

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 清水 渉 日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 大学院教授

研究要旨:ブルガダ症候群(Brugada syndrome: BrS)における遺伝子診断の意義については未だ定まっていない。そこで本研究では BrS の関連遺伝子の *SCN5A* 変異の有無による BrS 症例の臨床的特徴や心電図学的特徴を比較検討した。*SCN5A* 変異を有する症例では心電図において刺激伝導障害が強くみられ、また臨床的にも心イベントが多く見られた。今回の結果は、BrS における遺伝子検査の重要性を示唆すると考えられる。

### A . 研究目的

ブルガダ症候群(Brugada syndrome: BrS)は、12 誘導心電図の V1 から V2(V3)誘導での coved 型の ST 上昇を特徴とし、致死性不整脈を発症し突然死の原因となる疾患である。その関連遺伝子として心臓に主に発現している電位依存性ナトリウム・イオンチャネル(NaV1.5)の  $\beta$ -サブユニットをエンコードする *SCN5A* は BrS の 15-30% に変異がみられるが、その変異の臨床的特徴や心電図学的特徴は未だ良く検討されていない。特に、今までは発端者のみでなく家族を全て含んだ報告しか見られないため、症例のセレクションバイアスを除く目的で研究対象を発端者に絞った。

### B . 研究方法

今回の研究は日本国内 14 の施設から *SCN5A* の変異の有無を調べた 415 例の BrS 発端者を対象に行った。全症例で安静時、またはナトリウムチャンネル阻害薬投与負荷試験後に典型的な type 1 Brugada 型心電図を呈していた。*SCN5A* 変異の有無による 12 誘導心電図学的特徴、心イベントに差異がみられるか前向きに検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は各病院の倫理委員会で認められた研究であり、本研究に参加した全症例は書面での研究参加に同意している。

### C . 研究結果

今回検討した 415 症例の平均年齢は 46 歳、403 症例(97%)は男性で、*SCN5A* 変異は 55 種類・

60 症例(14%)にみられ(*SCN5A*(+))、残りの 355 症例(86%)にはみられなかった(*SCN5A*(-))。*SCN5A*(+)と *SCN5A*(-)に年齢、性別、失神歴、突然死の家族歴等に有意差は認めなかった。

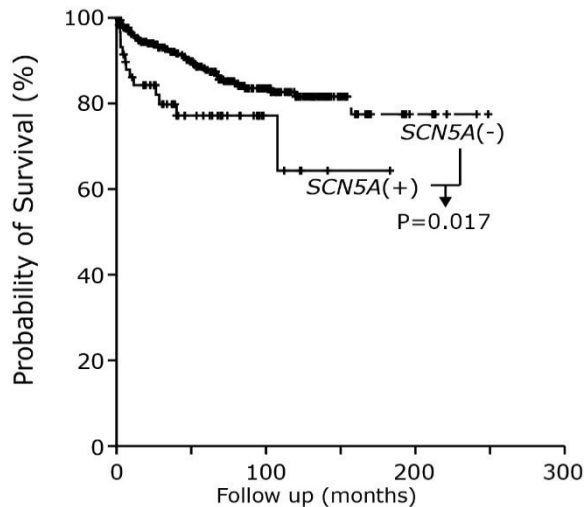
12 誘導心電図では安静時に典型的な type 1 Brugada 型心電図を呈する症例は両群間で有意差は認めなかった(80% vs. 71%,  $P = 0.138$ ) が、表 1 に示すように *SCN5A*(+)群では有意に伝導時間を反映する心電図指標に延長を認めた。

平均追跡期間 72 ヶ月間で、*SCN5A*(+)群では 13 例(22%)、*SCN5A*(-)群では 49 例(14%)で心イベントを認めた。log-rank 法により両群を比較したところ、有意に *SCN5A*(+)で心イベントを多く認めた(図 1)。単変量解析では心停止の既往、*SCN5A* 変異を有すること、QRS 幅の延長、心房細動を有することが有意な予測因子であった。これらを多変量解析したところ、心停止の既往、*SCN5A* 変異を有することが有意な予測因子であった。

	<i>SCN5A</i> (+)	<i>SCN5A</i> (-)	<i>P</i> value
(n)	60	355	
P	117 ± 27	93 ± 15	< 0.001
PQ	214 ± 46	176 ± 25	< 0.001
QRS	109 ± 21	94 ± 15	< 0.001

表 1 12 誘導心電図計測値 (単位は ms)

図1 SCN5Aの有無による心イベントのKaplan-Meier 曲線



SCN5A(-)	355	236	108	26	7	0
SCN5A(+)	60	25	6	1	0	0

#### D. 考察

今回の検討では SCN5A 変異を有する BrS 症例は、有さない症例より 12 誘導心電図にて刺激伝導系に障害を示す所見を認めた。ナトリウムチャンネルは心臓において刺激伝導系の重要な役割を果たしており、今回の結果はこれを裏付ける所見と思われる。

心イベントに関する予測因子については、SCN5A 変異を有することが新たにわかった。このことから、BrS 症例において、SCN5A の変異の有無を検査することは有用であることが示唆される。

一方、今まで有用と報告されていた突然死の家族歴や失神の既往は今回の患者群では有用な予測因子とはならなかった。

#### E. 結論

SCN5A 変異を有するブルガダ症候群症例は刺激伝導障害がみられた。また、SCN5A 変異の有無は心イベントの予測因子になることが明らかとなった。

#### F. 研究発表

- 論文発表
  - Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T: Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J.* 37(18): 1469-1475, 2016
  - Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri H, Ma C, Morita H, Nam GB, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AA: J-Wave syndromes expert consensus conference

report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm.* 32(5): 315-339, 2016

- Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina C, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ: Clinical aspects of type 3 long QT syndrome: An international multicenter study. *Circulation.* 134(12): 872-882, 2016
- Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden, Makita N: Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. *J Am Heart Assoc.* 5(9), 2016
- Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Fukushima-Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger J, Ackerman M, Shimizu W: Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada Syndrome: A Japanese multicenter registry. *Circulation.* 2017; in press

#### 2. 学会発表

- 清水 渉: 致死性遺伝性不整脈の遺伝子診断と治療. 教育講演 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会 (東京), 2016.7.6.
- Shimizu W: Genetics of long QT syndrome. Special Focus Session 6 "Cardiac Genetics" IGHG 2016, Kyoto. 2016.4.4.
- Shimizu W: Stroke Prevention of the Patients with Atrial Fibrillation. -New Options for Anticoagulant Therapy-. Luncheon Symposium 1. 8th Annual Scientific Session of Korean Heart Rhythm Society, Seoul. 2016.7.8.
- Shimizu W: Genotype-phenotype correlation in long QT syndrome. SCD 02: Long QT Syndrome. 9th APHRS Scientific Sessions, Seoul, Korea. 2016.10.12
- Shimizu W: Early repolarization syndrome in relation to Brugada syndrome. SCD 08: Inherited Arrhythmias. 9th APHRS Scientific Sessions, Seoul, Korea. 2016.10.14

#### G. 知的所有権の取得状況 該当なし