

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
（総合）研究報告書

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 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 部長  
研究協力者 孫 徹 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室 室長  
太田 直孝 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室  
藤山 啓美 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室  
増田 弘明 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室  
磯田 理恵子 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室

研究要旨：遺伝性不整脈疾患は、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群、進行性心臓伝導障害 (PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、QT 短縮症候群 (SQTS)などが含まれる。我々は、LQTS は KCNQ1、KCNH2、SCN5A 遺伝子、Brugada 症候群は SCN5A 遺伝子、CPVT は RYR2 遺伝子の遺伝子変異の同定を PCR 直接シーケンス法でおこなっている。本研究期間中に LQT 症候群 748 名、Brugada 症候群は 272 名、CPVT94 名の遺伝子検査を行った。

A. 研究目的

遺伝性不整脈疾患は、致死性不整脈を発症し、心臓突然死を引き起こす疾患である。遺伝性不整脈疾患の成因は、心筋のイオンチャネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異による機能障害であり、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群 (特発性心室細動)、進行性心臓伝導障害 (PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、QT 短縮症候群 (SQTS)などが含まれる。

なかでも LQTS はすでに 10 以上の原因遺伝子が報告されているが、同定される原因遺伝子の殆どが KCNQ1、KCNH2、SCN5A である。また、Brugada 症候群は SCN5A 遺伝子、CPVT は RYR2 遺伝子が主な原因遺伝子である。新たな原因遺伝子を同定するためにも、これらのスクリーニングが必須である。

B. 研究方法

KCNQ1 は染色体 11p15.5 に存在し、15 個のエクソンからなる遺伝子であり、KCNH2 は染色体 7q35-36 にあり、15 個のエクソンからなる

遺伝子であり、SCN5A は染色体 3p21-24 に存在し 28 個のエクソンからなる。RYR2 遺伝子は 1q43 染色体に存在し、105 個のエクソンからなる遺伝子である。

我々は KCNQ1、KCNH2、SCN5A、RYR2 遺伝子の全エクソン領域を PCR 直接シーケンス法で両方向からシーケンスを行っている。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して実施する。また本研究は倫理委員会の承認を得ている。本研究では、患者は本研究に同意することで、遺伝子検査を受けることができるが、もし同意しなくても遺伝子検査を受けられない以外の臨床的不利益は受けないことを含むインフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出した。患者の血液・ゲノム DNA などのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個

人を特定できなくする「匿名化」を行った。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行った。

#### C . 研究結果

本研究期間中LQT 症候群 748 名、Brugada 症候群は 272 名、CPVT は 94 名の遺伝子検査を行った。遺伝子変異が明らかになった症例はLQT 症候群で約 50%程度であった。

#### D . 考察

現在、LQTS、Brugada 症候群、CPVT の検査について、サンガー法によるシーケンスで遺伝子検査を行っている。今後これらの検査結果をデータベース化していく必要がある。

#### E . 結論

PCR 直接シーケンス法による遺伝子変異のスクリーニングで遺伝子変異が同定された。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Miyazaki, A., H. Sakaguchi, Y. Matsumura, Y. Hayama, K. Noritake, J. Negishi, E. Tsuda, Y. Miyamoto, T. Aiba, W. Shimizu, K. Kusano, I. Shiraishi and H. Ohuchi. Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval. *Circ J.* 2017;81:726 – 32
2. Kenichiro Yamagata, Minoru Horie, Takeshi Aiba, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Toru Ohe, Masakazu Yamagishi, Naomasa Makita, Harumizu Sakurada, Toshihiro Tanaka, Akihiko Shimizu, Nobuhisa Hagiwara, Ryoji Kishi, Yukiko Nakano, Masahiko Takagi, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Keiichi Fukuda, Hiroshi Watanabe, Hiroshi Morita, Kenshi Hayashi, Kengo Kusano, Shiro Kamakura, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Yoshihiro Miyamoto, Jamie D. Kapplinger, Michael J. Ackerman, Wataru Shimizu. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation Journal* 2017. 2017;135:2255-2270.
3. Ishibashi, K., T. Aiba, C. Kamiya, A. Miyazaki, H. Sakaguchi, M. Wada, I. Nakajima, K. Miyamoto, H. Okamura, T. Noda, T. Yamauchi, H. Itoh, S. Ohno, H. Motomura,

Y. Ogawa, H. Goto, T. Minami, N. Yagihara, H. Watanabe, K. Hasegawa, A. Terasawa, H. Mikami, K. Ogino, Y. Nakano, S. Imashiro, Y. Fukushima, Y. Tsuzuki, K. Asakura, J. Yoshimatsu, I. Shiraishi, S. Kamakura, Y. Miyamoto, S. Yasuda, T. Akasaka, M. Horie, W. Shimizu and K. Kusano Horiuchi.

Arrhythmia risk and beta-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart.* 2017;103(17):1374-9.

4. 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 CR, 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):872-82, 2016.

5. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake K, Miyamoto Y, Shimizu W, Aiba T, Ohuchi H. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart and vessels.* 32(2):229-233, 2016.

6. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, Kamakura T, Nakajima I, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraishi I, Horie M, Shimizu W. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations – Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment –. *Circ J.* 80(9):1907-15, 2016.

7. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J.* 80(2):340-5, 2016.

2. 学会発表 なし

#### 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