

日本人の遺伝子変異 Hot-spot による先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) のリスク評価

研究分担者 相庭 武司 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長

先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) における遺伝子変異の部位と不整脈リスクについては報告があるが、LQT1 には特に日本人に多い変異 (Hot-spot) があり、Hot-spot によるリスク評価は不明である。本研究では Hot-spot による不整脈リスクを合計 925 例の LQT1 にて評価した。多変量解析の結果、QTc 時間とともに重症 Hot-spot 変異は LQT1 の独立した予後規定因子であっ

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) は主に運動中に QT 延長から Torsades de pointes (TdP) を来し失神発作や突然死に至る。ポア領域の変異と重症度の関係が指摘されているが、LQT1 の変異は人種による偏りがあり特に日本人に多い変異 (Hot-spot) と不整脈リスクとの関係は不明である。本研究では LQT1 の日本人 Hot-spot 変異とイベントリスクについて検討した。

B. 研究方法

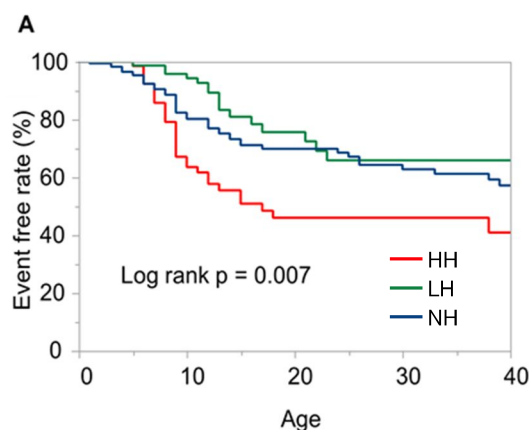
計 925 名の LQT1 患者を登録、2 グループに分けて解析を行った。1) 518 名 (発端者 269 名) の LQT1 患者の中で 9 名 (発端者 5 名) 以上を有する 16 変異を Hot-spot 変異とし、304 名の Hot-spot 群と 214 名の非 Hot-spot (NH: Non Hot-spot) 群に分類しリスク層別化を行った。2) さらに別な 407 名の LQT1 患者において 1) での層別化を再確認した。

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、疫学研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し実施した。研究対象者に十分な説明と理解 (インフォームド・コンセント) を書面で行い、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済

産業省告示第 1 号) を遵守した。

C. 研究結果

16 Hot-spot 変異のうちイベント発生リスクが 50% 以上を高リスク (HH: High risk Hot-spot) 群 (n=166)、50% 以下を低リスク (LH: Low-risk Hot-spot) 群 (n=138) とした。その結果、心イベントの発生率は HH 群 (58%)、NH (34%)、LH (26%) であった。これを別な 407 名の LQT1 患者で再評価したところ、心イベントは年齢、性別、QTc 時間や変異部位で差はなかったが、HH 群が他の 2 群に比べ有意に高く



(図) 多変量解析の結果でも QTc 時間 500ms (HR 2.30, 95%CI=1.53~3.43, $p<0.001$) とともに HH 群 (HR 1.84, 95%CI=1.18~2.83, $p=0.008$) が独立した予後規定因子であった。以上から日本人における LQT1 患者のリスク評価として、変異部位よりも各変異毎のリスクを加

味したリスク評価が重要であると考えられる。

D . 考察

LQT1 は全体の半数以上が特定の遺伝子変異 (Hot-spot) を有すること、さらにこの Hot-spot は人種により異なり日本人における LQT1 の遺伝子変異別リスク評価には、Hot-spot 変異の影響が非常に大きい。そこで本研究では従来の部位 (ポア領域、膜貫通領域や C-loops 領域など) 別リスク評価ではなく個々の変異に注目し Hot-spot 内でのイベントリスクから高リスク (HH) 群と低リスク (LH) 群に分類し、さらに 400 例以上の別な LQT1 集団にて本層別化が正しいかどうかを再評価を行った。本研究結果から日本人に多い LQT1 変異のうち、R243C, 254M, G325R, A344A/spl, A341V, T587M については重症度の高い Hot-spot 変異としてイベント発生リスクが高い LQT1 と考えられた。もちろん QTc 時間 500ms では変異の種類に関わらずハイリスクであるが、それに次いで変異毎の特異的なリスク評価方法は、今後の個別化医療において大変重要なエビデンスとなると考えられる。今後はさらに症例の蓄積と約 1000 例の LQT1 での全体での解析を Schwartz リスクスコアに HH 変異を加味した独自のリスクスコアの有用性について解析行う予定である。

E . 結論

日本人 LQT1 患者の多くはいくつかの Hot-spot と呼ばれる頻度の高い変異に集中しており、そのなかでもいくつかの変異を有する患者のイベント発生頻度は極めて高く、高リスク変異群として注意を要する。本研究内容は LQT1 患者のリスク層別化や薬物治療の是非など個別化医療につながると考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue YY†, **Aiba T**†, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsunashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W. Different responses to exercise between Ander

sen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia *Europace* (2017) in press doi:10.1093/europace/eux351.

2. Yamagata K, **Aiba T**, Shimizu W. Response by Yamagata et al to Letter Regarding Article, "Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry". *Circulation*. 5;136(23):2289-2290, Dec 2017
3. **Aiba T**, Takahashi A. QT interval determinant: Mutations, Rare variants, or Single-nucleotide Polymorphisms? *Circ Cardiovasc Genet*.10:e001945, 2017.
4. Nishiuchi S, Makiyama T, **Aiba T**, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani F, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-1 based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet*.10(6). pii: e001603, Dec 2017. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001603.
5. Kitajima R, **Aiba T**, Kamakura T, Ishibashi K, Wada M, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Nagase S, Kataoka Y, Asaumi Y, Noguchi T, Yasuda S, Kusano K. Landiolol suppression of electrical storm of torsades de pointes in patients with congenital long-QT syndrome type 2 and myocardial ischemia. *J Arrhythm*. 33(5):501-504. 2017

2. 学会発表

1. Kashiwa A, et al. How should we evaluate an arrhythmic risk in long QT syndrome type 1? : Data from a nationwide Japanese LQT registry 日本循環器学会学術集会 (2018 大阪)

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