

QT延長症候群のエクソームシーケンス解析

研究分担者 田中 敏博 東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター 教授

研究要旨

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い、アミノ酸変化を伴う遺伝子変化を8,130箇所同定した。家系例を用いたパスウェイ解析において、有望な原因遺伝子候補群を同定した。

A. 研究目的

QT延長症候群は致死性不整脈疾患のひとつであり、心電図上QT時間の延長をきたすことを特徴とする。これまでの遺伝子解析研究の成果により、約6割の患者に遺伝子変異を認める。しかしながら、残りの患者については原因遺伝子が判明しない。新たな原因遺伝子同定のために、最新のゲノム解析手法であるエクソーム解析を行った。

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延長症候群の患者のうち、原因遺伝子が発見されていない191症例のゲノムDNAを用いて、ゲノム上の遺伝子のエクソン部分をすべてシーケンスした。非患者のデータベースを用いて、候補遺伝子の絞り込みを行った。また、複数のDNAが得られている家系を用いてsegregationの有無から判断する絞り込みも行った。さらにパスウェイ解析を行い、得られた結果の妥当性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は研究実施機関である国立循環器病研究センター、理化学研究所、および東京医科歯科大学においてそれぞれ倫理審査委員会での承認を受けた後に当該機関での研究を開始した。

C. 研究結果

1 サンプルにつき、平均で17,242箇所のSNV(single nucleotide variation)を認めた。そのうち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。複数のDNAサンプルが得られている家系を用いて、候補遺伝子群の絞り込みを行い、加えてパスウェイ解析により9

種類の新規原因遺伝子の候補を同定した。

D. 考察

遺伝学的に独立したサンプルのみを用いた解析では、候補となる遺伝子が非常に多く、絞り込みが困難であったが、家系を用いた解析により、ある程度の絞り込みに成功したと考えられる。

E. 結論

QT延長症候群の患者のゲノムDNAを用いて、エクソーム解析およびパスウェイ解析を行い、9種類の新規原因遺伝子候補を同定した。

G. 研究発表

- 論文発表
 - Tanaka T, et al. Novel Genetic Markers Associate with Atrial Fibrillation Risk in Europeans and Japanese. Journal of the American College of Cardiology, in press
 - Tanaka T, et al. Genome wide analysis of drug-induced Torsades de Pointes: lack of common variants with large effect sizes. PLoS One 13:08180R2, 2013
 - Tanaka T, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. Nature Genetics 44:670-675, 2012

- 学会発表
特記なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし