

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 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: 先天性 QT 延長症候群 (LQTS) 1135 例 (LQT1 614 例、LQT2 521 例、LQT3 126 例) の遺伝子型と臨床情報を比較検討した。15 歳未満では、いずれの遺伝子型でも性差により心イベントに差はなかったが、15 歳以上では、LQT1 と LQT2 で、女性で心イベントが多かった。LQT1 女性では、*KCNQ1* の膜貫通領域の変異で C-末端領域の変異に比べて心イベントが多く、LQT2 男性では、*KCNH2* の中心孔領域の変異で心イベントが多かった。LQT3 では、*SCN5A* の中心孔領域の変異で心イベントが多かったが、性差はなかった。

#### A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS) は、QT 時間の延長と Torsade de Pointes (TdP)と呼ばれる QRS 波の極性が刻々と変化する特徴的な波形を呈する多形性心室頻拍(VT)を認める疾患である。TdP は通常自然停止するが、時に心室細動(VF)に移行し突然死の原因となる。

常染色体顕性遺伝形式をとる Romano-Ward 症候群では、10 個の染色体上に 15 個の遺伝子型が報告されているが、遺伝子変異が同定される 90%以上の患者は LQT1、LQT2、LQT3 であり、それぞれの頻度は LQT1 が 40%、LQT2 が 40%、LQT3 が 10%である。代表的な遺伝子型である LQT1 ~ LQT3 では、遺伝子型と表現型(臨床所見)の関連や、遺伝子変異部位別、タイプ別の重症度の違いが欧米から報告されているが、本邦での大規模な報告はなく、また、性差を考慮した検討はない。

#### B. 研究方法

今回の研究は、日本国内多施設から *KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* のいずれかに変異を認める 1135 例 (LQT1 614 例、LQT2 521 例、LQT3 126 例) の先天性 LQTS を対

象に行った。

(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

15 歳未満では、いずれの遺伝子型でも性差により心イベントに差はなかったが、15 歳以上では、LQT1 と LQT2 で、女性で心イベントが多かった。LQT1 女性では、*KCNQ1* の膜貫通領域の変異で C-末端領域の変異に比べて心イベントが多かったが、LQT2 男性では、*KCNH2* の中心孔領域の変異で心イベントが多かった。LQT3 では、*SCN5A* の中心孔領域の変異で心イベントが多かったが、性差はなかった。

#### D. 考察

今回の検討で、LQT1 と LQT2 では、遺伝子変異部位別の重症度に違いが明らかとなったが、LQT1 では女性のみ、LQT2 では男性のみで認めた。LQT3 では、*SCN5A* の中心孔領域の変異で心イベントが多かったが、性差はなかった。*KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* 各遺伝子の変異部位に加え、性差を考慮することで、より正確なリスク階層化が可能と考

えられた。

## E . 結 論

LQT1、LQT2、LQT3 の代表的な遺伝子型では、遺伝子変異部位と性差を考慮することで、より正確なリスク階層化が可能である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, **Shimizu W**, Kusano K: Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart*. 103(17): 1374-1379, 2017
2. 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*. 135(23): 2255-2270, 2017
3. 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: Endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Heart Rhythm Society (HRS), and the Latin American Society of Cardiac Pacing and

Electrophysiology (Sociedad Latinoamericana de Estimulacifin Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]). *Europace*. 19(4): 665-694, 2017

4. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, **Shimizu W**, Kamakura S, Kusano K: Differences in the onset mode of ventricular tachyarrhythmia between patients with J wave in anterior leads and those with J wave in inferolateral leads. *Heart Rhythm*. 14(4): 553-561, 2017
  5. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S1 Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, **Shimizu W**, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K: Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. *Biochem Biophys Rep*. 9:245-256, 2017
- ### 2. 学会発表
1. **Shimizu W**: Genetics of Inherited Arrhythmia Syndromes. シンポジウム 第81回日本循環器学会学術集会 (金沢), 2017. 3. 19.
  2. **清水 渉**: 遺伝性不整脈の診断と治療. 平成29年度日本内科学会生涯教育講演会 B セッション (東京), 2017.6.11.
  3. **清水 渉**: 心房細動の包括的薬物治療 ~ 抗凝固療法も含めて ~ . 日本内科学会東北地方会 第69回生涯教育講演会 (仙台), 2017.6.17.
  4. **Shimizu W**: Gene screening for prediction of

SCD. - What we have done. APHRS-WSA  
Joint Session. Prediction and prevention of  
SCD. 第10回アジア太平洋不整脈学会学術  
集会(APHRS2017)/第64回日本不整脈心電  
学会学術大会(JHRS2017)合同学術集会, 横  
浜, 2017. 9. 16.

5. **Shimizu W**: Sodium Channel Diseases.  
Invited Symposium 66 (Basic/Genetic-10)  
Keynote Lecture. 第10回アジア太平洋不整  
脈学会学術集会(APHRS2017)/第64回日本  
不整脈心電学会学術大会(JHRS2017)合同  
学術集会, 横浜, 2017. 9. 16
6. **Shimizu W**: Cardiac Channelopathies. Device  
(Tachycardia) Session: Role of implantable  
cardioverter defibrillator in different cardiac  
diseases. Cardio Rhythm 2017, Hong Kong,  
China, 2017.2.24.
7. **Shimizu W**: Quinidine for Brugada and what  
to do with Quinidine intolerance. Symposium:  
Up-date on drug therapy for medical  
prevention of VF in channelopathies. EHRA  
EUROPACE – CARDIOSTIM 2017, Vienna,  
Austria, 2017.6.20.

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