

QT 延長症候群 8 型における T 波形状と臨床像に関する研究

研究分担者 堀江 稔

研究協力者 福山 恵、大野聖子*、小澤淳一**、加藤浩一、牧山 武***

所 属 滋賀医科大学アジア疫学研究センター/ 循環器内科、

*国立循環器病研究センター、**新潟大学、***京都大学循環器内科

研究要旨

【目的】QT 延長症候群 8 型 (LQT8) における T 波形状と臨床像との関連を調査し、T 波形状が診断・予後予測因子となり得るかを検討する。【対象と方法】我々の遺伝性不整脈コホートにおいて LQT8 と診断された症例について、心電図の T 波形状の特徴並びに臨床像との関連を後ろ向きに検討した。T 波形状に基づいて患者群を 1) Early onset、2) Late appearance、3) Bifid の 3 群に分け、出現頻度や臨床的予後、遺伝学的特徴について、LQT3 との比較も含めて調査を行った。【結果】対象となったのは QT 延長症候群 8 型と診断された 17 家系 25 名である。LQT8 群では late appearance T wave の割合が多く、68%を占めていた (LQT3 は 52%であった)。QTc 時間などのパラメータは T 波形状ごとで有意差はなく、LQT3 との有意差も認めなかった。しかし、致死的不整脈発作を生じた症例は LQT8 群・LQT3 群ともに全例 late appearance T wave を呈していた。分子生物学的な解析では、LQT8 の変異は domain I-II・II-III の linker に多く見られ、特に重症例の遺伝子変異は全て同領域に存在していた。【結論】LQT8 の T 波形状において、late appearance T wave は致死的不整脈の予後予測因子として有用である可能性が示唆される。

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は QT 時間延長が心電図学的特徴として必須であるが、同時に T 波の形態異常を呈することがある。LQT1・LQT2・LQT3 はそれぞれ特徴的な T 波形状を呈し、診断の一助となることが報告されている。

LQT8 は L 型心筋カルシウムチャンネルの機能異常により引き起こされる LQTS のひとつの型であり、従来は Timothy 症候群の名で非常に稀であると定義されてきた。近年の遺伝子スクリーニング技術の発達により心臓外徴候を示さない LQT8 が同定されるようになり、その過程で、LQT8 患者の心電図においても LQT3 で見られるような late appearance T wave が散見されることに着目した。本研究では、LQT8 における late appearance T wave の出現頻度や T 波形状の違い

による臨床像の変化を調査することで、T 波形状が LQT8 の予後予測因子になりうるかについて検討する。

B. 研究方法

我々の遺伝性不整脈コホートにおいて LQT8・LQT3 と診断された症例について、心電図の T 波形状の特徴、分子生物学的特徴ならびに臨床像との関連を後ろ向きに検討した。

心電図の T 波形状に基づいて LQT8・LQT3 それぞれの患者群を 1) Early onset (EoT)、2) Late appearance (LaT)、3) Bifid (BiT) の 3 群に分け、出現頻度や心電図パラメータ、臨床的予後、遺伝学的特徴について調査を行った。

(倫理面への配慮)

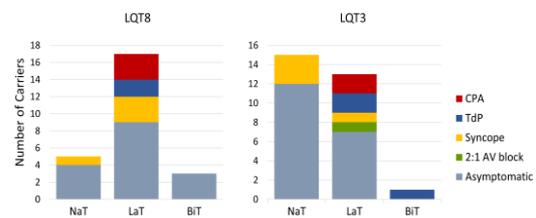
本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号）に準拠して実施する。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得ている。本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出する。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行う。また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要があることがある。その場合にでも十分な説明と同意を得て遺伝子カウンセリングを行う。

C. 研究結果

我々の遺伝性不整脈コホートの症例において、対象となったのはLQT8と診断された17家系25名、ならびにLQT3 20家系25名であった。LQT8群ではLaTの割合が多く、68%を占めた（LQT3は52%であった）。平均年齢・男女比・心拍数・QTc時間などの心電図パラメータはT波形状ごとで有意差はなく、またLQT3との有意差も認めなかった。

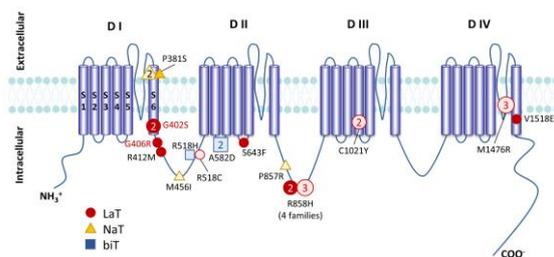
有症状の患者はLQT8群で9名であり、そのうち8名はLaTを呈していた。LQT3群では症候性は10名であり、うち6名がLaTであった。またLQT8群において、心肺停止や心室細動、torsade de pointsなどの致死的不整脈発作を生じた症例は全例LaTを呈しており、LQT3群においても高率にLaTを示していた（図1）。

【図1】



分子生物学的な解析では、LQT8の変異はdomain I-II・II-IIIのlinkerに多く見られ、特に重症例の遺伝子変異は全て同領域に存在していた（図2）。LQT3では変異は蛋白全体に満遍なく分布しており、T波形状や症状の重症化との関連は見られなかった。

【図2】

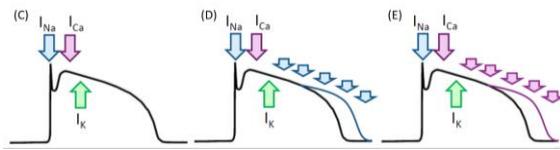


D. 考察

LQT8群では3分の2がLaTの形状を呈していた。また有症状9名中8名がLaT群であり、致死的不整脈を発症したのは全てLaT群であった。LQT3でも同様の傾向がみられたが、LQT8の方がより顕著であった。今回の調査にて、LQT3とLQT8のLaT形状は非常に似ており、心電図パラメータにも有意差はなかった。よって、心電図の情報のみでLQT8とLQT3を鑑別することは困難である。

LQT8はL型心筋カルシウムチャネルを構成するCav1.2蛋白のドメインI-II・II-III linkerに多く見られた。これまでの報告により、I-II linkerに存在する変異は不活性化遅延型の機能亢進、II-III linkerに存在する変異は電流増加型の機能亢進をきたしており、変異の部位によって機能変化の機序は異なる。しかし、いずれの変化であっても機能亢進の程度が大きいほどLaTが顕著になり（図3）、LaTを呈しているLQT8の方が致死的不整脈をきたしやすいと考えられた。

【図 3】



E. 結論

LQT8 の T 波形状において、late appearance T wave は致死的不整脈の予後予測因子として有用である可能性が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema P, Beekman L, Walsh R, Hasegawa K, Barc J, Ernsting M, Turkowski K, Mazzanti A, Beckmann B, [Horie M](#), Wilde AAM, Tanck M, Bezzina CR. et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. **Circulation** (in press)
- Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, [Horie M](#), Ogita H. Identification of Transmembrane Protein 168 Mutation in Familial Brugada Syndrome. **FASEB Journal** (in press)
- Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, [Horie M](#), Murayama T, Kurebayashi N, Horigome H. Co-phenotype of left ventricular noncompaction cardiomyopathy and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in association with R169Q, a ryanodine receptor type 2 gene missense mutation. **Circ J**. 24; 84 (2) :226-234. 2020. doi: 10.1253/circj.
- Lieve KVV, Dusi V, van der Werf C, Bos JM, Lane CM, Stokke MK, Roston TM, Djupsjöbacka A, Wada Y, Denjoy I, Bundgaard H, Rosés I, Noguera F, Semsarian C, Robyns T, Hofman N, Tanck MW, van den Berg MP, Kammeraad JAE, Krahn AD, Clur SB, Sacher F, Till J, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, Probst V, Leenhardt A, [Horie M](#), Swan H, Roberts JD, Sanatani S, Haugaa KH, Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Heart rate reduction after exercise is associated with arrhythmic events in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2020. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007471
- Olubando D, Thomas H, [Horie M](#), O'Keefe R, Venetucci L, Newman WD. Assessment of disease-associated missense variants in RYR2 on transcript splicing. **Cardiogenetics** (in press)
- Takayama K, Ohno S, Ding WG3, Ashihara T1, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiaki M, Matsuura H, [Horie M](#). A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. **Heart Rhythm**. 16 (11) : 1698-1706. 2019
- Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, Ohno S, [Horie M](#), Hatasaki K. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. **Pediatr Int**. 61 (9) : 852-858. 2019
- Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Umeda K, Yamamoto Y, Conklin BR, [Horie M](#), Takita J, Heike T. Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. **Stem Cell Reports**. 13 (2) :394-404. 2019
- Ueshima S, Hira D, Tomitsuka C, Nomura M, Kimura Y, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, [Horie M](#), Terada T, Katsura T. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban Linking Its Plasma Concentration to Intrinsic Activated Coagulation Factor X Activity in Japanese Patients with Atrial Fibrillation. **AAPS J**. 21 (5) :80. 2019
- Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, Morita H, Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, [Horie M](#), Aiba T, Kusano K. Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. **Heart**. 106 (4) : 299-306, 2019
- Sakamoto N, Natori S, Hosoguchi S, Minoshima A,

- Noro T, Akasaka K, Sato N, Ohno S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, [Horie M](#), Hasebe N. Response by Sakamoto et al to Letter Regarding Article, "Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3". **Circ Cardiovasc Imaging**. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009691. Epub 2019
12. Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takuwa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, [Horie M](#), Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. **Circulation**. 139 (18) :2157-2169. 2019
 13. Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, [Horie M](#), Yoshida Y. Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients. **Stem Cells Int**. doi: 10.1155/2019/7532657. eCollection 2019
 14. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, [Horie M](#), Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol**. 4 (3) :246-254. 2019
 15. Chen CJ, Juang JJ, Lin LY, Liu YB, Ho LT, Yu CC, Huang HC, Lin TT, Liao MC, Chen JJ, Hwang JJ, Chen WJ, Yeh SS, Yang DH, Chiang FT, Lin JL, Lai LP, [Horie M](#). Gender Difference in Clinical and Genetic Characteristics of Brugada Syndrome: SADS-TW BrS Registry. **QJM**. 1; 112 (5): 343-350. 2019
 16. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, [Horie M](#), Kurabayashi M. Identification of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. 24 (3) :e12623. 2019
 17. Wu J, Sakaguchi T, Takenaka K, Toyoda F, Tsuji K, Matsuura H, [Horie M](#). A trafficking-deficient KCNQ1 mutation, T587M, causes a severe phenotype of long QT syndrome by interfering with intracellular hERG transport. **J Cardiol**. 73: 343-350, 2019
 18. Harada M, Suzuki H, Ohno S, Ozawa J, Saitoh A, [Horie M](#). Dynamic QT Changes in Long QT Syndrome Type 8. **Circ J**. 83 (7) :1614. 2019
 19. Hasegawa K, Morishita T, Miyanaga D, Hisazaki K, Kaseno K, Miyazaki S, Uzui H, Ohno S, [Horie M](#), Tada H. Medical Castration is a Rare but Possible Trigger of Torsade de Pointes and Ventricular Fibrillation. **Int Heart J**. 60: 193-198, 2019
 20. Crotti L, Spazzolini C, [Horie M](#), Ohno S, Schwartz PJ, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J**. 40 (35) :2964-2975. 2019
 21. Van der Werf C, Lieve KV, Ohno S, [Horie M](#), Wilde AA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J**. 14; 40 (35) :2953-2961. 2019
 22. Kokubun N, Aoki R, Nagashima T, Komagamine T, Kuroda Y, [Horie M](#), Hirata K. Clinical and neurophysiological variability in Andersen-Tawil syndrome. **Muscle Nerve**. 60 (6) :752-757. 2019
 23. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N,

Fuchigami T, Saito S, Ohno S, Horie M, Hatasaki K.
Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation
in a 4-year-old boy. **Pediatr Int.** 61 (9) :852-858. 2019

[和文]

1. 園田桂子, 大野聖子, 堀江 稔, Brugada症候群におけるSCN5Aのコピー数多型についての検討.
心電図. 総説, Vol. 40 (1) 5-15. 2020

2. 学会発表

[国内学会]

1. 江角裕香, 酒井 宏, 岡本寛樹, 堀江 稔. 冠動脈自然乖離による急性心筋梗塞に多発内臓動脈瘤. 椎骨動脈乖離を伴った1例. 第116回日本内科学会総会・講演会 (2019.4.26. 名古屋)
2. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Kato K, Takayama K, Makiyama T, Horie M. High Prevalence of Late Appearance T Wave in Patients with Long QT Syndrome Type 8. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
3. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Horie M. Calmodulin Mutations in Japanese Children with Long QT Syndrome. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
4. Kato K, Ohno S, Ozawa T, Horie M. A Novel SCN5A Frameshift Mutation Caused Progressive Cardiac Conduction Disorder and Multifocal Ventricular Arrhythmia in a Case with a Surgical-Repair History of Congenital Heart Disease. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
5. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Takayama K, Kato K, Itoh H, Aoki H, Makiyama T, Horie M. Usefulness of Genetic Screening for Long QT syndrome in the School-Based Electrocardiographic Screening Programs. 第 83 回日本循環器学会 学術集会 シンポジウム (2019. 3.28-31, 横浜)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし