

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：不整脈症候群に罹患した症例において、心筋症の原因遺伝子の変異を同定した。心筋症の原因遺伝子が、不整脈症候群の原因遺伝子でもある可能性が示唆された。

A．研究目的

これまでに不整脈症候群の原因遺伝子が数多く報告されてきた。しかし、未だに多くの患者さんにおいて原因となる遺伝子変異が同定されない。不整脈症候群の原因遺伝子のほとんどはイオンチャネルとその関連タンパクの遺伝子であるが、心筋症の原因遺伝子が心筋異常の顕在化を伴わずに、不整脈の発症に関与している可能性がある。そこで本研究は、不整脈症候群と診断され、既知の原因遺伝子に変異が同定されなかった症例を対象として、心筋症の原因遺伝子の変異を検索することを目的とした。

B．研究方法

対象は、既知の原因遺伝子に変異が同定されなかった不整脈症候群に罹患した 111 症例。次世代シーケンス法を用いて、37 種類の心筋症の原因遺伝子のスクリーニングを施行した。

（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

8 例（7.2%）の症例で心筋症の原因遺伝子に変異が同定された。心エコーなどで器質的な心異常を認めた症例はいなかった。な

お、各々の変異は、パブリックアクセスが可能なデータベースには報告が無いものであった。

D．考察

心筋症の原因遺伝子の変異が来たす異常が不整脈を来たす機序として、直接電気生理的な異常を来たす、微細な器質的心筋異常から不整脈を発生させる、といったことが考えられた。変異の機能解析がまだ行われていないために、これらの変異が不整脈を発症させる機序は不明であった。

E．結論

不整脈症候群に罹患した症例において、心筋症の原因遺伝子の変異を同定した。

F．研究発表

1. 論文発表

1. 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 and Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*. 135: 2255-2270. 2017.

2. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamachi 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, Miyam

oto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. Heart. 103: 1374-1379, 2017

2. 学会発表

1. Nobue Yagihara, Hiroshi Watanabe, Nomasa Makita, Minoru Horie, Wataru Shimizu, Seiko Ohno, Kanae Hasegawa, Takeshi Aiba, Toshihiro Tanaka, Tatsuhiko Tsunoda, Daichi Shigemizu, Tohru Minamino. Identification of mutations in causative genes for cardiomyopathies in patients with arrhythmia syndromes and structurally normal heart. 第 82 回日本循環器学会学術集会

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