

新たな不整脈の原因遺伝子としての SCN5A プロモーター領域の役割

研究分担者 渡部 裕 新潟大学医歯学総合研究科 循環器内科 助教

研究要旨

様々な不整脈に罹患した1,298例においてSCN5Aプロモーター領域の遺伝子検査を行なった。Brugada症候群、特発性心室細動、洞不全症候群、心臓伝導障害ないしは心房細動に罹患した症例においてSCN5Aプロモーターの変異を同定し、SCN5Aプロモーター領域の遺伝子変異は新たな不整脈の原因となることが示された。

A. 研究目的

心臓ナトリウムチャンネル遺伝子SCN5Aのプロモーター領域の変異による特発性心室細動や伝導障害といった様々な不整脈症候群発症への関与について明らかにすること。

B. 研究方法

様々な不整脈に罹患した 1,298 例においてSCN5A プロモーター領域の遺伝子検査を行い、変異の機能異常を検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析を行うにあたり書面による同意を得て採血を行った。検体は連結可能匿名化して遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

Brugada症候群14例、特発性心室細動5例、洞不全症候群1例、心臓伝導障害3例、心房細動6例の合計29例でSCN5Aプロモーターの変異を同定した。ルシフェラーゼアッセイを用いた変異プロモーターの機能解析では、野生型と比較して変異プロモーターの活性が低下していた。ChIPSeq解析では大部分のプロモーター変異は、転写因子結合部位に存在していた。

D. 考察

SCN5A のエクソン領域の変異は、ナトリウム電流の低下から様々な不整脈を来しうる重要な遺伝的原因である。今回の検討にて、プロモーター領域の変異がナトリウムチャンネルの発現を低下させて、不整脈の発症に関与していることが示唆された。これにより、突然死の予知と予防に重要な知見が明らかとなった。また、エクソン以外の領域が疾患発症に関与していることを新たに示した。

E. 結論

SCN5A プロモーター領域の変異は様々な種類の不整脈の遺伝的原因であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato A, Watanabe H, Sonoda K, Chinushi M, Tsuda T, Izumi D, Furushima H, Minamino T. Augmentation of the j wave by rapid pacing in a patient with vasospastic angina. Int J Cardiol. 2014
2. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. Int J Cardiol. 2014
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. 2013;10:542-547
4. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, Shimizu W, Horie M, Minamino T, Makita N. Scn5a mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. Int J Cardiol.

2013;165:e21-23

5. Watanabe H, Minamino T. Role of mutations in I-type calcium channel genes in brugada syndrome, early repolarization syndrome, and idiopathic ventricular fibrillation associated with right bundle branch block. *Circ J*. 2013;77:1689-1690
6. Watanabe H, Minamino T. Similarities and differences of clinical characteristics between brugada syndrome and early repolarization syndrome. *Journal of Arrhythmia*. 2013;29:134-137
7. Villafane J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, Watanabe H, Horie M, Anttonen O, Kannankeril P, Faulkner B, Bleiz J, Makiyama T, Shimizu W, Hamilton RM, Young ML. Long-term follow-up of a pediatric cohort with short qt syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1183-1191
8. 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;9:e1003364
9. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart

V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Kaab S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, Aiba T, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Bezieau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R. Common variants at *scn5a-sc10a* and *hey2* are associated with brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nature genetics*. 2013;45:1044-1049

## 2. 学会発表

1. Yagihara N, Watanabe H, Stéphanie Chatel, Phil Barnet, Wataru Shimizu, Minoru Horie, Jean-Jacques Schott, Connie R. Bezzina, Tooru Minamino, Naomasa Makita, MD. Mutations in the SCN5A Promoter associated with Brugada syndrome. ESC2013

## 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