

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、SCN5A プロモーター領域の変異や心筋症の原因遺伝子の変異を同定した。SCN5A プロモーター領域や心筋症の原因遺伝子は、不整脈症候群の原因遺伝子である。

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。そこで本研究では、様々な不整脈症候群に罹患した症例を対象として、新たな原因遺伝子を同定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 1409 症例。サンガ法ないしは次世代シーケンス法を用いて、新たな原因遺伝子のスクリーニングを探求を行った。

（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

29 症例（心房細動 6 例、洞不全症候群 1 例、房室ブロック 3 例、Brugada 症候群 14 例、特発性心室細動 5 例）において SCN5A プロモーター領域の変異を同定した。変異の頻度は不整脈患者において健常者よりも高かった。クロマチン免疫沈降シーケンス解析では、大部分の変異は転写因子の結合部位に存在していた。また、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。

D．考察

SCN5A プロモーター領域の変異が転写因子との結合に異常を生じさせることによりナトリウムチャネルの発現を変化させて、不整脈の発症に関与していることが示唆された。また、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。

E．結論

SCN5A プロモーター領域の変異や心筋症の原因遺伝子は様々な不整脈の原因となる。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM and Makita N. Variants in the SCN5A Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes. Journal of the American Heart Association. 2016;5.
2. Watanabe H and Minamino T. Rare Variants in ANK2 Associated With Various Inherited Arrhythmia Syndromes. Circ J. 2016.
3. Watanabe H and Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. Journal of human genetics. 2016;61:57-60.
4. Sonoda K, Watanabe H, Hisamatsu T, Asahara T, Ohno S, Hayashi H, Horie M and Minamino T. High Frequency of Early Rep

olarization and Brugada-Type Electrocardiograms in Hypercalcemia. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2016;21:30-40.

5. Sonoda K, Ohno S, Otuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, Minamino T and Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. *Europace.* 2016.

6. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T and Horie M. Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;223:540-542.

2. 学会発表

1. Watanabe H. Update in the Treatment of CPVT. *APHRs 2016*

2. 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