

多施設登録研究による先天性 QT 延長症候群の日本人の臨床ならびに遺伝子型のエビデンス

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

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LQTS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、遺伝子型と臨床症状(表現型)との関連(genotype-phenotype correlation)が詳細に検討され、遺伝子型別の臨床的特徴が明らかとなっている。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。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我が国における各遺伝子型(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

2005年~2012年までに遺伝子検査よりLQT1~3型と診断された合計1123例(発端者615例、家族508例)を登録し、心臓イベント(失神、心停止、心室細動)との関係を比較検討した。

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した。

C. 研究結果

LQT1(変異計84箇所、発端者:274、家族:248例)では212例に失神の既往があり、そのうち40

例(19%)が致死性(心停止、VF)イベントであった。72%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/184例(10%)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:275、家族:214例)では239例に失神の既往があり、そのうち66例(28%)が致死性イベントであった。心事故の誘因に運動(11%)は少なく、6割以上が情動ストレス(33%)か安静・睡眠中(29%)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37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

遺伝子型と心イベント

日本人の登録研究では LQT1 ~ 3 の遺伝子型が判明した 1100 例の約半数が発端者で残りが家族であった。各遺伝子型の頻度は LQT1:2:3 型が 4:4:1 の割合で概ねこれまでの報告通りであった。初回心事故の発症年齢は LQT1 型が LQT2、LQT3 型に比べて若く、LQT1 患者では 20 歳以降の初回発症は比較的少ないとされているが、日本人のデータでも LQT1 患者の初回心イベントは平均 13 歳と LQT2 (19 歳)、LQT3 (17 歳) に比べて若年であった。

生涯心事故発生率については、Zareba らは LQT1、LQT2 型で LQT3 型に比べ高いと報告しているが、Priori らは LQT1 型では非浸透患者が多く、LQT2、LQT3 型の心事故発生率が高いとしている。我々の登録研究では心事故全体の発生頻度は LQT2 (50%)、LQT1 (43%)、LQT3 (30%) の順に多いが、一方で心停止や心室細動などの致死性イベントの割合は LQT3 (44%)、LQT2 (27%)、LQT1 (19%) と LQT3 型が高い。すなわち LQT3 型ではイベントの頻度は比較的少ないものの一旦生じたとき重篤で、致死的な心事故の危険性は LQT3 型で高いといえる。

心イベントのきっかけは、LQT1 型は運動中が 70% と最も多く、LQT2 型では突然の覚醒や感情ストレスが 35%、睡眠中や安静時が 35%、LQT3 型では 55% が睡眠・安静時であり、概ねこれまでの報告同様であった。

遺伝子変異部位、変異タイプによる重症度評価

LQT1 型では、*KCNQ1* 遺伝子上の変異部位、変異タイプ、変異の機能異常が重症度に及ぼす影響が検討されている。変異部位別では、膜貫通領域 (transmembrane) に変異を有する LQT1 患者は C 末端 (C-terminus) 領域に変異を有する LQT1 患者に比べて心事故発生率が有意に高く、QT 時間も有意に長いことが報告されている。また、変異タイプの約 80% はミスセンス変異であるが、ミスセンス変異を有する患者は非ミスセンス変異を有する患者に比べて有意差は認めないが心事故発生率が高いとも言われる。さらに機能的に dominant negative effect を示す LQT1 患者はそれ以外の LQT1 患者に比べて、心事故発生率が高いことも報告されている。

LQT2 型でも、*KCNH2* 遺伝子上の変異部位と変異タイプを含めた重症度評価が報告されており、膜貫通 pore 領域のミスセンス変異患者が最も重症であるが、C 末端領域に変異を有する患者では、ミスセンス変異に比べてフレームシフト変異やナンセンス変異などのノンミスセンス変異の方が重症であることも明らかとなった。日本人の登録研究におい

ても変異部位と重症度、予後について検討を行っているが LQT1,2 とも概ねこれまでの報告と同様の結果が得られている。

LQT3 型では LQT1,2 に比べて症例数も少なく、さらに LQT3 の原因遺伝子である *SCN5A* は LQT3 以外に Brugada 症候群や進行性心臓伝導障害 (PCCD) など多彩な表現型を呈することもあり、その変異部位と予後との関係は十分検討されていなかった。我々が日本人の登録研究から行った検討では、LQT3 型のセグメント 5-6 間の pore 領域における変異では、それ以外の場所に比べて明らかに致死性の心イベントが多い結果が得られた。

今後は遺伝子型にとどまらず、各遺伝子型の変異部位や変異タイプなどを考慮した治療が行われていくものと考えられる。またいわゆる hot spot と呼ばれる一部の遺伝子変異部位では非常に多数の家系、患者が見つかることがある。特に LQT1 では *KCNQ1* 遺伝子上の一部の変異部位に多くの症例が見つかり、これは欧米からの報告と必ずしも一致せず人種の違いが影響している可能性もある。日本人の LQT1 ではこのような hot spot の変異はその他の変異部位に比べてイベント発生頻度が高い可能性がある。

E . 結論

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、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。しかしながら同じ遺伝子異常を有している家族でも、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全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様々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。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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, Käab 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,

Bézieau 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-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death . Nat Genet 2013 Sep;45(9):1044-9 .

2. Kawakami T, Aiba T, Yamada T, Okayama H, Kazatani Y, Konishi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kamakura S, Makita N, Shimizu W. Variable expressivity of phenotype in a frameshift mutation of cardiac sodium channel SCN5A. J Arrhythmia 2013;29: 291-295.
3. Kamakura T, Kawata H, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Kamakura S, Kimura T, Shimizu W . Significance of non-type 1 anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome . J Am Coll Cardiol . 2013;62(17):1610-8 .
4. 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(4):e1003364 .

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, Tanak 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

