

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

## 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析

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（LQTS）では各遺伝子型により、心室性不整脈発作の誘因や薬物および非薬物治療の有効性が異なることが報告され、遺伝子診断は患者に対する適切な生活指導や有効な治療法を選択する上で、临床上重要な診断法となっているため、保険診療が承認されている。カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）は遺伝子異常の検出率が高く、遺伝子解析の診断的有用性は非常に高いが保険診療とはなっていない。一方、Brugada 症候群では、SCN5A 遺伝子変異の予後に及ぼす影響が報告されたが、その検出率は必ずしも高くない。このように様々な遺伝性不整脈において、遺伝子異常と表現型（不整脈や心電図異常など）の関係が解明されつつあり、予後予測などに役立つようになってきているが日本人におけるエビデンスは必ずしも十分とはいえない。本研究では遺伝性不整脈疾患における遺伝子異常と心電図や不整脈イベントを解析し、今後のゲノム医療の礎となるエビデンスを構築した。

### A．研究目的

遺伝性不整脈疾患患者およびその家族を対象として、(1) 候補遺伝子の遺伝子解析を行い、(2) 対象者の個人情報をも匿名化した上で多施設登録し、同定された遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報をデータベース化して、遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型に基づく患者管理と治療法の確立を目指す。(3) また、候補遺伝子解析にて原因遺伝子に変異を認めない患者に対して、全ゲノムシーケンスやエクソーム解析（タンパク質翻訳領域のみを解析すること）を含む最新のゲノム解析法により未知の遺伝子に存在する変異の同定を目指す。

### B．研究方法

遺伝性不整脈疾患（先天性 QT 延長症候群（LQTS）、不整脈原性右室心筋症（ARVC）/ Brugada 症候群 / 進行性心臓伝導障害（PCCD）/ 家族性徐脈症候群 / 特発性心室細動 / カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT））患者および家族の遺伝子解析を行った。検体は全て匿名化されバイオバンクへ保管、ゲノム抽出を行

い、疾患毎にサンガー法および次世代シーケンサー（NGS）によるターゲット遺伝子パネル解析（別表）を行い既存主要遺伝子の解析を行った。得られたデータはアノテーションを行い、遺伝子多型(SNP)との鑑別や既知の変異や病態との関連について確認を行い、家系内情報や臨床情報と照合し疾患原因としての妥当性の検証を行った。

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

これまで 12 年間で合計 3130 例の遺伝性不整脈（LQTS = 2224 名、非 LQTS = 906 名）の遺伝子解析を行った。LQTS は 60% に LQT1 ~ 3 の遺伝子

が特定され、NGSを用いた結果LQT4~13を含め合計約7割で原因遺伝子が同定された。

Brugada 症候群 (BrS) 210 例中 *SCN5A* に遺伝子変異は 18%であった。BrSで *SCN5A* の Pore 領域の変異が予後不良であることを報告した。

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) は 42 例中 71%で原因遺伝子 (*RyR2*:69%、*CASQ2*:2%) を同定した。

不整脈原性右室心筋症 (ARVC) 28 例中デスモゾーム関連の遺伝子異常を 22 例に認めた (*DSG2*: 15、*PKP2*: 6、*JUP*: 1)。滋賀医科大学との共同研究では ARVC99 例を解析し発端者の 64%に *DSG2*, *PKP2*などの異常を認めた。

LaminA/C (*LMNA*) の異常によるラミン心筋症を 57 家系 102 例同定し病態との関係を解析した。20 家系 106 名の進行性心臓伝導欠損 (PCCD) 患者・家族から 62 名に *SCN5A* の異常を同定した。特発性 VF 患者 210 例の全エクソン解析を行った

#### D. 考察

LQTS や CPVT については比較的高い遺伝子異常の検出率と疾患との関連が確立されているが、Brugada 症候群、PCCD、ARVCなどは依然として遺伝子異常と疾患原因や予後との関係は必ずしも解明されていない。ラミノパチーは我々が中心となり日本人におけるラミン心筋症の遺伝子変異と臨床情報の関連を報告した。一方、特発性 VF (早期再分極症候群を含む) については、疾患原因と言える遺伝子異常は既知の不整脈関連遺伝子だけでは検出率は非常に低いと考えられる。

#### E. 結論

LQTS については Sanger 法による遺伝子解析でも主な疾患原因遺伝子の特定につながる場合が多いが、それ以外の遺伝性不整脈においては網羅的な遺伝子解析による

#### F. 研究発表

1. 論文発表

1. **Aiba T**, Takahashi A. QT interval determinant: Mutations, Rare variants, or Single-nucleotide Polymorphisms? *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001945. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.117.001945.
2. 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, Minamoto 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.* 2017 (in press)
3. Wada Y, Ohno S, **Aiba T**, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian\_Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 2017 (in press).
4. 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 J D, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of *SCN5A* Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation.* 2017 Mar 24. pii: CIRCULATIONAHA.117.027983.
5. Ishibashi K, **Aiba T**, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Go to 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, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart.* 2017 Mar 14. pii: heartjnl-2016-310617.

#### 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