

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 渡部 裕 新潟大学 医歯学総合研究科 客員研究員

研究要旨：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が、心房細動、洞不全症候群、房室ブロック、Brugada 症候群と特発性心室細動の原因となることを解明した。

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

不整脈に罹患した 1,298 例（心房細動 444 例、洞不全症候群 49 例、房室ブロック 133 例、Brugada 症候群 583 例、特発性心室細動 89 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。同定した変異と転写因子との関係をクロマチン免疫沈降シーケンスを用いて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学大学院医歯学総合研究科の遺伝子倫理委員会の承認を得て行われた。研究対象者へは文書による説明を行い、インフォームドコンセントを得て研究を行った。検体は連結可能匿名化されて遺伝子検査に用いられた。

C．研究結果

29 症例（心房細動 6 例、洞不全症候群 1 例、房室ブロック 3 例、Brugada 症候群 14 例、特発性心室細動 5 例）において SCN5A プロモーター領域の変異を同定した。変異の頻度は不

整脈患者において健常者よりも高かった。クロマチン免疫沈降シーケンス解析では、大部分の変異は転写因子の結合部位に存在していた。

D．考察

SCN5A の蛋白翻訳領域の変異は、ナトリウム電流の異常を来たして様々な不整脈を来す。今回の検討にて、SCN5A プロモーター領域の変異が転写因子との結合に異常を生じさせることによりナトリウムチャンネルの発現を変化させて、不整脈の発症に関与していることが示唆された。

E．結論

SCN5A プロモーター領域の変異は様々な不整脈の原因となる。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Dubos cq-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 DM and Makita N. Variants in the SCN5A Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes. Journal of the American Heart Association. 2016;5.

2. Watanabe H and Minamino T. Rare Variants in ANK2 Associated With Various Inherited Arrhythmia Syndromes. Circ J. 2016.

3. Watanabe H and Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. Journal of human genetics. 2016;61:57-60.

4. Sonoda K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Horie M and Minamino T. High Frequency of Early Repolarization and Brugada-Type Electrocardiograms in Hypocalcemia. Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc. 2016;21:30-40.

5. Sonoda K, Ohno S, Otuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, Minamino T and Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. European Heart Journal. 2016.

6. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T and Horie M. Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. International Journal of Cardiology. 2016;223:540-542.

2. 学会発表

1. Watanabe H. Update in the Treatment of CPVT. APHRS 2016

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし