

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
（分担）研究報告書

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・  
ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 慶應義塾大学 福田 恵一、湯浅 慎介、相澤 義泰

研究要旨

遺伝性不整脈疾患の突然死の原因の病態解明および早期診断、有効な治療法の検索を目的とする。当該疾患の患者において原因遺伝子を同定した上で、疾患特異的iPS細胞を作成し、各種研究、解析を行う。またその結果を速やかに実臨床へフィードバックし、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に貢献する。

A．研究目的

遺伝性不整脈疾患の突然死の原因の病態解明および早期診断、有効な治療法の検索を目的とする。当該疾患の患者において原因遺伝子を同定した上で、疾患特異的iPS細胞を作成し、各種研究、解析を行う。またその結果を速やかに実臨床へフィードバックし、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に貢献する。

B．研究方法

慶應義塾大学病院循環器内科を外来通院または入院加療を行っている患者に対し、QT延長症候群、ブルガダ症候群、家族性心房細動、家族性ペースメーカー症候群などの当該疾患を有している者に対し、書面にて説明と同意を得た上で遺伝子解析目的の採血を行った。またそれぞれの疾患特異的iPS細胞を作成し（QT延長症候群は1,2,3,7型）、不整脈の病態解明、薬効評価などを行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたり、本研究の目的、方法、同意書などは慶應義塾大学病院の倫理委員会によって承認されたものである。なお遺伝子解析にあたり研究対象全患者には書面を用いて説明し同意書を得た。

C．研究結果

QT延長症候群患者の家系において1型1名、2型2名、3型/ブルガダ合併1名、7型3名の患者からiPS細胞を作製した。1型では疾患特異的iPS細胞を作製した。1型QT延長症候群の患者での基礎的検討では、IKr遮断薬であるE4031はコントロールおよび患者由来iPS細胞でFPDを延長させ、不整脈が発生した。またIKs遮断薬であるchromanol 293Bは患者由来のiPS細胞のFPDは延長させず、本患者

におけるIKsの障害が示唆された。3型/ブルガダ合併の患者由来ではLQT3型の表現型の再現が可能であった。SCN3Bのノックダウンによりブルガダ症候群の表現型の再現が可能であった。7型の患者ではCa過負荷が観察され不整脈源性のメカニズムを証明した。

D．考察

この新しい解析手段は従来のパッチクランプを用いた解析と結果が一致し、本解析は有用な手段であることが示された。

E．結論

疾患特異的iPS細胞の作成により、不整脈の病態解明、薬効評価などが可能になった。またこの新しい解析手段は従来のパッチクランプを用いた解析と結果が一致し、本解析は遺伝性不整脈疾患の病態解明において有用な手段であることが確立された。

F．研究発表

1. 論文発表 番号の前に を記して主に関連する5 - 10編程度をご記入下さい。番号の前にを記して

1. Aizawa Y, Kimura M, Kohno T, Fujita J, Fukuda K. Report of the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2015, Orlando. Circ J. 2015 Dec 25;80(1):51-7.
2. Aizawa Y, Negishi M, Kashimura S, Nakajima K, Kunitomi A, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, Kohsaka S, Takatsuki S, Fukuda K. Predictive factors of lead failure in patients

implanted with cardiac devices. In t J Cardiol. 2015 Nov 15;199:277-81.

3. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. Circ Res. 2015 Jun 5;116(12):2005-19.

## 2. 学会発表

1. **Yoshiyasu Aizawa**, Seiji Takatsuki, Seiko Ohno, Satoshi Nagase, Shogo Ito, Kazuaki Nakajima, Shin Kashimura, Akira Kunitomi, Yoshinori Katsumata, Takahiko Nishiyama, Takehiro Kimura, Nobuhiro Nishiyama, Yoko Tanimoto, Satoshi Ogawa, Kenjiro Kosaki, Keiichi Fukuda. Sex-dependency of Sick Sinus Syndrome Phenotype in Female Members of Familial Brugada Syndrome. Heart Rhythm 2015, Boston, MA, USA.
2. 中嶋一晶, **相澤義泰**, 伊藤章吾, 櫻村晋, 國富晃, 勝俣良紀, 西山崇比古, 木村雄弘, 西山信大, 谷本陽子, 湯浅慎介, 小崎健次郎, 福田恵一, 高月誠司. ラミン A/C 変異を認めた家族性洞不全症候群の 1 例. 第 27 回臨床不整脈研究会. 2015 年 1 月 10 日, 東京都港区. (優秀演題賞(3 位)受賞)
3. 伊藤章吾, **相澤義泰**, 中嶋一晶, 櫻村晋, 國富晃, 勝俣良紀, 西山崇比古, 木村雄

弘, 西山信大, 福本耕太郎, 谷本陽子, 高月誠司, 福田恵一. VF 再発および electrical storm を呈する Brugada 症候群・特発性心室細動症例の臨床的特徴. 第 13 回 特発性心室細動研究会(J-IVFS). 平成 27 年 2 月 14 日(土). 東京都千代田区.

4. 佐藤 由里子, **相澤 義泰**<sup>1</sup>, 宮部 彰<sup>2</sup>, 丸山 高<sup>2</sup>, 片桐 敏雄<sup>2</sup>, 登坂 淳<sup>2</sup>, 前田 備子<sup>2</sup>, 玉村 年健<sup>2</sup>, 水村 泰祐<sup>2</sup>, 高月 誠司<sup>1</sup>, 福田 恵一<sup>1</sup>, 杉村 洋一<sup>2</sup>. 重症肺炎に起因する発熱により incessant 型単形性心室頻拍を発症した Brugada 症候群の一例. 第 63 回日本心臓病学会学術集会. 2015 年 9 月 20 日, 神奈川県横浜市. (日本心臓病学会学術集会抄録 63 回 Page1131)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。

## 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について  
・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について

(1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

(2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成 18 年厚生労働省告示第 425 号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理

規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 書籍

| 著者氏名          | 論文タイトル名           | 書籍全体の編集者名             | 書籍名    | 出版社名 | 出版地 | 出版年   | ページ   |
|---------------|-------------------|-----------------------|--------|------|-----|-------|-------|
| 相澤義泰、<br>佐野元昭 | QT短縮症候群の<br>治療の実際 | 池田隆徳、<br>清水渉、高<br>橋尚彦 | 不整脈症候群 | 南江堂  | 東京都 | 2015年 | 52-57 |
|               |                   |                       |        |      |     |       |       |
|               |                   |                       |        |      |     |       |       |

## 雑誌

| 発表者氏名           | 論文タイトル名                  | 発表誌名    | 巻号    | ページ     | 出版年   |
|-----------------|--------------------------|---------|-------|---------|-------|
| 相澤義泰            | 右脚ブロックと不整脈<br>(総説)       | 呼吸と循環   | 63巻2号 | 154-159 | 2015年 |
| 猪原 拓, 相澤 義<br>泰 | 慶應循環器内科カンフ<br>ァレンス(第39回) | 月刊レジデント | 8巻2号  | 124-135 | 2015年 |
|                 |                          |         |       |         |       |