

## 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 single nucleotide variation)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