

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 慶應義塾大学 福田 恵一

研究要旨：遺伝性不整脈疾患の突然死の原因の病態解明および早期診断、有効な治療法の開発を目的とする。当該疾患患者において推定される原因遺伝子を同定し、各種研究、解析を行う。その結果を実臨床へフィードバックし、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に貢献する。

A．研究目的

遺伝性不整脈疾患の突然死の原因の病態解明および早期診断、有効な治療法の検索を目的とする。当該疾患の患者において推定される原因遺伝子を同定した上で、各種研究、解析を行う。またその結果を速やかに実臨床へフィードバックし、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に貢献する。

B．研究方法

慶應義塾大学病院循環器内科を外来通院または入院加療を行っている患者に対し、QT延長症候群、ブルガダ症候群、家族性心房細動、家族性ペースメーカー症候群などの当該疾患を有している者に対し、書面にて説明と同意を得た上で遺伝子解析目的の採血を行った。健常人遺伝子解析データと比較することで、遺伝子変異を同定した。疾患の原因と推定される遺伝子に関して各種研究、解析を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたり、本研究の目的、方法、同意書などは慶應義塾大学病院の倫理委員会によって承認されたものである。なお遺伝子解析にあたり研究対象全患者には書面を用いて説明し同意書を得た。

C．研究結果

遺伝性不整脈疾患患者から書面同意を得て、遺伝子解析を行った。候補となる遺伝子変異を同定しており、その検証を行うための

各種研究、解析を行った。SCN5A, KCNQ1, KCNH2などのこれまでに遺伝性不整脈疾患の発症に強くかかわることが示されてきた遺伝子に変異を認めた。またこれまでは遺伝性不整脈疾患とのかかわりが示されていない遺伝子においても変異が同定されており、それらの機能解析を行い、意義付けを行っている。

D．考察

遺伝性不整脈疾患において既知変異は一定の頻度で認められる。一方で新規変異に関しては、疾患発症への関与がはっきりしないために、一つ一つ丹念に研究を進める必要があることが示された。

E．結論

遺伝性不整脈疾患患者からの遺伝子検査とその結果は、過去の文献やガイドラインにも様々な情報があり、それらを参考にすることにより、診断、治療方針、予後予測などに有効である。一方で、既知変異を認めない患者も多く、今後の研究を推進していく必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

- Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na⁺ channel β-

subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome. *Sci Rep*. 2016 Sep 28;6:34198.

- Kimura M, Fujisawa T, Aizawa Y, Matsuhashi N, Ito S, Nakajima K, Kashimura S, Kunitomi A, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Yuasa S, Takatsuki S, Kosaki K, Fukuda K. An RyR2 mutation found in a family with a short-coupled variant of torsades de pointes. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:367-369.
- Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, 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. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 11;9:245-256.
- "J waves" induced after short coupling intervals: a manifestation of latent depolarization abnormality? Aizawa Y, Nakayama M, Sato M, Okabe M, Aizawa Y, Takatsuki S, Fukuda K. *Europace*. 2017 Apr 24
- Genotype-Phenotype Correlation of *SCN5A* Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. 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. *Circulation*. 2017 Jun 6;135(23):2255-2270.

2. 学会発表

- Shinsuke Yuasa: Arrhythmogenic disease modeling using iPS cells The 1st JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research. Invited Lecture. January 7th 2018
- 湯浅慎介: iPS細胞を用いた心不全の診断第21回日本心不全学会シンポジウム14 iPS細胞を用いた心不全の診断と治療. 秋田.

2017年10月14日

- Shinsuke Yuasa: Cardiac Arrhythmia Modeling by Induced Pluripotent Stem Cells. The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session In Conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society General Symposium 8: Regenerative Medicine and Arrhythmia. Yokohama 2017年9月16日
 - 湯浅慎介: iPS細胞を用いた循環器疾患の病態解明. 第38回日本炎症・再生医学会シンポジウム2 iPS細胞を用いた創薬 2017年7月18日
 - 湯浅慎介: iPS細胞を用いた心筋症の病態解明. 第3回日本心筋症研究会シンポジウム 心筋症の病態とこれに基づく薬物療法の期待 岐阜 2017年4月22日
- 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