

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力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。そのうちSCN5A-E1784K変異を伴うQT延長症候群とブルガダ症候群を合併した表現型を有する患者から、疾患特異的iPS細胞を作成し、不整脈が成人に発生する病態の解明を行った。

（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延長症候群とブルガダ症候群を合併した表現型を有する患者からiPS細胞を作製した。電気生理学的な検討から疾患特異的iPS細胞はLQTの表現型を再現できたが、ブルガダ症候群の表現型は再現されなかった。NaチャンネルのβサブユニットであるSCN3Bは胎児心臓および患者由来iPS細胞で発現が亢進していた。このSCN3Bの発現は減

弱した変異Na電流を増加させた。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。これによりブルガダ症候群の成人発症のメカニズムが説明された。

D．考察

ブルガダ症候群が働き盛りの男性に多く発症するメカニズムは不明であった。本研究によりSCN3Bの発現形式が背景に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。疾患特異的iPS細胞による解析手段は、遺伝性不整脈疾患の未解明であった発症時期の病態解明において有用な手段であることが示された。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na⁺ channel β-subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome. Sci Rep. 2016 Sep 28;6:34198.
2. Kimura M, Fujisawa T, Aizawa Y, Matsuhashi N, Ito S, Nakajima K,

Kashimura S, Kunitomi A, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Yuasa S, Takatsuki S, Kosaki K, Fukuda K. An RyR2 mutation found in a family with a short-coupled variant of torsade de pointes. Int J Cardiol. 2017 Jan 15;227:367-369.

3. Kimura M, Kohno T, Aizawa Y, Inohara T, Shiraishi Y, Katsumata Y, Egashira T, Fukushima H, Kosaki K, Fukuda K. A Novel SCN5A Mutation Found in a Familial Case of Long QT Syndrome Complicated by Severe Left Ventricular Dysfunction. Can J Cardiol. 2016, 印刷中

2. 学会発表

1. 藤澤大志、相澤義泰、木村舞、中嶋一晶、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、福本耕太郎、谷本陽子、湯浅慎介、河野隆志、佐野元昭、高月誠司、福田恵一 . 心臓リアノジン受容体遺伝子変異を認めた short-coupled variant of torsade de pointes の一家系 . 第 240 回 日本循環器学会関東甲信越地方会 . 平成 28 年 6 月 4 日 (土) ステーションコンファレンス東京 東京都千代田区 (YIA セッション)

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。