

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: 代表的な遺伝性不整脈疾患である先天性 QT 延長症候群とブルガダ症候群について、日本国内多施設登録前向き観察研究を行った。

ブルガダ症候群では、*SCN5A* 変異の有無は心イベントの予測因子になることが明らかとなった。先天性 QT 延長症候群の LQT1、LQT2、LQT3 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ことが示された。

### A. 研究目的

遺伝性不整脈は、心筋の活動電位を形成するイオンチャネルとこれに関連する細胞膜蛋白などをコードする遺伝子上の変異により、イオンチャネル機能障害をきたし、心電図異常と致死性不整脈を発症する。代表的な疾患として、先天性 QT 延長症候群(LQTS)、ブルガダ症候群 (Brugada syndrome: BrS)があげられる。BrS は、12 誘導心電図の V1 から V2(V3)誘導での coved 型の ST 上昇と心室細動(VF)を主徴とする。BrS の 15-30%の患者で、電位依存性ナトリウム・イオンチャネル(NaV1.5)の  $\beta$ -サブユニットをエンコードする *SCN5A* に変異がみられるが、*SCN5A* のリスク因子としての意義については否定的な報告が多い。

先天性 LQTS は、QT 時間の延長と Torsade de Pointes (TdP)と呼ばれる多形性心室頻拍(VT)を認める疾患である。すでに、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。

### B. 研究方法

BrS では、日本国内 14 施設から *SCN5A* の変異の有無を調べた 415 例の BrS 発端者を対象に、*SCN5A* 変異の有無による 12 誘導心電図学的特

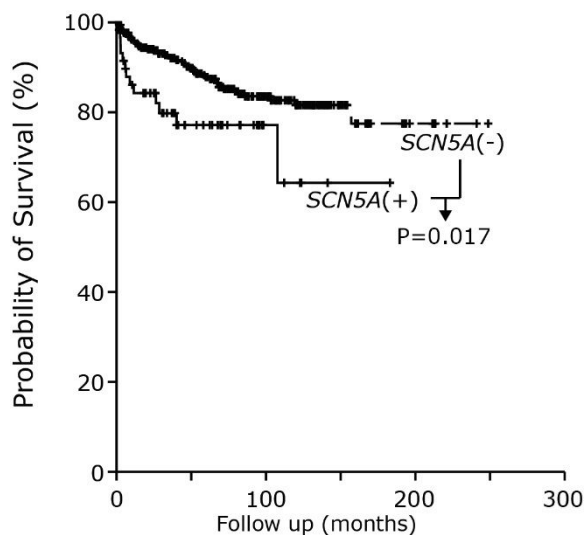
徴、心イベントに差異がみられるか前向きに検討を行った。

先天性 LQTS では、*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)を対象とし、遺伝子型と臨床所見との関連を検討した。

(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



<i>SCN5A</i> (-)	355	236	108	26	7	0
<i>SCN5A</i> (+)	60	25	6	1	0	0

BrS 415 症例の平均年齢は 46 歳、403 症例 (97%)は男性で、*SCN5A* 変異は、55 種類・60 症例(14%)に認め(*SCN5A*(+)群)、残りの 355 症

例(86%)には認めなかった(*SCN5A*(-)群)。

*SCN5A*(+)群と *SCN5A*(-)群に、年齢、性別、失神歴、突然死の家族歴等に有意差は認めなかった。*SCN5A*(+)群では *SCN5A*(-)群に比べて有意に伝導時間を反映する心電図指標に延長を認めた。

平均追跡期間 72 ヶ月間で、*SCN5A*(+)群では 13 例(22%)、*SCN5A*(-)群では 49 例(14%)で心イベントを認め、log-rank 法により両群を比較したところ、有意に *SCN5A*(+)群で心イベントを多く認めた(図 1)。単変量解析では心停止の既往、*SCN5A* 変異を有すること、QRS 幅の延長、心房細動を有することが有意な予測因子であった。これらを多変量解析したところ、心停止の既往、*SCN5A* 変異を有することが有意な予測因子であった。

先天性 LQTS では、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。

図 1 *SCN5A* の有無による心イベントの Kaplan-Meier 曲線

#### D . 考 察

BrS では、*SCN5A* 変異が心イベントに関する予測因子であることが示され、BrS 症例において、*SCN5A* の変異の有無を検査することの有用性が示された。

先天性 LQTS では、*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

ブルガダ症候群では、*SCN5A* 変異の有無は

心イベントの予測因子になることが明らかとなった。

先天性 QT 延長症候群の LQT1、LQT2、LQT3 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ことが示された。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, **Shimizu W**, Miura N, Furukawa T: Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, *IRX3*, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*. 37(18): 1469-1475, 2016

2. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, **Shimizu W**, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina C, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ: Clinical aspects of type 3 long QT syndrome: An international multicenter study. *Circulation*. 134(12): 872-882, 2016

3. 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

4. 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
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. **清水 涉**: 遺伝性不整脈の現状と展望. 企画5 さまざまな移行医療. 第29回日本医学会総会 2015 (関西), 2015.4.12.
  2. **清水 涉**: Update in Inherited Arrhythmia Syndromes. Keynote Lecture. Featured Research Session: Arrhythmia, others. 第79回日本循環器学会学術集会 (大阪), 2015. 4. 26.
  3. **Shimizu W**: International Forum of VA: Session 4 Basic Science-2 Genetic Screening.”Genetics of LQTS. 1st International Forum of Ventricular Arrhythmia. Taiwan. 2015.3.7
  4. **Shimizu W**: Core Curriculum: Arrhythmogenic genetic syndrome: what’s new? Brugada Syndrome: What’s new? Variants of Brugada syndrome: The evolving Picture. 2015 Venice Arrhythmia Venice, Italy. 2015.10.16.
5. **Shimizu W**: Challenging inherited arrhythmia syndromes: The latest early repolarization syndrome. 2015 APHRS Melbourne, Australia. 2015.11.21
6. **Shimizu W**: Investigation of sudden cardiac death: Clinical aspects of the genetic investigation of sudden cardiac death. 2015 APHRS Melbourne, Australia. 2015.11.21
7. **清水 涉**: 致死性遺伝性不整脈の遺伝子診断と治療. 教育講演 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会 (東京), 2016.7.6.
8. **Shimizu W**: Genetics of long QT syndrome. Special Focus Session 6 ”Cardiac Genetics” IGHG 2016, Kyoto. 2016.4.4.
9. **Shimizu W**: Genotype-phenotype correlation in long QT syndrome. SCD 02: Long QT Syndrome. 9th APHRS Scientific Sessions, Seoul, Korea. 2016.10.12
10. **Shimizu W**: Early repolarization syndrome in relation to Brugada syndrome. SCD 08: Inherited Arrhythmias. 9th APHRS Scientific Sessions, Seoul, Korea. 2016.10.14
11. **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.
12. **清水 涉**: 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.
13. **Shimizu W**: Gene screening for prediction of SCD. - What we have done. APHRS-WS A 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.
14. **Shimizu W**: Sodium Channel Diseases. Invited Symposium 66 (Basic/Genetic-10) Keynote

te 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

15. **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.

16. **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