

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 東京女子医科大学 萩原 誠久 教授

研究要旨 近年、致死性不整脈の病因となる遺伝子異常が数多く発見され、疾患と特定の遺伝子の関係が明らかにされつつある。しかし、同じ遺伝子の異常でありながら、表現型としての電気生理学的性質が同一家系で異なる症例も報告されるようになった。我々は、SCN5A の変異を示す同一家系において、Brugada 症候群と QT 延長症候群という異なった表現型を示す症例を経験したため、ここに報告する。

A．研究目的

SCN5A 変異を持つ同一家系の中で、Brugada 症候群と QT 延長症候群という異なった表現型を示す症例について、臨床像と遺伝子型を検討すること。

B．研究方法

当院通院中の Brugada 症候群の家系から、同胞に QT 延長を示す者のいる家系を選び、臨床像の検討と遺伝子検査を行った。（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号）に準拠して実施した。研究分担者は当大学倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする匿名化を行った。患者に遺伝子異常が確認され、患者の血縁者についても遺伝子検索をする必要がある場合には、十分な説明と同意を得て検査を行った。必要な場合には、遺伝子カウンセリングを行った。

C．研究結果

症例は 34 歳女性。家族歴では父、父方伯父及び父方叔父が Brugada 症候群と診断されている。伯父は ICD 植込みを拒否し 30 歳代で突然死している。父と叔父は ICD を植え込んでいる。

本人は失神、めまいの既往はなく、心電図上 QT 延長を認め、LP 陽性であるため外来で経過観察していた。運動負荷で心拍数増加に伴う QTc の延長は認めなかった。2017 年 7 月に父が癌で死去したのをきっかけに動悸が出現し、ホルター心電図では心室性期外収縮（monomorphic, single のみ）が多発しており、右室流出路起源と考えられた。2018 年 2 月にカテーテルアブレーションを行い、退院となった。

遺伝子検査では本人、父、父方叔父 3 人に共通する SCN5A 遺伝子変異（E1784K）を認めた。本人の妹は無症候であり遺伝子検査を希望しなかった。

D．考察

父とその兄弟二人に Brugada 症候群（突然死あり）、その娘に LQT3（無症候性）を認めた症例である。4 人のうち 3 人に遺伝子検索を行い、全員に共通する SCN5A 遺伝子変異が発見された。E1784K は LQT3 にみられる変異の中では最も頻度が多く、表現型に

Brugada 症候群や洞結節機能異常を認めることが比較的多い。機能解析では Na チャネル電流の不活性化の時定数が遅く、不活性化曲線の陰性方向への偏位や活性化曲線の陽性方向への偏位を認めると報告されている¹⁾。この症例では無症候性であるため、現在 Ic 群薬を服用する必要はないが、今後心房性不整脈の発現などに際し Ic 群薬を処方される可能性もあるため注意が必要である。

参考文献：1. Makita N et al. J.

Clin.Invest. 118:2219-2229(2008)

E . 結論

Brugada 症候群と LQT3 のオーバーラップ症候群の症例を経験した。Brugada 症候群の 2 名は ICD を植込み済み、1 名は植込み拒否で突然死していた。LQT3 の 1 名は無症候であるが、Brugada 症候群を示す 2 名と同じ SCN5A 遺伝子変異が認められた。今後 I 群薬、特に Ic 群薬の使用には Brugada 症候群のリスクを上昇させる危険があり注意が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Seki A et al. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. Journal of the American College of Cardiology July 18, 2017, 70 (3) 358-370.
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, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD,

Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. Circulation. 2017 Jun 6;135(23):2255-2270

2. 学会発表

なし

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