志、住友直方、鈴木博、竹田津未生、牛ノ濱広也、高橋一浩、高橋秀人、吉永正夫、長嶋正實: 胎児～乳児期発症の先天性 QT 延長症候群の臨床像 (全国調査結果の続報). 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
5. 中村昭宏、堀米仁志、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎亮: 新しい3D心エコー法を用いた Fallot 四徴症術後の右室容積と肺動脈弁逆流率の評価. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
6. 林 立申、堀米仁志、高橋実穂、西上奈緒子、齊藤博、中村昭宏、加藤愛章、金本真也、平松祐司、堀江稔: KCNE1 D85N 多型を背景に持ち、薬剤投与後に予期せぬ QT 延長を来した2小児例. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
7. 堀米仁志: ワークショップ・小児循環器専門医の育成環境を考える、大学病院小児科における小児循環器専門医の育成. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
8. 金城貴士、成瀬代士久、中野恵美、黒木健志、井藤葉子、町野 毅、山崎 浩、常岡秀和、五十嵐都、吉田健太郎、関口幸夫、多田浩、青沼和隆、加藤愛章、堀米仁志、合屋雅彦、野上昭彦: リアノジン受容体遺伝子異常を伴うカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーションの有用性. 第27回日本不整脈学会学術集会 2012/7/6、横浜
9. カテーテルアブレーションにより心室同期不全が改善した WPW 症候群の男児例. 加藤愛章、堀米仁志、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、青沼和隆: 第17回日本小児心電学研究会 2012/10/19、那覇
10. 塩野淳子、石踊 巧、村上 卓、日高大介、新井順一、堀米仁志、山下文男、藤木 豊、清水 渉、堀江 稔: 有症状の先天性 QT 延長症候群患者の出産に関する問題第17回日本小児心電学研究会 2012/10/19、那覇
11. Nakamura A, Seo Y, Ishizu T, **Horigome H**, Sumazaki R, Aonuma K: Left ventricle Longitudinal Strain was Reduced in Subclinical Patient with Repaired ToF. AHA scientific sessions 2012, 2012/11/7, Los Angeles

- 1 2. 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、金井 雄、西村 一、宮園弥生、小倉 剛、小嶋真奈、濱田洋実：胎児期外収縮の管理と予後.第 18 回日本胎児心臓病学会. 2月 17-18 日、2012 年、つくば
- 1 3. 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、堀米仁志：胎児心磁図を用いた母体抗 SS-A 抗体陽性の胎児における PR interval の経時的評価. 第 18 回日本胎児心臓病学会. 2 月,2012 年、つくば
- 1 4. 今井綾子、林 立申、竹内秀輔、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：肺動脈性肺高血圧の 2 小児例に対するアンブリセントンの使用経験.第 18 回日本小児肺循環研究会. 2 月,2012 年、東京

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
なし

カテコラミン誘発多形性心室頻拍-若年型と成人型の遺伝学的背景について-

研究分担者 住友 直方 日本大学医学部小児科学系 小児科学分野准教授

研究要旨

【目的】本邦におけるカテコラミン誘発多形性心室頻拍の遺伝学的特徴を知ることが本研究の目的である。

【対象】本研究に賛同が得られ、症例の登録が行われた78例(平均年齢11.2±8.2歳、男26例、女52例)に対し、20歳以下で発症した若年型(69例;88%)と、25歳以上で発症した成人型(7例;9%)について、遺伝学的背景、家族内発症を検討した。

【結果】成人型では検索を行ったのは4例で3例(75%)に*RyR2*遺伝子異常を認めた。若年型では、遺伝子検索を行った30例中24例(80%)に*RyR2*遺伝子異常を、2例(6.7%)に*CASQ2*遺伝子異常を認めた。成人型では家族内発症を認めたものはいなかったが、若年型では4家系(6%)に家族内発症を認めた。

【結語】カテコラミン誘発多形性心室頻拍は、遺伝子診断による遺伝子異常の発見率が高く、遺伝子診断が確定診断に有用である。多くは*RyR2*遺伝子異常であるが、若年型では*CASQ2*遺伝子異常も3%にみられる。家族内発症例は少なく、成人型では家族内発症は認められず、若年型の6%に家族内発症を認めた。

A. 研究目的

本邦におけるカテコラミン誘発多形性心室頻拍の遺伝学的特徴を知ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

本邦の主要施設へアンケートを送り、患者の情報を集め、臨床的特徴、治療内容、遺伝子解析の実態、家族歴、予後について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断に当たっては、その必要性、生じうる不利益について、患者及び保護者に充分説明し、文書による同意を得た上で行った。

C. 研究結果

対象は78例(平均年齢11.2±8.2歳、男26例;33%、女52例;67%)である。(図1)

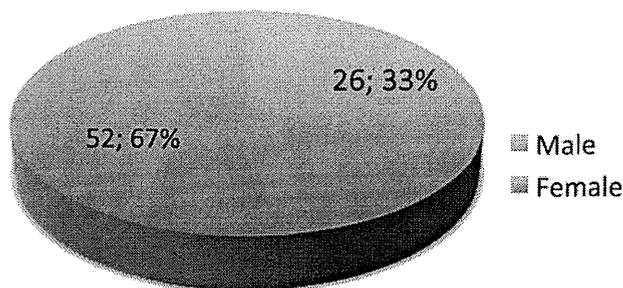
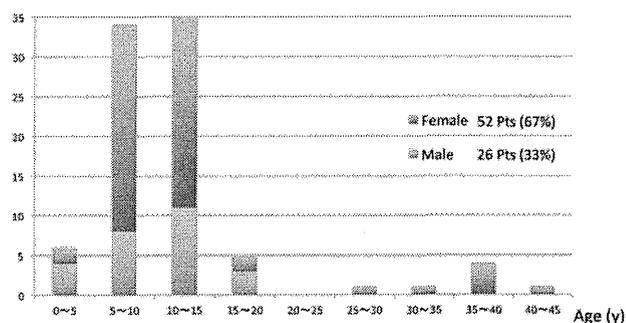


図1 対象の性別

対象の年齢分布を図2に示す。ほとんどは5歳～15歳(69例;88%)であったが、25歳以上の成人例も7例(9%)存在した。20歳以下の群を若年型、25歳以上の群を成人型とし、検討を行った。

性別の比較では、若年型の男女比は37:63であったが、成人型では全例女性であった。

図2 年齢分布



遺伝子検索は全体の34例(43%)に行われており、検索が行われた症例の中で、遺伝子異常を認めたものは29例(85%)存在した。この29例の中で、発見された遺伝子異常はリアノジン受容体(*RyR2*)27例(93%)、カルセクエストリン(*CASQ2*)2例(7%)であった。

遺伝子診断の結果を成人型と若年型で比較検討した。成人型では検索を行った4例中3例(75%)に*RyR2*遺伝子異常を認めたが、*CASQ2*遺伝子異常を認めたものはいなかった。遺伝子異常を認めなかった症例は1例(25%)であった。

若年型では、遺伝子検索を行った30例中24例(80%)に*RyR2*遺伝子異常を、2例(6.7%)に*CASQ2*遺伝子異常を認めた。遺伝子異常を認めなかった例は4例(5%)であり、若年型では、遺伝子異常を認める割合が多いことが分かった。(図3)

家族内発症の有無を成人型と若年型で比較検討した。成人型では家族内発症を認めたものはいなかったが、若年型では4家系(6%)に家族内発症を認めた。(図4)

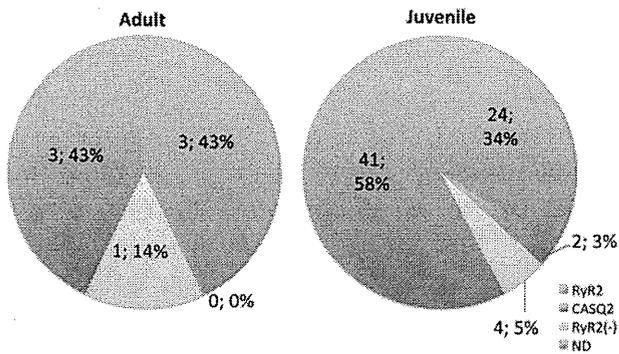


図3 成人型と若年型の遺伝子診断結果
RyR2:リアノジン受容体異常あり、*CASQ2*:カルセクエ
 ストリン受容体異常あり、*RyR2(-)*:リアノジン受容体異
 常なし、ND:遺伝子検査未施行

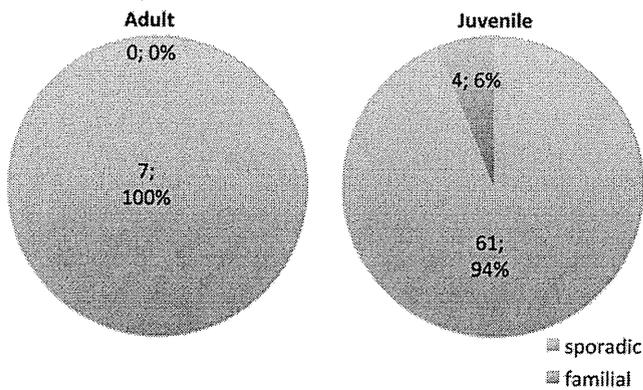


図4 成人型と若年型の家族歴
 sporadic: 孤発例、familial: 家族内発症(遺伝性)

D. 考察

欧米の報告では、若年型の症例では男女差はなかったが^{1,2}、本邦では若干女性が多い傾向が見られた³。成人型は本邦も女性のみであり、欧米の報告と一致する。^{4,5}

遺伝子異常の検出率は89%と非常に高く、本症の遺伝子検査の有用性を裏付ける結果と考えられる。

成人型で検出された遺伝子異常は、*RyR2*異常が75%、遺伝子異常を認めなかった例が25%であったのに対し、若年型では*RyR2*遺伝子異常が80%、*CASQ2*遺伝子異常が6.7%、遺伝子異常を認めなかった例が5%であり、*CASQ2*遺伝子異常を認めた場合には若年発症例が多いことが示された。

欧米での報告では、成人型では*RyR2*遺伝子異常を認める割合が少ないと報告されている^{4,5}。この傾向は本邦の人種差によるものかどうか、今後成人例の登録を増やすことによりはっきりすると思われる。

家族内発症(遺伝性)の検討では、成人型はすべて孤発例であり、若年型では6%に家族内発症を認めた。本症は遺伝性不整脈であるが、発症例の多くはde novoの変位によると考えられ、家族内発症は、生存例の子に発症したものと考えられた。

この原因の一つは、本症の認知される以前の例では、本症と診断されず、十分な運動規制、薬剤投与が行われておらず、結果として死亡例が多かったことが考えられる。

もう一つの要因として、本邦では少子化という特徴が

ある。常染色体優性遺伝形式では子供での発症率が50%であるが、常染色体劣性遺伝では発症率は非常に低く、両親がheteroの保因者であっても25%である。このため、子供の数が多し程、有病者の数が増えることになる。

今後症例数を増やし、治療の変化による予後の差、成人型と若年型の予後の違い、などを検討する予定である。

E. 結論

カテコラミン誘発多形性心室頻拍は、遺伝子診断による遺伝子異常の発見率が高く、遺伝子診断が確定診断に有用である。多くは*RyR2*遺伝子異常であるが、若年型では*CASQ2*遺伝子異常も3%にみられる。家族内発症例は少なく、成人型では家族内発症は認められず、若年型の6%に家族内発症を認めた。

文献

1. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. *Circulation*. 1995;91:1512-1519
2. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106:69-74
3. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, Saito A, Kurosaki K, Jouo K, Koujiro M, Konishi S, Matsuoka S, Oono T, Hayakawa S, Miura M, Ushinohama H, Shibata T, Niimura I. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89:66-70
4. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002; 106:69-74
5. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Gow RM, Green MS, Birnie DH, Krahn AD. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011; 8:864-871

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitani Y, Ohta K, Yodoya N, Otsuki S, Ohashi H, Sawada H, Nagashima M, Sumitomo N, Komada Y: Public access defibrillation improved the outcome after out-of-hospital cardiac arrest in school-age children: a nationwide, population-based Utstein registry study in Japan. *Europace*. 2013; (in press)
2. Fukunaga H, Akimoto K, Furukawa T, Takahashi K, Kishiro M, Shimizu T, Kamiyama H, Sumitomo N. Improvement in non-tachycardia induced cardiac failure after radiofrequency catheter ablation in a child with a right-sided accessory pathway. *Heart and Vessels*. 2013;28: (in press)
3. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of Flecainide on Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias and Recurrences in Genotype-Negative Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Rhythm*. 2012
4. Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, Shimizu W, Sumitomo N. A left ventricular non-compaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation – a case report –. *Heart and Vessels*. 26: (in press), 2012.
5. Aizawa Y, Horie M, Inoue H, Kamakura S, Katoh T, Masunori Matsuzaki M, Takuro Misaki T, Yuji Murakawa M, Satoshi Ogawa S, Ken Okumura K, Sumitomo N, Yoshinaga M, Chinushi M, Fujiki A, Furushima H, Ikeda T, Ito M, Kuga K, Kusano K, Niwano S, Nohara R, Sasaki S, Shimizu A, Shimizu W, Shoda M, Hori M, Nakazawa M, Sugimoto T, Yamaguchi T. Guidelines for Risks and Prevention of Sudden Cardiac Death (JCS 2010) – Digest Version –, *Circ J* 2012; 76: 489 – 507.
6. Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Sumitomo N, Aonuma K. Tachycardia associated with twin atrioventricular nodes in an infant with heterotaxy and

interruption of inferior vena cava, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 32: (in press), 2012

7. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Fukuhara S, Watanabe H, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Probst V, Hagiwara N, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ. A Germline Mutation of Connexin40 Associated with A Juvenile Variant of Familial Progressive Heart Block Type 1. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 163-72
2. 学会発表
1. Sumitomo N: Invited Lecture, Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children, 4th Congress of the Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society, Taipei, Taiwan, 2012.4.4-7
 2. Sumitomo N: Invited Lecture, SIDS and QT prolongation, 4th Congress of the Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society, Taipei, Taiwan, 2012.4.4-7
 3. 住友直方: 特別講演「学校心臓検診と小児不整脈」、第4回 Heart-Care 連携会、八王子、2012.4.16
 4. 住友直方: 特別講演「カテコラミン誘発多形性心室頻拍とその亜型」、第40回埼玉不整脈ペーシング研究会、大宮、2012.6.2
 5. 住友直方: 特別講演「学校心臓検診と小児不整脈」、第128回日本小児科学会静岡地方会、静岡、2012.6.3
 6. 住友直方: 特別講演「小児不整脈の治療」、第28回循環器科連携カンファレンス、横浜、2012.6.29
 7. Sumitomo N: Invited Lecture, Part I: Case sharing, Topic 1: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Basic concept, ablation, and safety concerns -, Asia-Pacific Heart Rhythm Society 2012, Taipei, Taiwan, 2012.10.6
 8. Sumitomo N: Invited Lecture, The catheter ablation of ventricular tachyarrhythmias in children without structural heart disease, Topic 2: Catheter ablation for tachyarrhythmias in childhood, Asia-Pacific Heart Rhythm Society 2012, Taipei, Taiwan, 2012.10.6
 9. 住友直方: 専門医から学ぶ不整脈の臨床「小児の不整脈」、平成24年度 認定心電検査技師セミナー

- 一研修会、東京、2012.10.27
10. 住友直方:特別講演「小児不整脈治療の進歩」、第 123 回信州小児臨床談話会、松本、2012.11.17
 11. 住友直方:アブレーションセミナー「先天性心疾患に伴う心室性不整脈」、宇部、2012.11.24
 12. 住友直方:特別講演「学校健診 気をつける不整脈、小児のカテーテルアブレーション」、第 12 回港北小児循環器カンファレンス、横浜、2012.12.4
 13. 鮎沢 衛、住友直方、中村隆広、福原淳示、市川理恵、松村昌治、宮下理夫、金丸 浩、岡田 知雄、麦島秀雄:学校心臓検診の歴史と現状、第115回日本小児科学会、福岡、2012.4.21
 14. 蒔田直昌、堀江 稔、清水 渉、住友直方、関 明子、牧山 武、渡部 祐、赤星正純:シンポジウムII、遺伝性不整脈の臨床from bench to bedside、進行性心臓伝導障害の全国レジストリー、第27回日本不整脈学会、横浜、2012.7.6
 15. 相庭武司、牧元久樹、山形研一郎、中島育太郎、宮本康二、山田優子、岡村英夫、野田 崇、里見和浩、石原正治、安斉俊久、安田 聡、小川久雄、鎌倉史郎、宮本恵宏、清水 渉、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、住友直方:シンポジウムII、遺伝性不整脈の臨床from bench to bedside、先天性QT延長症候群における遺伝子変異領域と予後・治療の選択、第27回日本不整脈学会、横浜、2012.7.6
 16. 蒔田直昌、堀江 稔、清水 渉、住友直方、関 明子、牧山 武、渡部 裕、赤星正純:シンポジウムII、「遺伝性不整脈の臨床from bench to bedside」進行性心臓伝導障害の全国レジストリー、第27回日本不整脈学会、横浜、2012.7.6
 17. 相庭武司、牧元久樹、山形研一郎、中島育太郎、宮本康二、山田優子、岡村英夫、野田 崇、里見和浩、石原正治、安斉俊久、安田 聡、小川久雄、鎌倉史郎、宮本恵宏、清水 渉、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、住友直方:シンポジウムII、「遺伝性不整脈の臨床 from bench to bedside」先天性 QT 延長症候群における遺伝子変異領域と予後・治療の選択、第 27 回日本不整脈学会、横浜、2012.7.6
 18. Ayusawa M, Sumitomo N, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Kanamaru H, Okada T, toh S, Mugishima H: Unexpected Sudden Cardiac Death Under School Supervision in Japan, 46th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Istanbul, Turkey, 2012.5.25
 19. 加藤愛章、堀米仁志、住友直方、鈴木博、竹田津未生、牛ノ濱大也、高橋一浩、高橋秀人、吉永正夫、長嶋正實:胎児～乳児期発症の先天性QT延長症候群の臨床像(全国調査結果の続報、第48回日本小児循環器学会、京都、2012.7.6
 20. 岩本眞理、田内宣生、長嶋正實、吉永正夫、住友直方、上野倫彦、堀米仁志、立野滋、泉田直己、高橋良明、牛ノ濱大也、日本小児循環器学会学校心臓検診拡大委員会:肥大型心筋症の心電図の検討(第2報)、第48回日本小児循環器学会、京都、2012.7.6
 21. 金丸 浩、唐澤賢祐、鮎沢 衛、住友直方、麦島秀雄、近藤千里、小児核医学研究会アンケート調査WG:胎児～乳児期発症の先天性QT延長症候群の臨床像(全国調査結果の続報)、第48回日本小児循環器学会、京都、2012.7.6
 22. 檜村太陽、田所秋宏、相澤利彦、中澤康弘、遠藤裕二、神山 浩、住友直方:小児カテーテルアブレーションにおける、患者被曝、透視線量の低減に関する検討、第60回日本心臓病学会、金沢、2012.9.15
 23. 牛ノ濱大也、住友直方:無冠尖からの高周波通電が有効であった心室頻拍の小児例、第17回日本小児心電学研究会、沖縄、2012.10.19
 24. 野村亜希子、住友直方、大熊洋美、阿部百合子、中村隆広、市川理恵、福原淳示、松村昌治、宮下理夫、神山 浩、鮎沢衛、麦島秀雄:心室期外収縮による不整脈源性心不全に対しアブレーションが奏効した心房中隔欠損術後の1例、第17回日本小児心電学研究会、沖縄、2012.10.19
 25. 三谷義英、太田邦雄、淀谷典子、大槻祥一郎、大橋啓之、澤田博文、長嶋正實、住友直方:ウツタインデータから見た最近の日本の小中学生の心原性院外心停止の疫学像、第17回日本小児心電学研究会、沖縄、2012.10.20
 26. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Viskin S, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Till J, Kannankeril PJ, Horie H, Knollmann BC, Wilde AAM: Effects of Flecainide on Exercise-Induced Arrhythmias and Recurrences in Genotype-Negative

Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, American Heart Association Scientific Session 2012, Los Angeles, USA, 2012.11.6

27. Mitani Y, Ohta K, Yodoya N, Otsuki S, Ohashi H, Sawada H, Nagashima M, Sumitomo N, Komada Y: Public Access Defibrillation Improved the Outcome after Out-Of-Hospital Cardiac Arrests in School-Age Children: A Nationwide, Population-Based, Utstein Registry Study in Japan, American Heart Association Scientific Session 2012, Los Angeles, USA, 2012.11.7

28. Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Shimizu W: Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome, American Heart Association Scientific Session 2012, Los Angeles, USA, 2012.11.7

29. 大熊洋美、住友直方、渡邊拓史、阿部百合子、中村隆広、福原淳示、市川理恵、松村昌治、宮下理夫、神山 浩、鮎沢 衛、岡田知雄、麦島秀雄、福永英生：心房心筋炎を期に偽性心室頻

拍、房室回帰頻拍を発症したと考えられる WPW 症候群の幼児例、第 25 回臨床不整脈研究会、東京、2013.1.12

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
なし

致死性不整脈疾患の遺伝学的解析に関する研究

研究分担者 田中 敏博 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 副センター長

研究要旨

致死性不整脈疾患の遺伝的背景を解明するために、患者のDNAサンプル約200症例を用いてエクソーム解析を施行した。現時点で複数の候補遺伝子を同定した。今後は家系内発症者のサンプルを用いて絞り込みを行う予定である。

A. 研究目的

QT延長症候群を始めとする難治性不整脈疾患では心室細動など血行動態を悪化させる心室性不整脈の生じる危険性が高くなり、失神発作さらには突然死の原因となる。QT延長症候群については、遺伝子異常が同定されるのは患者全体の半分にも満たず、遺伝的要因の解明は不十分である。近年のゲノム情報取得技術の長足の進歩により、ゲノム上の遺伝子領域のうちアミノ酸をコードする部分(エクソン)を一挙に解析することが可能となった(エクソーム解析)。この手法を用いることにより、仮説を置かない形で新規原因遺伝子を同定できる可能性がある。このエクソーム解析により、不整脈疾患の分子遺伝学的背景を探る端緒とするのが本研究の目的である。

B. 研究方法

国立循環器病研究センターにおいて収集したQT延長症候群の患者191症例のゲノムDNAを用いて、エクソーム解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、関係する機関の倫理審査委員会に研究計画を提出し、承認を得た。

C. 研究結果

1サンプルにつき、平均で17,242箇所(17,242)のSNV(single nucleotide variation)を認めた。そのうちでアミノ酸変化を伴うものは8,130箇所であった。一般集団との比較により、患者集団全体で28,002箇所にも及ぶ、アミノ酸変化を伴うSNVを認めた。

D. 考察

今回の解析においては、非常に多数のSNVが同定されたが、これは家系例ではなく、孤発例を用いたため、絞り込みができなかったことが原因の一つと考えられる。その他、本疾患の特徴である、多彩な遺伝的要因(genetic heterogeneity)も大きな要因の一つであろう。家系例を調べることにより、同一家系内の複数の発症者を比較することが可能となり、候補遺伝子の絞り込みができると考えられる。

E. 結論

QT延長症候群の患者のゲノムDNAを用いてエクソーム解析を行った。孤発例の検索により、患者集団全体で28,002箇所にも及ぶSNVを認めた。絞り込みを行うために、今後は家系例を用いてエクソーム解析を行う予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada Y, et al. Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. *Nature Genetics*, 44:302-306, 2012

2. Wen W, et al. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nature Genetics*, 44:307-311, 2012

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

なし