

遺伝性不整脈の臨床診断、遺伝子解析に関する基礎及び臨床研究

研究分担者 相庭 武司 国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医長

研究要旨

先天性QT 延長症候群(LQTS)は心電図でのQT 時間延長に伴いTorsade de Pointes(TdP)と呼ばれる致死性の心室性不整脈を引き起こし、失神発作や突然死の原因となる疾患である。変異のある遺伝子の種類により現在1~13 のタイプに分類されているが、LQT1~3 型が9 割を占める。遺伝子診断率の向上(50~70%)により遺伝子型と表現型との関連や、さらに同じ遺伝子型でも変異部位別の重症度の違いが検討されてきている。国内の多施設登録研究によって遺伝子型のみならず変異部位による特異的な重症度の評価・治療方法の選択が可能になりつつある。しかし、同一家系内で同じ遺伝子異常を有しているにもかかわらず、心事故の発症リスクに差が認められることも珍しくなく、遺伝子の変異だけですべてが説明可能なわけではない。本研究ではまずこれまでの国内登録研究のデータベースをもとに日本人のQT延長症候群の遺伝子型と表現形(心電図異常など)の関係を明らかにし、さらに変異部位別の予後やβ遮断薬に対する治療抵抗性などを明らかにする。さらにはパッチクランプ実験によるイオンチャネル機能解析を行い、その原因となる分子生物学的基盤を明らかにする。今後は年齢、性差や遺伝子多型の存在などさまざまな修飾因子を考慮し、それに基づく個別リスク評価と治療法の選択が可能となると思われる。

A. 研究目的

先天性QT 延長症候群(LQTS)では遺伝子診断により遺伝子型に沿った特異的な生活指導や治療が実践されつつある。一方で同じ遺伝子型でも変異の種類や領域によって治療効果や予後に差があるなど十分に解明されていない点も多い。そこで本研究では先天性QT 延長症候群多施設登録(厚生労働省研究班)データベースをもとに各遺伝子型(LQT1~3)の遺伝子変異領域と予後、治療効果について検討した。

B. 研究方法

遺伝子型の判明している先天性LQTS患者950例(LQT1:408、LQT2:386、LQT3:112例)における遺伝子異常の特徴と心イベント、治療、予後について検討した。

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、疫学研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し実施する。

C. 研究結果

LQT1(変異計64箇所、発端者:203、家族:205例)では170例に失神の既往があり、そのうち33例(19%)が致死性(心停止、VF)イベントであった。80%の心事故は運動または水泳中で、情動ストレスや安静時の発作は5%以下であった。変異部位ではC末端の比ベ膜貫通領域の変異にイベントの発生が多く、特に致死性イベントはS4-S5 inner loop やS5-pore-S6の変異の患者に多くみられた。β遮断薬

内服後のイベントは18例/158例(11%)に認め、その72%はS5-pore-S6部位の変異であった。

LQT2(変異計172箇所、発端者:219、家族:167例)では190例に失神の既往があり、そのうち52例(27%)が致死性イベントであった。心事故の誘因に運動(10%)は少なく、6割以上が情動ストレス(32%)か安静・睡眠中(32%)で、致死性イベントの半数は安静・睡眠中であった。β遮断薬後も35例/178例(20%)に失神を認めその40%は致死性イベントであった。イベントはS5-pore-S6の変異の患者はそれ以外の変異よりも多く、かつ治療抵抗性であった。

LQT3(変異計32箇所、発端者:66、家族51例)では34例が失神の既往あり、そのうち15例(44%)は致死性イベントであった。心事故は安静・睡眠中(55%)や情動ストレス時(21%)に多く、運動中(10%)は少ない。93%の致死性イベントは安静・睡眠中に生じており、その多くが初回発作であった。発端者、QT時間、S5-S6変異が独立した予後規定因子であるが、致死性イベントに対してはS5-S6変異がそれ以外の変異の7.3倍の危険を認めた。

D. 考察

先天性LQTSでは遺伝子診断率の向上(50~70%)により、遺伝子型と表現型との関連や、さらに同じ遺伝子型でも変異部位別の重症度の違いが検討されてきており、遺伝子型のみならず変異部位による特異的な診断・治療方法の選択が可能になりつつある。

しかし、同一家系内で同じ遺伝子異常を有しているにもかかわらず、心事故の発症リスクに差が認められることも珍しくなく、遺伝子の変異だけですべてが説明可能なわけではない。今後は年齢、性差や遺伝子多型の存在などさまざまな修飾因子を考慮し、それに基づく個別リスク評価と治療法の選択が可能となると思われる。

E. 結論

LQT1～3では各遺伝子変異部位から予後、治療効果についてある程度予測可能になりつつある。中でも各チャンネルのポア領域の変異は重症度予測として有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aiba T, Barth AS, Hesketh GG, Hashimoto YL, Chakir K, Tunin RS, Greenstein JL, Winslow RL, Kass DA, Tomaselli GF. Cardiac Resynchronization Therapy Improves Altered Na Channel Gating in Canine Model of Dyssynchronous Heart Failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 May 6. (Epub)
- 2) Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes CN, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ohno S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y. A Nonsynonymous Polymorphism in Semaphorin 3A as a Risk Factor for Human Unexplained Cardiac Arrest with Documented Ventricular Fibrillation. *PLoS Genet*. 2013 Apr;9(4):e1003364.
- 3) Das S, Aiba T, Rosenberg M, Hessler K, Xiao C, Quintero PA, Ottaviano FG, Knight AC, Graham EL, Boström P, Morrisette MR, del Monte F, Begley MJ, Cantley LC, Ellinor PT, Tomaselli GF, Rosenzweig A. Pathological role of serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 in adverse ventricular remodeling. *Circulation*. 2012 Oct 30;126(18):2208-19.
- 4) Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, Shimizu W. Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ J*. 2012;76(9):2112-8. Epub 2012 Jun 23.
- 5) Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y,

Yamakawa H, Matsuhashi T, Ohno Y, Toyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res*. 2012 Sep 1;95(4):419-29.

- 6) Aiba T, Tomaselli G. Electrical remodeling in dyssynchrony and resynchronization. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012 Apr;5(2):170-9.
- 7) Sachse FB, Torres NS, Savio-Galimberti E, Aiba T, Kass DA, Tomaselli GF, Bridge JH. Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. *Circ Res*. 2012 Feb 17;110(4):588-97.
- 8) Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2012 Jan;9(1):77-83.
- 9) Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2012 Jan;9(1):77-83.

2. 学会発表

- 1) Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano F 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. *AHA* 2012

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

