

ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型のリスク評価に関する研究

研究分担者 相庭 武司

研究協力者 柏 麻美

所 属 国立循環器病研究センター 臨床検査部

研究要旨

【目的】ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型（LQT1）に対する新たなリスク評価方法を確立することを目的とする。【対象と方法】927 人の LQT1 患者（536 家系、142 種類の KCNQ1 バリエント）について、臨床的特徴（QT 時間、発作の既往）と ACMG-AMP 分類に基づいた遺伝子の病的分類を比較検討した。【結果】142 種類の KCNQ1 バリエントのなかで、60 個が病的バリエント（Pathogenic : P）、58 個が病的の可能性のある（Likely pathogenic : LP）、24 個が病的意義不明（Variant of Uncertain significance: VUS）であった。多変量解析の結果、発端者、QT 時間（QTc \geq 500ms）、膜貫通領域あるいは C-loop 領域のバリエントと、病的（P）バリエントが不整脈イベントと関係していることが判明した。さらに ACMG-AMP 分類によるリスク評価は家族のみならず、発端者にも有効であった。【結論】従来からの臨床的リスク評価に各バリエントの ACMG-AMP 分類評価を加えることで、LQT1 患者のリスクをより詳細に判断できることが可能となった。

A. 研究目的

本研究では ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型（LQT1）に対する新たなリスク評価方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

これまでの日本人 LQTS レジストリならびに、国立循環器病研究センターの遺伝性不整脈コホートから 927 人の LQT1 患者（536 家系、142 種類の KCNQ1 バリエント）を抽出し、臨床的特徴（QT 時間、発作の既往）と各バリエントの部位、ACMG-AMP 分類に基づいた遺伝子の病的分類を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究内容は国立循環器病研究センターにおいて倫理委員会承認済みである（M24-031-7）

C. 研究結果

142 種類の KCNQ1 バリエントのなかで、60 個が病的バリエント（Pathogenic : P）、58 個が病的の可能性のある（Likely pathogenic : LP）、24 個が病的意義不明（Variant of Uncertain significance: VUS）であった。多変量解析の結果、発端者、QT 時間（QTc \geq 500ms）、膜貫通領域あるいは C-loop 領域のバリエントと、病的（P）バリエントが不整脈イベントと関係していることが判明した。さらに ACMG-AMP 分類によるリスク評価は家族のみならず、発端者にも有効であった。

これらの結果から、発端者、QTc \geq 500ms、膜貫通領域あるいは C-loop のバリエント、ACMG-AMP 分類で病的（P）バリエントについて各 1 点ずつとして加点すると、点数に応じて不整脈イベントリスクが増加することが判明した（図）。

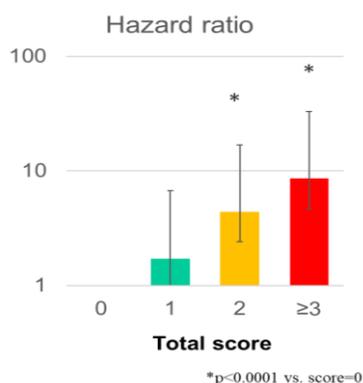


図:ACMG-AMP 分類を加味した LQT1 患者の新しいリスクスコアと不整脈イベント発生リスク

D. 考察

これまでの LQTS に関する多くの研究から、LQT1 患者では思春期前では男性が、思春期後には女性の方がリスクが高いと言われてきた。また遺伝子のバリエーション部位によって、膜貫通領域やC-loop領域でリスクが高いと考えられてきた。しかしながら、最近発表した我々の研究では、このような傾向は家族においては顕著であるものの、発端者では限定的であり、遺伝子バリエーションごとのきめ細かいリスク評価が求められている。本研究結果では、約 1000 名近い LQT1 患者において、ACMG-AMP 分類基準によってバリエーションごとに P, LP, VUS の 3 群に分け表現型との比較を行った。その結果、従来のリスク評価では十分な層別化が困難であった、発端者においても本評価方法によってリスク層別化が可能であった。

なお本研究では、β遮断薬の服薬前（非内服下）でのイベントと、遺伝子バリエーションの重症度を比較している。β遮断薬投薬後の効果については、今後の検討課題である。また、KCNQ1 バリエーションは人種によっても異なるため、本結果が他の人種でも同じような結果になるか否かは不明である。今後国際共同研究などによって、本結果が他の人種でも再現されるか否かを確認する必要がある。さらに、VUS 患者については、今後の知見などによって P 群や LP 群になることも考えられるため、本分類については常にア

ップデートしていく必要がある。

E. 結論

本研究によって LQT1 患者のリスク評価方法として ACMG-AMP 分類を用いた KCNQ1 バリエーション単位での評価が有効であることがわかった。Proband か家族か、QTc 時間 (≥500ms)、バリエーションの場所などの情報と併せて ACMG-AMP 分類によるバリエーションの重症度を総合的に評価することで、LQT1 患者の予後予測に有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Kashiwa A, [Aiba T](#), Makimoto H, et al. Systematic Evaluation of KCNQ1 variant using ACMG/AMP Guidelines and Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**. 2020 (revision submission)
2. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, Bos JM, Tuleta I, Muir AR, Crotti L, Krahn AD, Kutiyifa V, Shoemaker MB, Johnsrude CL, [Aiba T](#), Marcondes L, Baban A, Udupa S, Dechert B, Fischbach P, Knight LM, Vittinghoff E, Kukavica D, Stallmeyer B, Giudicessi JR, Spazzolini C, Shimamoto K, Tadros R, Cadrin-Tourigny J, Duff HJ, Simpson CS, Roston TM, Wijeyeratne YD, El Hajjaji I, Yousif MD, Gula LJ, Leong-Sit P, Chavali N, Landstrom AP, Marcus GM, Dittmann S, Wilde AAM, Behr ER, Tfelt-Hansen J, Scheinman MM, Perez MV, Kaski JP, Gow RM, Drago F, Aziz PF, Abrams DJ, Gollob MH, Skinner JR, Shimizu W, Kaufman ES, Roden DM, Zareba W, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Priori SG, Ackerman MJ. An International Multicenter Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. **Circulation**. 2020;141(6):429-439.
3. Werf C, Lieve K, Bos M, Lane C, Denjoy I, Roses-Noguer F, [Aiba T](#), Wada Y, Ingles J, Leren I, Rudic B, Schwartz P, Maltret A, Sacherl F, Skinner J,

- Krahn A, Roston T, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts J, Berg M, Kammeraad J, Probst V, Kannankeril P, Blom N, Behr E, Borggrefe M, Haugaa K, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till J, Leenhardt A, Ackerman M, Wilde A. Implantable Cardioverter-Defibrillators in Previously Undiagnosed Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Resuscitated from Sudden Cardiac Arrest. **Eur Heart J.** 2019;40(35):2953-2961.
4. Nakasuka K, Ishibashi K, Kamijima A, Kamakura T, Wada M, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Ohte N, Kusano K. Very long-term prognosis in patients with right ventricular apical pacing for sick sinus syndrome. **Heart.** 2019;105(19):1493-1499.
5. Mishima T, Miyamoto K, Morita Y, Kamakura T, Nakajima K, Yamagata K, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Nagase S, Noda T, Aiba T, Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, Kusano K. Feasibility of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging to detect ablation lesion gaps in patients undergoing cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation. **J Arrhythm.** 2019;35(2):190-196.
6. Michowitz Y, Milman A, Andorin A, Sarquella-Brugada G, Gonzalez Corcia MC, Gourraud JB, Conte G, Sacher F, Juang JJM, Kim SH, Leshem E, Mabo P, Postema PG, Hochstadt A, Wijeyeratne YD, Denjoy I, Giustetto C, Mizusawa Y, Huang Z, Jespersen CH, Maeda S, Takahashi Y, Kamakura T, Aiba T, Arbelo E, Mazzanti A, Allocca G, Brugada R, Casado-Arroyo R, Champagne J, Priori SG, Veltmann C, Delise P, Corrado D, Brugada J, Kusano KF, Hirao K, Calo L, Takagi M, Tfelt-Hansen J, Yan GX, Gaita F, Leenhardt A, Behr ER, Wilde AAM, Nam GB, Brugada P, Probst V, Belhassen B. Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome. **J Am Coll Cardiol.** 2019;73(14):1756-1765.
7. Nakagawa S, Aiba T*, Nakajima K, Kataoka N, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Yamagata K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Noda T, Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W, Kusano K. Earthquake-Induced Torsade de Pointes in Long-QT Syndrome. **Circ J.** 2019;83(9):1968. *corresponding author
8. 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.** 2019;4(3):246-254. *Co-corresponding authors.
9. Nakano H, Omote K, Nagai T, Nakai M, Nishimura K, Honda Y, Honda S, Iwakami N, Sugano Y, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano K, Yokoyama H, Yasuda S, Ogawa H, Chikamori T, Anzai T; NaDEF Investigators. Comparison of Mortality Prediction Models on Long-Term Mortality in Hospitalized Patients With Acute Heart Failure - The Importance of Accounting for Nutritional Status. **Circ J.** 2019;83(3):614-621.
10. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Takaki H, Sugimachi M, Shimizu W, Noguchi T, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K. Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. **Circ J.** 2019;83(3):532-539.
11. Miyamoto K, Doi A, Hasegawa K, Morita Y, Mishima T, Suzuki I, Kaseno K, Nakajima K, Kataoka N, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue YY, Nagase S, Noda T, Aiba T, Asakura M, Izumi C, Noguchi T, Tada H, Takagi M, Yasuda S, Kusano KF. Multicenter Study of the Validity of Additional Freeze Cycles for Cryoballoon Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2019;12(1):e006989.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Shimamoto K, Aiba T, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Miyamoto K, Ishibashi K, Nagase S, Noda T, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Ohno S, Makita N, Yasuda S, Shimizu W, Kusano KF: Clinical Features and Long-term Prognosis Of Patients With Phenotype-positive But Genotype-negative Long QT Syndrome. Annual meeting AHA 2019, Philadelphia, USA

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