

遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた病態解明と診断・治療法の開発に関する研究

研究分担者 萩原 誠久 東京女子医科大学 循環器内科 主任教授

研究要旨 本年度は当施設に通院中の進行性心臓伝導障害(PCCD)の2家系について、臨床像、体表面心電図の検討と候補遺伝子解析を行った。PCCDの診断基準としては二束ブロック、2型2度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックを持つ、あるいは失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴を持つ症例とした。2家系17症例の理解と協力が得られた。家系1は2例の突然死と3例のペースメーカー植え込み症例があり、14例中9例が右脚ブロックを示した。これら罹患者のうち数例に於いて、ペースメーカー植え込み時期の一致や、心房心筋症に類似した病態がみられた。遺伝子解析は現在進行中であるが、現時点では候補遺伝子Aの異常が認められた。家系2では、現在のところ発端者を含め3例の協力が得られた。発端者は心室細動からの蘇生例であり、心電図では右脚ブロックを認めた。右室心筋生検で脂肪浸潤を認めており、確定診断には至らないが、不整脈源性右室心筋症の可能性もある症例である。この症例に候補遺伝子Bの変異が認められ、正常心電図を示す2例にはこの変異は認められなかった。この遺伝子異常は他施設の2家系のPCCD症例に発見されたものと同じであった。

A．研究目的

遺伝性不整脈疾患の原因遺伝子の解明及び病態との関連を解析し、診断・治療に役立てること。

B．研究方法

当施設循環器内科に通院中の遺伝性不整脈疾患の家系について、病歴と臨床像、体表面心電図の検討（当施設）及び遺伝子解析（長崎大学）を行い、罹患者及び非罹患者の比較を行った。

PCCDの診断基準としては、二束ブロック、2型2度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックを持つ、または失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴を持つ症例とし、器質的心疾患があっても、徐脈による症状・病態がそれに先立っている、あるいは徐脈の関与が疑われる症例は除外しないものとした。遺伝子解析は長崎大学 蒔田直昌教授に依頼した。（倫理面への配慮）以下の全てについて被検者に説明し同意を得た上で研究に参加して頂いた。

研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益を受けないこと、同意は撤回できること

研究の意義（背景）、目的、対象、方法、実施期間、予定被験者数

研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益

個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧

研究成果の発表および特許が発生した場合の取扱い

研究に係る被験者の費用負担、研究資金源と利益

相反

研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口（連絡先）

被験者に健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

C．研究結果

進行性心臓伝導障害の2家系計17人について臨床像、心電図及び遺伝子異常について検討した。家系1は、2例の突然死と3例のペースメーカー植え込み症例を含み、体表面心電図では14例中9例が右脚ブロックを示した。ペースメーカー植え込みを行った3例は同胞で、植え込みの原因疾患は2例が房室ブロック、1例が洞機能不全症候群であった。いずれも植え込み時期が60歳後半であったことも興味深い。突然死した2例も55歳と60歳であり比較的高齢である。また、房室ブロックの2例では、心臓超音波検査の結果、心房心筋症に類似した病態を認めた。この家系について、長崎大学で現在詳細な遺伝子解析が進行中である。現時点では、右脚ブロックを示した9例については、いずれも第2染色体上にある候補遺伝子Aの変異を認めており、正常心電図を示した残りの5例にはこの遺伝子異常はみられていない。

家系2は発端者が心室頻拍・心室細動による失神のため植え込み型除細動器を植え込んだ症例である。現在のところ、この家系内では、心電図、採血に協力を得られた親族は発端者を含め3例である。そのうち、失神の既往があり、右脚ブロックを示しているのは発端者のみで、他2例は無症状で正常心電図であった。発端者は右室心筋生検で脂肪浸潤を

認めており、確定診断には至らないが、不整脈源性右室心筋症 (ARVC/D) の可能性もある。この家系についても、現在遺伝子解析が進行中であり、現段階では発端者に第16染色体上の候補遺伝子Bのミスセンス変異が認められ、他2例にはこの変異は認められなかった。この遺伝子異常は他施設の2家系のPCCD症例に発見されたものと同じである。

D . 考察

家系1の中で、ペースメーカー植え込みを行っている罹患者の2例に於いて、心臓超音波検査の結果、心房心筋症に類似した病態を認めた。心筋細胞や刺激伝導系の構築、細胞間の連絡に何等かの異常がある可能性もある。また、この2例と同胞を含めた罹患者3例に於いて、植え込み時期の一致がみられること、突然死の2例もそれに近い年齢であることから、伝導障害の進行・発症には加齢など他の因子が関与していることも考えられる。罹患者にみられる候補遺伝子Aの変異は非罹患者には認められておらず、病態に関与している可能性がある。

家系2については、候補遺伝子Bの変異が罹患者に認められ、非罹患者には認められなかったこと、この遺伝子変異が別のPCCDの2家系でみられた変異と一致していることは大変興味深く、PCCDの原因遺伝子として確立する可能性もある。まだ症例数が3例と少ないため、今後も親族の理解と協力を得て例数を増やして検討する必要がある。

E . 結論

進行性心臓伝導障害の2家系について、臨床像、心電図及び遺伝子異常について検討した。家系1では突然死、伝導障害によるペースメーカー植え込み、心房心筋症に類似した病態がみられた。右脚ブロック型心電図を示す罹患者において、遺伝子解析の結果、第2染色体上にある候補遺伝子Aの変異が認められた。家系2では、ARVC/Dの疑いがあり心室頻拍、心室細動による植え込み型除細動器植え込みを行った右脚ブロック症例において、第16染色体上にある候補遺伝子Bの変異が認められ、非罹患者には変異は認められなかった。いずれの家系においても、罹患者に認められた遺伝子変異は非罹患者には認められないことから、これらの遺伝子変異が病態に関与していると考えられるが、現在も詳細な遺伝子解析が進行中であり、結果が確定するまでは結論を待たなくてはならない。

G . 研究発表

1. 論文発表

1: Ejima K, Shoda M, Miyazaki S, Yashiro B, Wakisaka O, Manaka T, Hagiwara N. Localized reentrant tachycardia in the aorta contiguity

region mimicking perimitral atrial flutter in the context of atrial fibrillation ablation. *Heart Vessels*. 2012 Oct 19. Epub

2: Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb;5(1):163-72.

3: Sekiguchi H, Ii M, Jujo K, Thorne T, Ito A, Klyachko E, Hamada H, Kessler JA, Tabata Y, Kawana M, Asahi M, Hagiwara N, Losordo DW. Estradiol promotes neural stem cell differentiation into endothelial lineage and angiogenesis in injured peripheral nerve. *Angiogenesis*. 2012 Sep 2;16(1):45-58

4: Momose M, Miyake Y, Fukushima K, Nakajima T, Kondo C, Hagiwara N, Sato A, Uchigata Y, Sakai S. Prognostic Value of (123)I-Betamethyl-p-Iodophenyl-Pentadecanoic Acid Single-Photon Emission Computed Tomography in Diabetic Patients With Suspected Ischemic Heart Disease. *Circ J*. 2012 Oct 25;76(11):2633-9.

5: Matsuura K, Wada M, Shimizu T, Haraguchi Y, Sato F, Sugiyama K, Konishi K, Shiba Y, Ichikawa H, Tachibana A, Ikeda U, Yamato M, Hagiwara N, Okano T. Creation of human cardiac cell sheets using pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Aug 24;425(2):321-7.

6: Ejima K, Shoda M, Manaka T, Hagiwara N. Ratchet syndrome. *Intern Med*. 2012;51(9):1139.

7: Yashiro B, Shoda M, Tomizawa Y, Manaka T, Hagiwara N. Long-term results of a cardiovascular implantable electronic device wrapped with an expanded polytetrafluoroethylene sheet. *J Artif Organs*. 2012 Sep;15(3):244-9.

8: Sekiguchi H, Ii M, Jujo K, Renault MA,

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巡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