

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

小児から成人期発症遺伝性 QT 延長症候群の突然死予防
に関する研究

(21FC1004)

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相庭 武司

令和4年（2022年）5月

目 次

I. 総括研究報告		
小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究	-----	1
相庭武司		
II. 分担研究報告		
1. 小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究	--	3
住友 直方		
2. 小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究	-----	6
堀米 仁志		
3. 小児期QT延長症候群の予後に関する研究		
- 特に心臓検診で診断される群の特徴に関する研究	-----	8
吉永 正夫		
4. 小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究	-----	14
宮崎 文		
5. 小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究	-----	15
加藤 浩一		
6. 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究	-----	17
牧山 武		
7. 小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究	-----	19
林 研至		
8. 小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究	-----	20
森田 宏		
9. 小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究	-----	22
中島 忠		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	24
IV. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告	-----	25

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総括）研究報告書

小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究

研究代表者 相庭 武司 国立循環器病研究センター臨床検査部 部長

本研究では、先天性LQTSの全国多施設登録を行い早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証する。国立循環器病研究センターの倫理委員会にてEDCを用いた先天性LQTSの多施設登録を行う内容について研究倫理申請が承認された。REDCapを用いた先天性LQTSの入力システムを構築した。まず過去の厚生労働科学研究費補助金によって登録した先天性LQTSデータ合計1158例について登録を行った。さらに2011年以降の国循（約1200例）および各分担施設の先天性LQTS症例についてはR4年度中に登録を行う予定である。合計4000例の患者登録を目標とする。

大野聖子・国立循環器病研究センター・研究所
医科学部門分子生物学部・部長

草野研吾・国立循環器病研究センター・病院心
臓血管内科部門・部門長

坂口平馬・国立循環器病研究センター・病院小
児循環器・産婦人科部門小児循環器内科部・医
長

細田公則・国立循環器病研究センター・病院ゲ
ノム医療部門・部門長

西村邦宏・国立循環器病研究センター・研究所
研究推進支援部門予防医学・疫学情報部・部長

竹上未紗・国立循環器病研究センター・研究所
研究推進支援部門予防医学・疫学情報部・室長

住友直方・埼玉医科大学・国際医療センター小
児心臓科・教授

堀米仁志・国立大学法人筑波大学・医学医療系
小児科・教授

吉永正夫・国立病院機構鹿児島医療センター・
小児科・医師

宮崎 文・静岡県立総合病院・移行医療部成人
先天性心疾患科・医長

加藤浩一・滋賀医科大学・医学部附属病院循
環器内科・助教

牧山 武・国立大学法人京都大学・大学院医
学研究科 地域医療システム学・特定講師

林 研至・国立大学法人金沢大学・医薬保健研
究域保健学系・准教授

森田 宏・国立大学法人岡山大学・大学院医
歯学総合研究科・教授

中島 忠・群馬大学・大学院医学系研究
科循環器内科学・講師

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS)は主に運動やスト
レスが誘因となり失神発作や心室細動など
を生じ、小児期から成人における失神・心臓
突然死の原因として重要な疾患である。小児
期に診断されることが多いが成人以降も継続
して診療が必要である。先天性 LQTS は遺伝
子検査が保険償還され遺伝子診断される症例
は増えたが、LQT1~3 型以外の遺伝子や約 3
割の遺伝子型不明例に対する評価は定まっ
てない。さらに本邦では 2018 年のガイドライン
改訂により、無症状でも QTc 時間が 470ms 以
上あればβ遮断薬が推奨され予後改善が期待
されるが、成人期以降の服薬継続や予後に関
しては不明で、特に LQT2 の女性では思春期
以後に心事故のリスクが増加しβ遮断薬など
の薬物治療抵抗性で植込み型除細動器(ICD)を
適用せざるを得ない症例も多い。
そこで本研究では、先天性 LQTS の全国多施
設登録を行い早期診断とリスク層別化、生活
指導や薬物・非薬物治療が適切に行われてい
るかどうかを検証する。

B. 研究方法

本研究の登録対象は先天性 LQTS とその類縁
疾患（Andersen-Tawil 症候群、Timothy 症候
群など）である。登録基準は日本循環器学
会・遺伝性不整脈ガイドラインに従い、
1)LQTS リスクスコア ≥ 3.5 点、2)LQTS の原
因遺伝子変異を有する、3)心電図 QTc \geq
500ms、のいずれかを満たす症例とする。遺
伝学的検査は国立循環器病研究センター（国
循）または滋賀医科大学にて Direct sequence

法を用いて行うが、他の分担施設あるは外部検査機関で実施されたものも含める

REDCapを用いたEDC(LQTSレジストリ)を用いて国循と分担施設ごとに対象患者の登録を行う。具体的には、生年月(日)・性別・初診時年齢・心電図(安静時・運動負荷後)所見・症状の有無・家系図・治療の有無さらに遺伝学的検査結果を登録する。フォローアップ可能な患者については最終フォロー時の心電図・失神発作や致死性不整脈の有無・治療薬・ICDの有無などを登録する。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究においては、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年3月23日)に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、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)を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、代表および各分担機関責任者のみが知りうるようにする。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得る。ヒトゲノム・遺伝子解析研究についても、本指針を遵守する。なお本研究は国立循環器病研究センターの研究倫理委員会にて一括審査を行い承認(R22006)された。

C. 研究結果

国立循環器病研究センターの倫理委員会にてEDCを用いた先天性LQTSの多施設登録を行う内容について研究倫理申請が承認された。REDCapを用いた先天性LQTSの入力システムを構築した。まず過去の厚生労働科学研究費補助金によって登録した先天性LQTSデータ合計1158例について登録を行った。さらに2011年以降の国循(約1200例)および各分担施設の先天性LQTS症例についてはR4年度中に登録を行う予定である。合計4000例の患者登録を目標とする。登録データの固定後に発端者・家族、遺伝子型、バリエーション別、年齢、性別によるリスク評価、さらにβ遮断薬治療の実施状況、β遮断薬治療の有効性、安全性、ICD植込み状況とその有効性と安全性について解析を行う。統計解析については、統計専門官の指導のもと実施する。特にLQT2の女性については成人期以降もイベント発生が継続して観察されることから、ハイリスク患者における治療とQOLについて解析を行う。さらに本結果をもとに現状のICD適応基準の妥当性についても検証を行う。

D. 考察

本研究により先天性LQTSの早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証することは、若年者の心臓突然死予防に貢献できる。目標4000例の世界的にも最大規模の先天性LQTSデータを解析することで、個々の患者に沿ったきめ細かな生活指導や治療方法を選択することが可能となる。

E. 結論

先天性LQTSの全国多施設登録をEDCシステムを用いて行い、早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療について検証する。

F. 健康危険情報

該当する情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, Aiba T et al. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. *Genet Med*. 2021 Jan;23(1):47-58.
- Kozek K, Wada Y, Sala L, Aiba T, et al. Estimating the Posttest Probability of Long QT Syndrome Diagnosis for Rare KCNH2 Variants. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Aug;14(4):e003289.
- Aiba T, Ishibashi K, Hattori K, et al. Frequent Premature Ventricular Contraction and Non-Sustained Ventricular Tachycardia After the SARS-CoV-2 Vaccination in Patient With Implantable Cardioverter Defibrillator Due to Acquired Long-QT Syndrome. *Circ J*. 2021 Oct 25;85(11):2117.
- Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Aiba T, et al. An International Multicenter Cohort Study on β-Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2022 Feb;145(5):333-344.
- Yodogawa K, Aiba T, Sumitomo N, et al. Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by QT/RR relationships using 24-hour Holter monitoring: A multicenter cross-sectional study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021 Sep;26(5):e12878.

2. 学会発表

- Aiba T. Genetic basis sudden cardiac death in Japan. *Korean Heart Rhythm Society (KHRS2021 Virtual)* 2021/6/3

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) な

小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者 住友直方 埼玉医科大学 国際医療センター 小児心臓科 特任教授

先天性LQTSの全国多施設登録による早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証する研究の一環として、過去に日本大学附属板橋病院小児科で経過観察していた症例と、埼玉医科大学 国際医療センター 小児心臓科で経過観察中の患者背景を検討した。

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS)は運動、水泳、大きな音などが原因となり、失神発作や心室細動などを生じ、突然死の原因となる遺伝性不整脈である。主な原因遺伝子は *KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* など K チャネル、Na チャネルの gain of function であるが、原因遺伝子の不明の LQTS、上記以外の LQTS も少なからず存在し、小児では、生涯にわたる治療、管理が必要になるため、どのような症例に薬剤治療を行うのか、どのような症例に非薬物治療を行うのか、その予後はどうなのか、などまだ検討すべき課題が多い。そこで、過去に日本大学附属板橋病院小児科で経過観察していた症例と、埼玉医科大学 国際医療センター 小児心臓科で経過観察中の患者背景を検討した。

B. 研究方法

家族歴、失神歴、学校心臓検診などにより先天性 QT 延長症候群(LQTS)が疑われ遺伝子診断を行なった症例で、遺伝子変異が確定され、LQT 型が確定された症例 64 例を対象とした。(Andersen-Tawil 症候群、Timothy 症候群を含む)

C. 結果

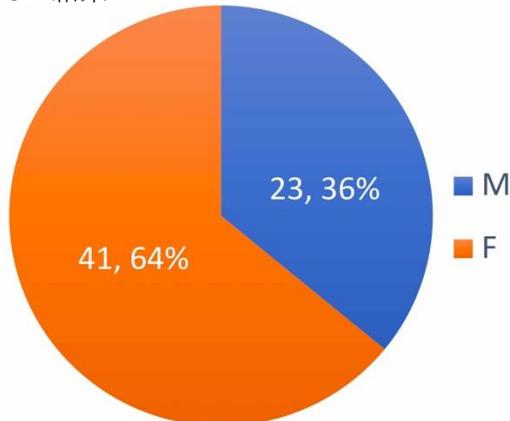


図1 性別
性別は男：女（26：41）（図1）と女性が約2倍で

あり、有意に女性が多かった。発症時年齢は 14.7 ± 15.2 歳、現在の年齢 26.4 ± 17.5 で平均 12 年の経過観察期間であった。遺伝子型は LQT1 が 44 例 (69%) と圧倒的に多く、ついで LQT2 11 例 (17%)、LQT3 3 例 (5%)、LQT7 2 例、LQT8 1 例、LQT1+2 1 例、LQT1+3 2 例と compound mutation も 3 例に認めた。(図2)

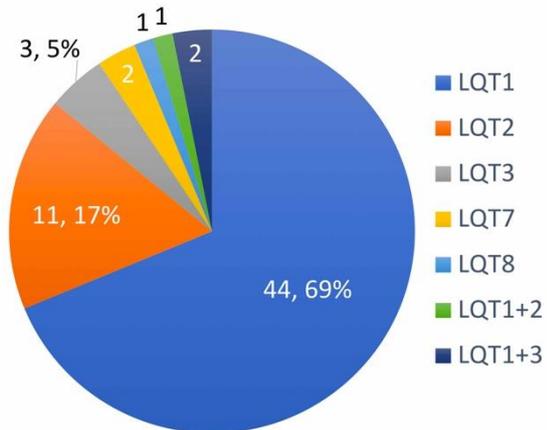


図2 遺伝子型

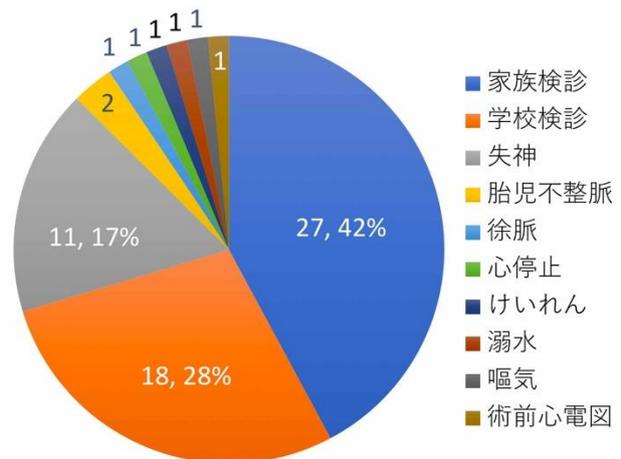


図3 発見の動機

発見の動機では家族検診が 27 例 (42%) と最も多く、ついで学校心臓検診 18 例 (28%)、失神 11 例 (17%)、胎児不整脈 2 例、それ以外では徐脈、心

停止、痙攣、溺水、嘔気、術前心電図がそれぞれ1例であった。(図3)

E. 結論

関東の小児例では、女性が多く、LQT1が多く、家族検診、学校検診で発見されるLQTSが多かった。今後、これらの症例の予後に与える影響を検討したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, **Sumitomo N**, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M: Multivariate analysis of T-U wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations, *Ann Noninv Electrocardiol*, 2020 May;25(3):e12721.
2. Imamura T, **Sumitomo N**, Muraji S, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, Horigome H, Ohno S, Ichida I, Nagashima M, Makiyama T, Yoshinaga M: Impact of the T-wave characteristics on distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from healthy children, *Int J Cardiol*, 2020 Jan 15;323:168-174
3. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, **Sumitomo N**, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M: Genetic Background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J*. 2020;84(11):2124-2126.
4. Suzuki H, Horie M, Ozawa J, **Sumitomo N**, Ohno S, Hoshino K, Ehara E, Takahashi K, Maeda Y, Yoshinaga M, Tateno S, Takagi J, Doi S, Hoshina S, Sato I, Ishikawa T, Makita N, Chinushi M, Akazawa K, Nagashima M. Novel electrocardiographic criteria for short QT syndrome in children and adolescents. *Europace*. 2021 Jun 28; euab097.
5. Yodogawa K, Aiba T, **Sumitomo N**, Yamamoto T, Murata H, Iwasaki YK, Kokubo Y, Shimizu W. Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by QT/RR relationships using 24-hour Holter monitoring: A multicenter cross-sectional study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021 Sep;26(5):e12878.
6. Taki M, Muraji S, Mori H, Nabeshima T, Toda K, Iwamoto Y, Masutani S, Kojima T, Yoshida S, Kobayashi T, **Sumitomo N**: Efficacy of a subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in a child with early repolarization syndrome, *Int Heart J*, 2021 Jul 30;62(4):919-923.
7. Nogami A, Kurita T, Abe H, Ando K, Ishikawa T, Imai K, Usui A, Okishige K, Kusano K, Kumagai K, Goya M, Kobayashi Y, Shimizu A, Shimizu W, Shoda M, **Sumitomo N**, Seo Y, Takahashi A, Tada H, Naito S, Nakazato Y, Nishimura T, Nitta T, Niwano S, Hagiwara N, Murakawa Y, Yamane T, Aiba T, Inoue K, Iwasaki Y, Inden Y, Uno K, Ogano M, Kimura M, Sakamoto SI, Sasaki S, Satomi K, Shiga T, Suzuki T, Sekiguchi Y, Soejima K, Takagi M, Chinushi M, Nishi N, Noda T, Hachiya H, Mitsuno M, Mitsuhashi T, Miyauchi Y, Miyazaki A, Morimoto T, Yamasaki H, Aizawa Y, Ohe T, Kimura T, Tanemoto K, Tsutsui H, Mitamura H; CORRIGENDUM: JCS/JHRS 2019 Guideline on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. JCS/JHRS Joint Working Group. *Circ J*. 2021;85(9):1692-1700.
8. 小野克重、岩崎雄樹、清水 渉、赤尾昌治、池田

隆徳、石井邦明、因田恭也、草野研吾、小林義典、是恒之宏、笹野哲郎、住友直方、高橋尚彦、庭野慎一、萩原誠久、久留一郎、古川哲史、本莊晴朗、丸山 徹、村川裕二、矢坂正弘、渡邊英一、相庭武司、網野真理、伊藤英樹、小川 尚、奥村恭男、神谷千津子、岸原 淳、小谷英太郎、小松 隆、坂本裕資、里見和浩、志賀 剛、篠原徹二、鈴木 敦、鈴木信也、関口幸夫、永瀬 聡、速水紀幸、原田将英、藤野紀之、牧山 武、丸山光紀、三明淳一郎、連 翔太、村田広茂、森田典成、横式尚司、吉岡公一郎、淀川顕司、井上 博、奥村 謙、木村 剛、筒井裕之:2020 年改訂版『不整脈薬物治療ガイドライン』JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン, 2020.3.13、99-101, 106-113, 124, https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Ono.pdf

2. 学会発表

1. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Session Title: SCD 2, ICD Implantations in Children,

The 12th Korean Heart Rhythm Society, Seoul(Web), 2020.11.21

2. Naokata Sumitomo: Invited Lecture, Current Topics of Brugada Syndrome in Children, In Pediatric: Approach to Complex Arrhythmias in Ped & CHD, The 13th Scientific Session of the Korean Heart Rhythm Society, Web, 2021.6.5
3. Naokata Sumitomo: Channelopathy in Pediatrics - from Fetus to Adolescence, in VT in Pediatrics and ACHD, THRS 2022 Electrophysiology in Post-Pandemic Era, Web 2022.3.20
4. 住友直方: Diagnosis and management of inherited arrhythmias in children, Symposium 2: Diagnosis and management for Primary Inherited Arrhythmia and Cardiomyopathy, 第67回日本不整脈心電学会学術大会, Web, 2021.7.1

- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) なし

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者 堀米 仁志 国立大学法人筑波大学・医学医療系小児科・教授

先天性QT延長症候群（LQTS）の早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうか検証することを目的とした全国多施設研究に参加し、登録症例のリストアップとともに、自施設例を対象として次世代シーケンサーによる遺伝子検査を開始した。また、LQT症例を、学校心臓検診を契機に診断された検診群と、臨床症状や家族歴を契機に診断された臨床群に分けて、それぞれの特徴を比較検討した。その結果、臨床群の方がQTc値が高値で、病的変異も多く見られたが、検診群にも失神した症例や病的遺伝子変異を持つ症例があり、学校心臓検診は発症前のLQTSの早期診断と介入に有用である可能性が示された。

A. 研究目的

我が国の小児期院外心停止、学童の心臓突然死の原因は多岐にわたるが、遺伝性不整脈や家族性の心筋症など遺伝的素因が関係していることが多い。代表的な遺伝性不整脈は先天性QT延長症候群(LQTS)であり、主に運動やストレスが誘因となり失神発作、心室細動、心臓突然死などを生じる。LQTSは失神などの症状が契機となって診断される場合と、無症状でもLQTSの家系内調査や学校心臓検診の心電図検査が契機となって診断される場合がある。また、LQTS遺伝子型判明例の約9割を占めるLQT1～3型については遺伝子検査が保険償還されているが、それ以外の遺伝子型についてや遺伝子型不明例に対する保険償還はなく、知見も少ない。

そこで本研究では、茨城県内でLQTSと診断された、または疑われた乳幼児から18歳までの小児およびその家系構成員を対象として、次世代シーケンサーを用いて包括的な遺伝子検査を行うとともに、診断契機の違いによる臨床的特徴や治療状況と予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は筑波大学附属病院、茨城県立こども病院を受診して、LQTSまたはその類縁疾患と診断された、または疑われた乳幼児から18歳までの症例およびその家系構成員である。LQTSの診断基準は日本循環器学会・遺伝性不整脈ガイドラインに従い、1)LQTSリスクスコア ≥ 3.5 点、2)LQTSの原因遺伝子変異を有する、3)心電図QTc ≥ 500 ms、のいずれかを満たす症例とした。遺伝子検査は次世代シーケンサーを用いて包括的に行った。

対象を学校心臓検診を契機にQT延長と診断さ

れた群（検診群）と、症状または家系スクリーニングでQT延長と診断された群（臨床群）の2群に分けて、症状、家族歴、心電図所見、遺伝子型、治療、転帰について検討した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究であるため、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日）に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、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）を得て行った。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得ることとした。ヒトゲノム・遺伝子解析研究についても、本指針を遵守する。

なお本研究は研究代表施設である国立循環器病研究センターの研究倫理委員会にて一括審査を行い承認(R22006)された。

C. 研究結果

令和3年度は、LQTSと診断された、または疑われた症例およびその家系構成員13名に次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行い、LQT1 (KCNQ1), LQT2 (KCNH2), LQT3 (SCN5A)の病的遺伝子変異が認められた。2例ではLQTSのミスセンスバリエント（病理性不明: variant of unknown origin）が認められた。

LQT2群間の比較では、検診群48例、臨床群15例の計63例（男40例）が検討対象となった。診断時年齢は、検診群6.3-15.3歳（中央値

12.7 歳)、臨床群 0-15.1 歳 (中央値 6.6 歳)、Schwartz のリスクスコアは検診群 3.33 ± 1.49 、臨床群 4.07 ± 1.61 で、心電図の QTc (Bazett) はそれぞれ 0.476 ± 0.023 、 0.501 ± 0.042 で、いずれも臨床群で高値であった。遺伝子検査が施行されたのは検診群の 24 例、臨床群の 10 例で、病的変異遺伝子が同定されたのは、それぞれ 48 例中 13 例(27%)、15 例中 10 例(67%)であった。薬物療法導入例は検診群の 12 例 (25%)、臨床群の 8 例 (53%)で、フォロー中に失神した症例はそれぞれ 4 例 (8.3%)、4 例 (26.7%)あったが、死亡例はなかった。

D. 考察

LQTS を対象とした遺伝子検査により、個々の患者の遺伝子型に応じた適切な生活指導や薬物・非薬物治療を導入することができ、若年者の心臓突然死予防に貢献することができる。一方、遺伝子検査で明らかな病的変異が認められないことの確認も、過剰な薬物療法や運動制限を回避する意味で重要である。

今回、LQT 症例を診断契機に基づいて検診群と臨床群に分けて検討した結果では、後者の QTc 値が高値で、病的変異も多く見られた。一方で、検診群にも失神した症例や病的遺伝子変異を持つ症例があり、学校心臓検診は発症前の LQTS の診断に有用であることが示された。

E. 結論

LQTS患者およびその家系構成員のスクリーニング目的の遺伝子検査は若年者の心臓突然死の予防に貢献する。また、学校心臓検診は発症前の LQTS の新規診断に有用であることが示された。

G. 研究発表

[論文]

1. Mori H, Yoshikawa T, Kimura H, Ono H, Kato H, Ono Y, Nii M, Shindo T, Inuzuka R, **Horigome H**, Miura M, Hirono K, Kobayashi T, Kogaki S, Furutani Y, Nakanishi T. Outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Japanese children: a retrospective cohort study. Heart Vessels. 2021 Nov 19. Online ahead of print.
2. Yoshinaga M, **Horigome H**, Ayusawa M, Yasuda K, Kogaki S, Doi S, Tateno S, Ohta K, Hokosaki T, Nishihara E, Iwamoto M, Sumitomo N,

Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Kato Y, Kato T, Chisaka T, Higaki T, Yoneyama T, Abe K, Nozaki Y, Komori A, Kawai S, Ninomiya Y, Tanaka Y, Nuruki N, Sonoda M, Ueno K, Hazeki D, Nomura Y, Sato S, Hirono K, Hosokawa S, Takechi F, Ishikawa Y, Hata T, Ichida F, Ohno S, Makita N, Horie M, Matsushima S, Tsutsui H, Ogata H, Takahashi H, Nagashima M. Electrocardiographic diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in the pre- and post-diagnostic phases in children and adolescents. Circ J. 86(1):118-127, 2021

3. Mori H, Yoshikawa T, Kimura H, Ono H, Kato H, Ono Y, Nii M, Shindo T, Inuzuka R, **Horigome H**, Miura M, Ogawa S, Shiono J, Furutani Y, Ishido M, Nakanishi T: Outcomes of dilated cardiomyopathy in Japanese children - A retrospective cohort study. Circ J. 86(1):109-115, 2021
4. **Horigome H**, Ishikawa Y, Takahashi K, Yoshinaga M, Sumitomo N. Analysis of the shape of the T-wave in congenital long-QT syndrome type 3 by geometric morphometrics. Sci Rep. 11(1):11909, 2021

[学会発表]

1. 塩野淳子、林 立申、**堀米仁志**、山田衣里佳、稲垣隆介：重症頭部外傷後に二次性 QT 延長症候群を呈した小児例。第 25 回日本小児心電学会学術集会。WEB. 2021.11.26
2. 矢野悠介、林 立申、塩野淳子、野崎良寛、石踊 巧、嶋 侑里子、村上 卓、**堀米仁志**：完全房室ブロックに対しペースメーカー植込み術を施行した小児の中長期予後。第 25 回日本小児心電学会学術集会。WEB. 2021.11.26
3. 矢野悠介、林 立申、塩野淳子、**堀米仁志**：学校心臓検診で QT 延長を指摘された患者の臨床像。第 57 回日本小児循環器学会総会・学術集会。奈良、WEB. 2021.7.9-11
4. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, **Horigome H**, Ohno S, Ichida F, Nagashima M, Makiyama T, Yoshinaga M: Useful T-wave Characteristics for Screening in Asymptomatic Pediatric Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. 第 67 回日本不整脈心電学会学術大会。WEB. 2021.7.1

- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) なし

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小児期 QT 延長症候群の予後に関する研究-特に心臓検診で診断される群の特徴-

研究分担者 吉永正夫¹⁾

研究協力者 二宮由美子¹⁾、九町木綿¹⁾、大野聖子²⁾

所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科、

²⁾国立循環器病研究センター・研究所医科学部門分子生物学部

研究要旨

【目的】2005年4月より2019年3月までに“QT延長症候群(LQTS)”または“QT延長疑い”として受診した20歳未満の小児を対象に予後に関する検討を行った。対象はLQTS score、診断機会、診断時期別に検討を行った。

【方法】対象をLQTS score、診断機会、診断時期別に検討を行った。LQTS scoreはhigh, intermediate, low probability of LQTSに分類した。診断機会は学校心臓検診を契機に診断された群(心検群)、症状出現を理由に診断された群(症状群)、家族検診を契機に診断された群(家族検診群)、by chanceで診断された群(その他)とした。診断時期は前期(2005年4月～2012年3月)と後期(2012年4月～2019年3月)とした。

【結果】全症例454例のうち、high, intermediate, low probability of LQTS例はそれぞれ227例(50%)、178例(39%)、49例(11%)であった。High probability of LQTS群227例中、心検群が86%を占めていた。症状出現群が心検群よりQTc値は長かったが、有意差は認めなかった。遺伝学的検査は142例(63%)に行われたが、判明率は24%と極めて低かった。High probability of LQTSのうち心検診断群の累積症状出現率26%であった。High probability of LQTS群のうち、心検群に限り前期、後期に分けて累積症状出現率をみると、前期33%、後期6%であり、近年ほど症状出現が抑えられていることがわかった。

【結論】日本においてはLQTS確定例(High probability of LQTS)のうち86%が心検で診断されており、心検で診断される群の累積症状出現率は26%である。近年になるにつれ累積症状出現率は減少しており、心検による早期発見と注意深い観察により症状発現を減少させることができることを示している。

A. 研究目的

QT延長症候群(LQTS)は心筋再分極過程の異常による心電図上のQT延長を特徴とし、失神、救命された心停止(aborted cardiac arrest, ACA)、心臓突然死(sudden cardiac death, SCD)を起こす可能性のある疾患である¹⁻³⁾。1957年に嚆を伴った4例の報告に始まり⁴⁾、その後遺

伝、病因、診断、治療に関して大きな進歩を遂げたことにより^{2,3)}、その予後は著明な改善を認めている⁵⁾。しかし、単一施設、他施設報告をみると現在でもACA, SCDなどのLQTS関連の致死的症状(life-threatening event, LTE)は一定程度の頻度で起きている⁵⁻¹⁰⁾。一方で、精密な治療により病的変異をもつ運動選手においても

症状の出現頻度を低下できるという報告もある¹¹⁾。

日本においては1994年から小学1年、中学1年、高校1年での学校心臓検診（以下、心検）が開始された。High probability of LQTS の頻度は小学1年で3300人に1人、中学1年で1000人に1人であることがわかっている¹²⁾。心検で診断される児童生徒の多くは診断時無症状である。すなわち、注意深い経過観察と指導を行えば、その後の症状出現を予防できる可能性があることを示している。

最近、QT延長症候群の予後について単一施設での成績が発表されている^{5-7,11)}。単一施設での検討は、症例数が限られるという欠点があるが、経過観察方針が一定に保たれるという利点がある。本研究の目的は、心検によりQT延長を示す殆どの患児をフォローすることが可能である日本において、小児期のQT延長症候群の予後を検討することである。

B. 研究方法

1. 対象

2005年4月より2019年3月までに“QT延長症候群”または“QT延長疑い”として国立病院機構鹿児島医療センター小児科を受診した20歳未満の小児を対象とした。経過観察期間を長くするために2019年3月までに受診した患児とした。そのうちLQTS score (Schwartz score) が1点以上のものを対象とした。二次性QT延長、先天性心疾患、ADHD、てんかんを併発している患児は除外した。

患児はLQTS score (Schwartz score)により、high probability (3.5点以上)、intermediate probability (1.5-3.0点)、low probability (1点)に分類した。また受診機会により、心検群（心検を機会に診断された群）、症状群（症状出現により受診した群）、家族検診群（家族検診を機会に診断された群）、その他（偶然診断された群）とした。LQTS関連症状は失神、ACA、SCDとした。診断時期は前期（2005年4月～2012年3月）、

後期（2012年4月～2019年3月）とした。累積症状出現率はKaplan-Meier法に依った。

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理委員会の承認を得て行った。

2. 遺伝学的検査

遺伝学的検査はホルター心電図でQTc値 (Fridericia補正) が500ms以上の患児で両親が希望した時、あるいはQTc値が500ms以下でも両親が希望した時、同意を得て行った。2018年までは最初Sanger法でLQT1, 2, 3, 5, 6について行い、変異が断定できなかった時は滋賀医科大学での次世代シーケンサー (NGS) による検査を依頼した。2019年以降は最初よりNGSでの検査を依頼した。NGSシステムではHaloPlex HS custom panelを用い、56種のgenesについて変異の有無を調べた。

LQTSの責任遺伝子はClinical Genome Resource (ClinGen)に従い、LQT-1 (KCNQ1), -2 (KCNH2), -3 (SCN5A), -5 (KCNE1), -6 (KCNE2), -7 (KCNJ2), -8 (CACNA1C), CALM1-3, TRDNとした¹³⁾。

（倫理面への配慮）

本研究は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. LQTS (Schwartz) score別の患児の特徴

全症例454例のうち、high, intermediate, low probability of LQTS例はそれぞれ227例 (50%)、178例 (39%)、49例 (11%)であった (表1)。診断時年齢には差を認めなかったが、QTc値はhigh, intermediate, low probability of LQTSの順に高く、また各群間で有意差を認めた。Drop out率はof LQTSの順に有意に低くなっており、Low群とHigh群では有意差を認めた ($P=0.007$)。

2. High probability of LQTS群の診断機会別の患児の特徴

High probability of LQTS群227例中、心検群が86%を占めていた (表2)。症状出現群が心検

群より QTc 値は長かったが、有意差は認めなかった。遺伝学的検査は 142 例 (63%) に行われたが、判明率は 24% と極めて低かった。特に心検群では 22% であった。

心検群の診断前症状出現数(率)は 7 例 (4%)、診断後症状出現数 (率) は 16 例 (8%)、全経過での症状出現数 (率) は 20 例 (10%) であった。心検群で ACA, SCD 例はなかった。心検群の内服加療は 49 例 (25%) に行われていた。

3. 各郡での累積症状出現率

全症例 454 例の LQTS score 別の累積症状出現率をみると high, intermediate, low probability of LQTS の順に 29%, 3%, 0% であった (図 1)。High probability of LQTS のうち心検診断群の累積症状出現率 26% であった (図 2)。High probability of LQTS 群のうち、心検群に限り前期、後期に分けて累積症状出現率をみると、前期 33%、後期 6% であり、近年ほど症状出現が抑えられていることがわかった (図 3)。

D. 考察

日本においては LQTS 確定例 (High probability of LQTS) のうち 86% が心検で診断されており、諸外国のように症状出現者および家族例を中心とした LQTS 例とは異なることが考えられた。これは High probability of LQTS のうち心検群の遺伝学的検査の変異判明率が 22% と極めて低いことから現在の責任遺伝子として認められている以外の遺伝子の存在あるいは他の因子が関わっている可能性を示唆している。

心検で診断される High probability of LQTS 群の累積症状出現率は 26% であり、診断時無症状でも経過観察が必要であるが、近年になるにつれ累積症状出現率は減少している。心検による早期発見と注意深い観察により症状発現を減少させることができることを示している。

E. 結論

日本においては LQTS 確定例 (High probability of LQTS) のうち 86% が心検で診断さ

れており、心検で診断される群の累積症状出現率は 26% である。近年になるにつれ累積症状出現率は減少しており、心検による早期発見と注意深い観察により症状発現を減少させることができることを示している。

注：本内容は英文論文として発表予定である。Priority は発表予定の英文論文にある。

【参考文献】

1. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT Syndrome: From Genetics to Management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5: 868–877.
2. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(4):205-215.
3. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, Wilde AAM. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):58.
4. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59–68.
5. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, Owen HJ, Bos KM, Kruisselbrink T, Ackerman MJ. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):453-462.
6. Kwok SY, Liu AP, Chan CY, Lun KS, Fung JL, Mak CC, Chung BH, Yung TC. Clinical and genetic profile of congenital long QT syndrome in Hong Kong: a 20-year experience in paediatrics. *Hong Kong Med J.* 2018;24(6):561-570.
7. Ergül Y, Tunca Şahin G, Kafalı HC, Öztürk E, Özgür S, Haydin S, Güzeltaş A. Clinical and genetic characteristics and course of congenital long QT syndrome in children: A nine-year single-center experience. *Anatol J Cardiol.*

- 2021;25(4):250-257.
8. Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, Polonsky B, Lowenstein C, Cutter K, Lopes C, Zareba W, Moss AJ. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(3):e12537.
 9. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema PG, Beekman L, et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;142(4):324-338.
 10. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *J Hum Genet.* 2020;65(12):1083-1091.
 11. Tobert KE, Bos JM, Garmany R, Ackerman MJ. Return-to-Play for Athletes With Long QT Syndrome or Genetic Heart Diseases Predisposing to Sudden Death. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(6):594-604.
 12. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHS expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016;37(31):2490-2497.
 13. Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenber EA, Feilotter H, Amenta S, Mazza D, Bikker H, Sturm AC, Garcia J, Ackerman MJ, Hershberger RE, Perez MV, Zareba W, Ware JS, Wilde AAM, Gollob MH. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;141: 418-428

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, Kyndt F, Glinge C, Postema PG, Amin AS, Nannenber EA, Ware JS, Whiffin N, Mazzarotto F, Škorić-Milosavljević D, Krijger C, Arbelo E, Babuty D, Barajas-Martinez H, Beckmann BM, Béziau S, Bos JM, Breckpot J, Campuzano O, Castelletti S, Celen C, Clauss S, Corveleyn A, Crotti L, Dagradi F, de Asmundis C, Denjoy I, Dittmann S, Ellinor PT, Ortuño CG, Giustetto C, Gourraud JB, Hazeki D, Horie M, Ishikawa T, Itoh H, Kaneko Y, Kanters JK, Kimoto H, Kotta MC, Krapels IPC, Kurabayashi M, Lazarte J, Leenhardt A, Loeys BL, Lundin C, Makiyama T, Mansourati J, Martins RP, Mazzanti A, Mörner S, Napolitano C, Ohkubo K, Papadakis M, Rudic B, Molina MS, Sacher F, Sahin H, Sarquella-Brugada G, Sebastiano R, Sharma S, Sheppard MN, Shimamoto K, Shoemaker MB, Stallmeyer B, Steinfurt J, Tanaka Y, Tester DJ, Usuda K, van der Zwaag PA, Van Dooren S, Van Laer L, Winbo A, Winkel BG, Yamagata K, Zumhagen S, Volders PGA, Lubitz SA, Antzelevitch C, Platonov PG, Odening KE, Roden DM, Roberts JD, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, van den Berg MP, Olesen MS, Lambiase PD, Borggrefe M, Hayashi K, Rydberg A, Nakajima T, Yoshinaga M, Saenen JB, Kääb S, Brugada P, Robyns T, Giachino DF, Ackerman MJ, Brugada R, Brugada J, Gimeno JR, Hasdemir C, Guicheney P, Priori SG, Schulze-Bahr E, Makita N, Schwartz PJ, Shimizu W, Aiba T, Schott JJ, Redon R, Ohno S, Probst V; Nantes Referral Center for inherited cardiac arrhythmia, Behr ER, Barc J, Bezzina CR. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. **Genet**

- Med.** 2021;23(1):47-58.
- Horigome H, Ishikawa Y, Takahashi K, Yoshinaga M, Sumitomo N. Analysis of the shape of the T-wave in congenital long-QT syndrome type 3 by geometric morphometrics. **Sci Rep.** 2021;11(1):11909.
 - Suzuki H, Horie M, Ozawa J, Sumitomo N, Ohno S, Hoshino K, Ehara E, Takahashi K, Maeda Y, Yoshinaga M, Tateno S, Takagi J, Doi S, Hoshina S, Sato I, Ishikawa T, Makita N, Chinushi M, Akazawa K, Nagashima M. Novel electrocardiographic criteria for short QT syndrome in children and adolescents. **Europace.** 2021;23(12):2029-2038.
 - Yoshinaga M, Ishikawa S, Otsubo Y, Shida M, Hoshiko K, Yatsunami K, Kanaya Y, Takagi J, Takamura K, Ganaha H, Sunagawa M, Soeda O, Ogawa Y, Ogata H, Kashima N. Sudden out-of-hospital cardiac arrest in pediatric patients in Kyushu area in Japan. **Pediatr Int.** 2021;63(12):1441-1450.
 - Hirose S, Murayama T, Tetsuo N, Hoshiai M, Kise H, Yoshinaga M, Aoki H, Fukuyama M, Wuriyanghai Y, Wada Y, Kato K, Makiyama T, Kimura T, Sakurai T, Horie M, Kurebayashi N, Ohno S. Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome. **Europace.** 2022 Mar 2;24(3):497-510.
 - Fukuyama M, Horie M, Aoki H, Ozawa J, Kato K, Sawayama Y, Tanaka-Mizuno S, Makiyama T, Yoshinaga M, Nakagawa Y, Ohno S. School-based routine screenings of electrocardiograms for the diagnosis of long QT syndrome. **Europace.** 2022 Jan 21: euab320. Online ahead of print.

[和文]

- 櫛木大祐, 塩川直宏, 上野 健太郎, 楠生 亮, 野村裕一, 吉永正夫. 学校心臓検診におけるQT 延長

スクリーニングを自動計測値で行うための抽出基準値に関する検討. **日本小児循環器学会雑誌**, 2021; 37(1):29-34.

- 川村順平, 野村裕一, 塩川直宏, 櫛木大祐, 上野 健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西畠 信, 吉永正夫, 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステム精度の検討. **日本小児循環器学会雑誌**, 2021; 37(2):96-103.

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他 なし

図1. 全症例のLQTS score別累積症状出現率

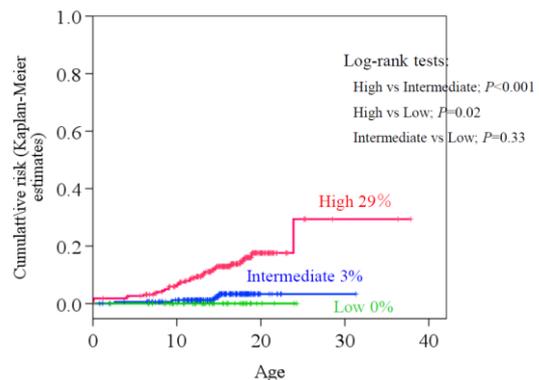


図2. High probability of LQTS例の診断機会別累積症状出現率

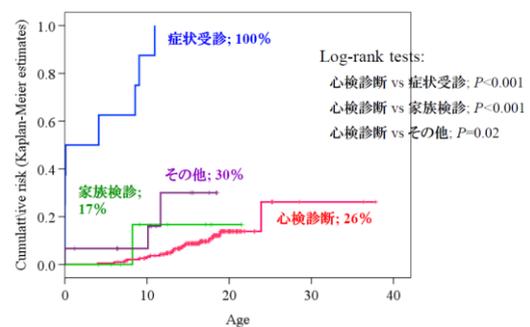


図3. 心検群 (High probability of LQTS例) の診断時期別累積症状出現率

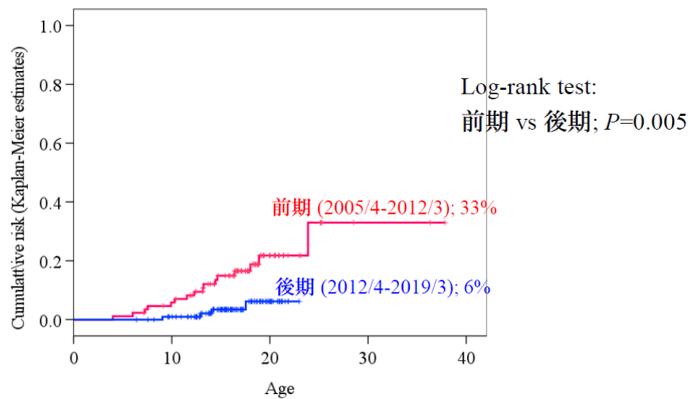


表 1 LQTS (Schwartz) score 別の患児の特徴

	Low	Intermediate	definite	Trend P	総数
患児数	49 (11%)	178 (39%)	227 (50%)		454
男/女	37/12	101/77	125/102		263/191
診断時年齢 (歳)	10.1±3.4	10.8±3.6	10.7±4.1	0.50	10.1±3.8
診断時 QTc(B) 値 (ms)	441±19	463±19***	489±25***	<0.001	472±28
診断時 QTc(F) 値 (ms)	433±22	448±21***	470±29***	<0.001	456±28
LQTS の家族歴	9 (18%)	13 (7%)	59 (26%)***	<0.001	81 (18%)
Drop out 数 (率)	26 (53%)	69 (39%)	71 (31%)	0.007	166 (37%)
観察期間 (年)	4.0±3.4	4.3±3.1	7.0±5.7***	<0.001	5.6±4.7

・統計学的解析は分散分析、群間比較は Tukey's test に依った。有意差は直前の群と有意にあるものに示した (*; $P<0.05$, ***; $P<0.001$)。

略語; LQTS, long QT syndrome; QTc(B), corrected QT interval by Bazett formula; QTc(F), corrected QT interval by Bazett formula.

表 2 High probability of LQTS 群の診断機会別の特徴

	心検群	症状群	家族検診群	その他	Trend P	Total
患児数 (%)	195 (86%)	8 (4%)	9 (4%)	15 (7%)		227
女性 (%)	88 (45%)	4 (50%)	1 (11%)	9 (60%)		102 (45%)
診断年齢 (歳)	11.5±3.1	5.1±6.1	5.8±6.2	6.6±6.6		10.7±4.1
診断時 QTc(B) 値 (ms)	489±26	508±23	483±21	478±12	0.12	489±25
診断時 QTc(F) 値 (ms)	472±27	475±40	448±35*	442±22***	<0.001	470±29
遺伝学的検査実施数 (率)	117 (60%)	8 (100%)	8 (89%)	9 (60%)		142 (63%)
変異判明数 (率)	43 (22%)	4 (50%)	4 (44%)	3 (20%)		54 (24%)
LQTS 家族歴	43 (22%)	3 (38%)	9 (100%)***	4 (27%)		59 (26%)
心臓突然死家族歴	3 (1.5%)	0	0	0		3 (1.3%)
診断前症状出現数 (率)	7 (4%)	8 (100%)***	1 (11%)	2 (13%)		18 (8%)
診断後症状出現数 (率)	16 (8%)	4 (50%)**	1 (11%)	0		21 (9%)
全経過での症状出現数 (率)	20 (10%)	8 (100%)	1 (11%)	2 (13%)		31 (14%)
治療						
内服治療	49 (25%)	7 (88%)***	6 (67%)*	8 (53%)**		70 (31%)
左交感神経節切除	0	0	0	0		0
植え込み型除細動器	0	0	0	0		0
Drop out 数 (率)	64 (33%)	1 (13%)	3 (33%)	3 (20%)		71 (31%)
経過観察期間 (年)	6.6±5.2	16.9±12.2**	7.5±4.2	6.5±2.7	0.009	7.0±5.7

統計学的解析は Kruskal-Wallis test, Bonferroni's test にて行った。有意差は心検群との比較を行った(*** $P<0.001$, ** $P<0.01$, * $P<0.05$)。

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者 宮崎 文 静岡県立総合病院移行医療部成人先天性心疾患科医長

本研究では、先天性LQTSの全国多施設登録を行い早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証する。国立循環器病研究センターの倫理委員会にてEDCを用いた先天性LQTSの多施設登録を行う内容について研究倫理申請が承認された。REDCapを用いた先天性LQTSの入力システムを構築した。まず過去の厚生労働科学研究費補助金によって登録した先天性LQTSデータ合計1158例について登録を行った。さらに2011年以降の国循（約1200例）および各分担施設の先天性LQTS症例についてはR4年度中に登録を行う予定である。合計4000例の患者登録を目標とする。

A. 研究目的

QT 延長症候群の遺伝子型による臨床所見を明らかにすること。

B. 研究方法

当院にて2019年2月-2022年1月に遺伝子検査を行ったQT延長症候群の臨床所見を、診療録をもとに後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究においては、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日）に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、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）を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、代表および各分担機関責任者のみが知りうるようにする。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得る。ヒトゲノム・遺伝子解析研究についても、本指針を遵守する。なお本研究は国立循環器病研究センターの研究倫理委員会にて一括審査を行い承認（R22006）された。

C. 研究結果

該当する患者は1名で、失神を伴うQTc=530msの女性に行った。KCNQ1にvariantが同定されたが病的意義は少ないとの判断であった。

D. 考察

症例数が少なく、今後の症例の蓄積を要する。

E. 結論

先天性LQTSの全国多施設登録をEDCシステムを用いて行い、早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療について検証する。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

宮崎 文. QT延長症候群（シンポジウム）. シンポジウム1「様々な疾患の成長期の心電図変化を知る」. 第25回日本小児心電学会学術集会（Web開催 新潟）. 2021年11月27日
宮崎 文. 小児のチャンネル病. Brugada症候群とBorderline QT 延長（招待講演）. 奈良県医師会令和3年度心臓検診症例検討会（橿原）. 2021年10月16日
宮崎 文. 学校心臓検診 こんな心電図には要注意！. 徳島県医師会学校保健委員会心臓検診対策班「令和二年度特別講演」（Web講演 徳島）. 2021年3月19日

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）なし

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

小児から成人期発症遺伝性QT 延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者 加藤 浩一 独立行政法人滋賀医科大学循環器内科 助教

本研究では、先天性LQTSの全国多施設登録を行い早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証する。国立循環器病研究センターの倫理委員会にてEDCを用いた先天性LQTSの多施設登録を行う内容について研究倫理申請が承認された。REDCapを用いた先天性LQTSの入力システムを構築した。まず過去の厚生労働科学研究費補助金によって登録した先天性LQTSデータ合計1158例について登録を行った。さらに2011年以降の国循（約1200例）および各分担施設の先天性LQTS症例についてはR4年度中に登録を行う予定である。合計4000例の患者登録を目標とする。

A. 研究目的

先天性QT延長症候群(LQTS)は主に運動やストレスが誘因となり失神発作や心室細動などを生じ、小児期から成人における失神・心臓突然死の原因として重要な疾患である。小児期に診断されることが多いが成人以降も継続して診療が必要である。先天性LQTSは遺伝子検査が保険償還され遺伝子診断される症例は増えたが、LQT1~3型以外の遺伝子や約3割の遺伝子型不明例に対する評価は定まっていない。さらに本邦では2018年のガイドライン改訂により、無症状でもQTc時間が470ms以上あればβ遮断薬が推奨され予後改善が期待されるが、成人期以降の服薬継続や予後に関しては不明で、特にLQT2の女性では思春期以後に心事故のリスクが増加しβ遮断薬などの薬物治療抵抗性で植込み型除細動器(ICD)を適用せざるを得ない症例も多い。そこで本研究では、先天性LQTSの全国多施設登録を行い早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証する。

B. 研究方法

全国から遺伝性不整脈疑いの症例の血液検体を収集し、ゲノムDNAを抽出した。次世代シーケンサーMiseqの遺伝性不整脈ターゲットパネルを用いて、40以上の遺伝性不整脈関連遺伝子を一度に調べ、一塩基置換などを中心に検索を行った。また、血液検体に付随する臨床情報も収集し、心電図所見などと合わせてデータベース登録を行った。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究においては、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日）に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、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）を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、代表および各分担機関責任者のみが知りうるようにする。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得る。ヒトゲノム・遺伝子解析研究についても、本指針を遵守する。なお本研究は国立循環器病研究センターの研究倫理委員会にて一括審査を行い承認（R22006）された。

C. 研究結果

本研究に先駆けて厚生労働科学研究費補助金によって実施された先天性QT延長症候群の登録研究で、我々の施設から登録した症例について、前回の研究終了後の臨床情報の追加と、データのクリーニングを実施した。また、並行して新たな症例の遺伝子検索も行った。2021年度には新たに約250名のQT延長疑いの症例を全国から受け付け、末梢血サンプルからDNAを抽出し、NGSを用いたパネルシーケンスを実施した。その中で、最も頻度の多いKCNQ1遺伝子

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者 牧山 武 京都大学大学院医学研究科地域医療システム学 特定講師

研究要旨

遺伝性QT延長症候群は、心電図上のQT間隔延長を特徴とし、重症心室性不整脈による突然死を来し得る遺伝性不整脈疾患である。致死性不整脈発症予防のため薬物治療としてβ遮断薬が第一選択薬であるが、我々は、β遮断薬開始早期に多形性心室頻拍を来したQT延長症候群2型の症例を経験した。β遮断薬による徐伯化、軽度電解質異常が影響していた可能性が考えられ、QT延長症候群症例におけるβ遮断薬導入時に注意すべき点であると考えられた。

A. 研究目的

遺伝性QT延長症候群は、心電図上QT間隔延長を特徴とし、重症心室性不整脈による突然死を来し得る遺伝性不整脈疾患である。発症機序に関しては、心臓イオンチャネル遺伝子変異による心筋細胞の再分極遅延が主な原因として報告されており、遺伝子検査で変異が検出される約90%は、*KCNQ1*遺伝子（LQT1型）、*KCNH2*遺伝子（LQT2型）、*SCN5A*遺伝子（LQT3型）である。致死性不整脈発症予防に関しては、β遮断薬内服が第一選択であるが、β遮断薬は徐伯化作用があり、徐脈のため目標doseに対する忍容性がない症例も少なくない。我々は、β遮断薬開始早期に多形性心室頻拍を来したQT延長症候群2型の症例を経験し、β遮断薬導入時の注意点に関して検討を行った。

B. 研究方法

次世代シーケンサーを用いて心臓イオンチャネル、サルコメア蛋白をコードする60遺伝子のパネル解析を行い、有意な変異に関しては、ダイレクトSangerシーケンシング法による塩基配列の確認を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は、当施設の倫理委員会にて承認を受け、インフォームドコンセントを行い施行した。

C. 研究結果

症例は42歳女性。過去に2回失神歴があり、QT延長を指摘されたが、経過観察となっていた。今回、娘において失神発作、心電図上QT延長を認め、遺伝子検査の結果、QT延長症候群2型（LQT2）と診断され、本人も同じ*KCNH2*遺伝子変異キャリアーと判明した。

安静時心電図では、心拍数73/分、QTc 0.538 secであり、致死性不整脈発症予防目的にβ遮断薬の内服を開始したところ（ナドロール 0.45 mg/kg）、2日後に全身倦怠感、意識レベル低下を認め救急搬送となった。来院時、洞性徐脈（心拍数47/分）、QT延長傾向（QTc 0.590 sec）を認め、多形性心室頻拍（Torsades de Pointes (TdP)）、心室頻拍を生じ、リドカイン50 mg静注にて洞調律へ復帰した。β遮断薬による徐伯化によりTdPが誘発された可能性を考え、ナドロール内服は中止、リドカイン持続静注をメキシレチン内服に変更、血清K⁺や低目であり（K 3.7 mEq/L (3.3-4.8 mEq/L)）K保持薬を開始し、TdPの再発は認めず経過した。

ICD植込みを検討したが希望されず、内服治療を継続し、再発作なく経過している。

D. 考察

QT延長症候群の突然死予防に関する薬物療法としては、β遮断薬の中でも、ナドロールが最も効果が高いと報告されており（文献1）、徐脈や電解質異常（低K血症）はTdP発症の誘因となり得ることが知られている。本症例では、薬剤の忍容性に注意してナドロールを低用量から開始したが、2日後に意識レベル低下、TdP、心室頻拍を認めた。来院時、著明な徐伯化を認め、β遮断薬による徐伯化、軽度電解質異常がTdP発症に関与した可能性が考えられた。このようにβ遮断薬導入にイベントを引き起こす可能性があるハイリスク症例には、入院下での導入や着用型自動除細動器の使用が有用である可能性があるが、リスク層別化に関して、今後の更なる検討が必要である。また、本症例では、メキシレチンがadjunctive therapyとして有用であった。十分な薬物治療にても重症不整脈を発症する場合は、植込み型除細動器、心房ペーシング（文献2）、左心臓交感神経切除術（文献3）などの侵襲的治療が検討される。

参考文献

1. Abu-Zeitone A, et al. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol Sep 30 2014*;64:1352-1358.
2. Kowligi GN, et al. Efficacy of intentional permanent atrial pacing in the long-term management of congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol Mar 2021*;32:782-789.
3. Dusi V, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation for Long QT Syndrome: 50 Years' Experience Provides Guidance for Management. *JACC Clin Electrophysiol Mar 2022*;8:281-294.

E. 結論

β遮断薬開始早期に多形性心室頻拍を来したQT延長症候群2型の症例を経験した。本検討より、β遮断薬導入時の徐脈や電解質異常がTdP発症に関与した可能性が考えられ、β遮断薬導入時には、電解質異常や過度な徐脈に注意が必要であると考え

えられた。(論文投稿中)

G. 学会発表

1. 論文発表

- ① Kashiwa A, Hosaka Y, Takahashi K, Ohno S, Wada Y, Makiyama T, Oda H, Horie M. Pueraria mirifica, an estrogenic tropical herb, unveiled the severity of Type 1 LQTS caused by KCNQ1-T587M. *J Arrhythm.* 2021. 10.1002/joa3.12576
- ② Hasegawa K, Gao J, Ohno S, Ishida K, Miyazaki S, Makiyama T, Horie M, Uzui H, Tada H. Oral Adrenergic Agents Produced Ventricular Fibrillation and QT Prolongation in an Elderly Patient Carrying an RYR2 Variant. *Int Heart J.* 2022. 10.1536/ihj.21-543
- ③ Suzuki K, Sonoda K, Aoki H, Nakamura Y, Watanabe S, Yoshida Y, Hoshino K, Ozawa J, Imamura T, Aiba T, Kato K, Makiyama T, Kusano K, Horie M, Ohno S. Association Between Deleterious SCN5A Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022. 10.1016/j.jacep.2022.01.007
- ④ Ono K, Kusano K, Aiba T, Makiyama T, Maruyama M, et al; Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circ J.* 2022. 10.1253/circj.CJ-20-1212
- ⑤ Shimamoto K, Ohno S, Kato K, Takayama K, Sonoda K, Fukuyama M, Makiyama T, Okamura S, Asakura K, Imanishi N, Kato Y, Sakaguchi H, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Kusano K, Horie M, Aiba T. Impact of cascade screening for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1. *Heart* 2022. 10.1136/heartjnl-2021-320220
- ⑥ Fukuyama M, Horie M, Aoki H, Ozawa J, Kato K, Sawayama Y, Tanaka-Mizuno S, Makiyama T, Yoshinaga M, Nakagawa Y, Ohno S. School-based routine screenings of electrocardiograms for the diagnosis of long QT syndrome. *Europace* . 2022. 10.1093/europace/euab320
- ⑦ Hirose S, Murayama T, Tetsuo N, Hoshiai M, Kise H, Yoshinaga M, Aoki H, Fukuyama M, Wuriyanghai Y, Wada Y, Kato K, Makiyama T, Kimura T, Sakurai T, Horie M, Kurebayashi N, Ohno S. Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome. *Europace* 2022. 10.1093/europace/euab250
- ⑧ Yamamoto Y, Hirose S, Wuriyanghai Y, Yoshinaga D, Makiyama T. Electrophysiological Analysis of hiPSC-Derived Cardiomyocytes Using a Patch-Clamp Technique. *Methods Mol Biol.* 2021. 10.1007/978-1-0716-1484-6_13

- ⑨ Yoshinaga D, Wuriyanghai Y, Makiyama T. Multielectrode Array Assays Using Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Methods Mol Biol.* 2021. 10.1007/978-1-0716-1484-6_12

2. 学会発表

- ① Makiyama, T, Modeling Inherited Arrhythmias using Patient-derived iPSCs. -Calmodulinopathy-, Takeru Makiyama, 第86回日本循環器学会学術集会 (JCS2022), 2022/3/11, 国内, 口頭
 - ② 牧山 武, iPSC 細胞由来心筋細胞の電気生理学的特徴と遺伝性不整脈疾患モデルの検討, 心電学関連春季大会 2021, 2021/4/21, 国内, 口頭
 - ③ Gao J, Makiyama T, et al. Modeling RYR2-related Long-QT Syndrome using iPSC Cell Model Generated by CRISPR/Cas9-based Knock-in Genome Editing Technology 第86回日本循環器学会学術集会 (JCS2022) 口頭
 - ④ Imamura T, Makiyama T, et al. Clinical aspects of Brugada syndrome in children: the impact of gender and age on the prognosis 第86回日本循環器学会学術集会 (JCS2022) 口頭
 - ⑤ 今村知彦, 牧山武, 大野聖子, 堀江稔 乳幼児突然死症例における遺伝性不整脈の関与と死亡状況の検討 第27回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会, 口頭
 - ⑥ Kashiwa A, Makiyama T, et al. Inhibition of Late Sodium Current Shortens Action Potential Durations in CACNA1C-E1115K iPSC Cell Model with Disrupted Cav1.2 Ion Selectivity 第67回日本不整脈心電学会学術集会 (JHRS2021), 口頭
 - ⑦ 今村知彦, 牧山武, 他 小児 Brugada 症候群の臨床的・遺伝学的特徴: 年齢、性ホルモンの影響 第25回小児心電学会 口頭
 - ⑧ Gao J, Makiyama T, et al. Modeling Novel Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)-Associated Calmodulin Mutation CALM2-E46K using iPSC cells 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム (BCVR2021), 2021/9/11, 国内, ポスター
1. H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS)が疑われて当院を受診した 10 例に対して遺伝学的検査を行った。

B. 研究方法

日本循環器学会・遺伝性不整脈ガイドラインに従い、1)LQTS リスクスコア ≥ 3.5 点、2)LQTS の原因遺伝子変異を有する、3)心電図 QTc ≥ 500 ms、のいずれかを満たす症例を LQTS 確実症例とした。症例の末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し、不整脈・心筋症パネルを用いて網羅的遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

10 例中、2 例が LQTS 確実症例、7 例が疑い症例、残りの 1 例は可能性が低い症例と考えられた。遺伝子解析の結果、LQTS 確実 2 症例より、KCNQ1 c.677 C>T, p.Ala226Val; KCNH2, c.1681G>C, p.Ala561Pro をそれぞれ見出した。また、LQTS 疑い 1 症例より、KCNQ1 c.1807 del G, p.D603fxX665 を見出した。

D. 考察

見いだされた 3 つのバリエーションはいずれも病的バリエーションと考えられた。

E. 結論

LQTS 確実症例の 100%、疑い症例の 14%に病的バリエーションを認めた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, Yamagata K, Ogata S, Aizawa Y, Hayashi K, Morita H, Nakajima T, Nakano Y, Nagase S, Murakoshi N, Kowase S, Ohkubo K, Aiba T, Morimoto S, Ohno S, Kamakura S, Nogami A, Takagi M, Karakachoff M, Dina C, Schott JJ, Yoshiura KI, Horie M, Shimizu W, Nishimura K, Kusano K, Makita N. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2021 Jul 31;42(29):2854-2863. doi: 10.1093/eurheartj/ehab254.

2. 学会発表

1. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases, 口頭, Kenshi Hayashi, Ryota Teramoto, Akihiro Nomura, Yoshihiro Asano, Manu Beerens, Yasutaka Kurata, Isao Kobayashi, Noboru Fujino, Hiroshi Furusho, Takeshi Kato, Toyonobu Tsuda, Satoru Niwa, Keisuke Usuda, Shihe Cui, Calum A MacRae, Seiji Takashima, Masakazu Yamagishi, Masa-aki Kawashiri, and Masayuki Takamura, The 67th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society, July 1 - July 4, 2021(WEB開催)

2. ゼブラフィッシュを用いた Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーの機能解析, 口頭, 林 研至, 第 7 回日本心筋症研究会 シンポジウム 4 心筋症のゲノム研究最前線 2021 年 4 月 17 日 (WEB開催)

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者 森田 宏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科先端循環器治療学教授

研究要旨：本研究では、当施設の先天性QT延長症候群のデータベースを作成し、遺伝子型別でのリスク評価法や治療・予後について研究を行う。当院倫理委員会に研究倫理申請を行っており、承認され次第、国立循環器病研究センターのREDCap先天性QT延長症候群データベースにも登録を行う。

A. 研究目的

先天性QT延長症候群は小児期から成人期に発症し、多形性心室頻拍から心室細動となり、突然死の原因となる疾患である。主に心筋イオンチャンネルに関連したタンパクの遺伝子変異により発生する。若年女性の場合、妊娠、出産により不整脈発生リスクが増加し、またその子供もQT延長症候群となる可能性もあり、幼小児期から成人期以降も適切なリスク管理が必要である。本研究では当院のデータベースを用い、様々な臨床的指標から適切なリスク評価を行うことを目的とする。また、当院倫理委員会承認され次第、国立循環器病研究センターデータベースにも登録を行う。

B. 研究方法

当院の先天性QT延長症候群データベースを用い、患者データから様々な臨床指標を抽出し、内服、植込み型除細動器治療の有無、予後との関連を検討し、リスク指標を同定する。

（倫理面への配慮）

文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に不利益や危険性の無いように配慮し、十分な説明と理解（インフォームド・コンセント）を得る。個人情報に関して、決して個別に公開しないせず、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。対応表はパスワードを掛け、流出しないように専用のパソコンで管理する。

C. 研究結果

先天性QT延長症候群症例25例を当院

データベースに新たに追加した。内、6例は家族歴を有し、家族とも当院受診している。13例で遺伝子解析を国立循環器病研究センター、滋賀医大に解析を依頼し、6例がLQT1、3例がLQT2、4例では変異が同定されなかった。当院QT延長症候群データベース全体ではLQT1が48例、LQT2が22例、LQT3が14例、LQT5 1例、LQT7が5例、LQT8が1例、非LQT1-3が40例であった。植込み型除細動器治療はLQT2で4例、LQT3で3例、LQT5で1例、LQT8で1例であり、小学生以下での植込みが2例ある。これまでにLQT2の2例、LQT3の1例で適切作動が見られている。また類縁疾患であるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍はこれまでに11例を登録しており、除細動器は5例で移植しており、小学生、中学生での植込み例が1例ずつあった。

D. 考察

症例データベースを充実させ、臨床像、心電図、薬物治療、植込み型除細動器と予後評価、リスク評価を行っていく。近年女性QT延長症候群例の出産例も多く、この1年で3例出産があり、産婦人科、小児科とも連携を継続する必要がある。

E. 結論

本年度は新規に25例を登録し、13例で遺伝子解析を施行した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saito Y, Nakamura K, Yoshida M, Sugiyama H, Akagi S, Miyoshi T, Morita H, Ito H. Enhancement of pacing function by HCN4 overexpression in human pluripotent stem cell-derived

cardiomyocytes. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13:141. doi: 10.1186/s13287-022-02818-y

2. Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, Yamagata K, Ogata S, Aizawa Y, Hayashi K, Morita H, Nakajima T, Nakano Y, et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2021;42:2854-2863. doi: 10.1093/eurheartj/ehab254

2. 学会発表

1. J wave syndromes up to date. 第19回特発性心室細動研究会. 2022nen 2月19日、Web開催

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（分担）研究報告書

小児から成人期発症遺伝性 QT 延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者 中島 忠 群馬大学医学部附属病院循環器内科・講師

研究要旨

我々は、数個の候補遺伝子を解析するサンガー法では疾患と関連する遺伝子変異を同定できなかった遺伝性 QT 延長症候群(LQTS)24 例において、72 個の候補遺伝子を解析するパネル解析を施行し、2 例に CACNA1C 変異を同定し得た。1 例は新規変異であり、機能解析の結果、不活性化の遅延と遅延電流の増大を認め、遺伝子型-機能異常-表現型の関連において新たな知見をもたらした。

A. 研究目的

数個の遺伝子を解析するサンガー法では疾患と関連する遺伝子変異を同定できなかった遺伝性 QT 延長症候群(LQTS)において、72 個の候補遺伝子を解析する次世代シーケンス/パネル解析を施行し、疾患と関連する遺伝子変異を同定する。さらに、新規遺伝子変異においては、機能解析を施行し、遺伝子型-機能異常-表現型の関連を明らかにする。

B. 研究方法

LQTS 発端者で、サンガー法では疾患と関連する遺伝子変異が同定されなかった 24 例において、パネル解析 (72 個の候補遺伝子) を行った。さらに、同定された新規遺伝子変異を培養細胞株に発現させ、パッチクランプ法にて機能解析を行った。

本研究は、群馬大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会の承認を得て施行している。

C. 研究結果

LQTS 発端者 24 例中、2 例に心筋 Ca チャネル (Cav1.2) をコードする CACNA1C に疾患と関連す

る変異を同定し得た。1 例は既報の R858H 変異であり、他 1 例は新規 R511Q 変異であった。

本新規変異は心筋 Ca チャネルの不活性化において重要な役割をはたすドメイン(D) I-II リンカーに位置していた。CACNA1C の機能獲得変異は、LQTS に加えて他の心表現型や多彩な心外表現型を呈する Timothy syndrome (TS) や、心外表現型を呈さないが LQTS に加えて他の心表現型を呈する cardiac only Timothy syndrome (COTS)、あるいは、LQTS のみを呈する non-syndromic LQTS (nsLQTS) をきたすことが知られているが、D I-II リンカーの変異は TS あるいは COTS をきたすが、ns LQTS 報告はなかった。

そこで、D I-II リンカーの変異の機能異常と表現型との関連を解明すべく、野生型 CACNA1C あるいは R511Q 変異を tsA201 細胞に発現させ、パッチクランプ法にて機能解析を行った。その結果、R511Q 変異は不活性化速度の遅延と遅延電流の増大により機能獲得をきたすことが判明した。

D. 考察

近年の LQTS の遺伝子解析に関する報告と同様に、我々のコホートでも LQTS の原因として CACNA1C 変

異は稀ではなく、LQTS の遺伝子解析では CACNA1C を含めるべきであると考えられた。

nsLQTS で同定された CACNA1C R511Q 変異の機能異常は、TS や COTS をきたす変異の機能異常と比べ軽微であり、遺伝子型-機能異常-表現型との関連が示唆された。

E. 結論

LQTS の原因として、新規 CACNA1C R511Q 変異を含む 2 ケの CACNA1C 変異を同定し得た。R511Q 変異の機能解析の結果、CACNA1C DI-II リンカーの変異の機能異常と表現型の関連が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakajima T, Tamura S, Kurabayashi M, Kaneko Y. Towards Mutation-Specific Precision Medicine in Atypical Clinical Phenotypes of Inherited Arrhythmia Syndromes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 3930

2. 学会発表

1. 中島忠、伊藤英樹、田村峻太郎、長谷川寛、小針堯司、堀江稔、倉林正彦、金古善明. Novel CACNA1C R511Q Mutation, Located in Domain1-2 Linker, with Delayed Calcium Channel Inactivation Causes Non-Syndromic Type-8 Long QT Syndrome. 第 86 回日本循環器学会学術集会. 2022 年 3 月 13 日. (Web 開催)

2. 長谷川寛、中島忠、河内英行、川端麗香、田村峻太郎、小針堯司、西山正彦、倉林正彦、金古善明、石井秀樹. 失神を伴う痙攣発作の原因が異なる可能性がある若年姉妹例. 第 2 回日本不整脈心電学会関東甲信越支部地方会. 2022 年 1 月 15 日. (高崎)

3. Tadashi Nakajima, Tommy Dharmawan, Reika Kawabata-Iwakawa, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Nishiyama, Masahiko Kurabayashi. Biophysical Defects of an SCN5A V1667I Mutation Associated with Epinephrine-Induced Marked QT Prolongation. 第 67 回日本不整脈心電学会学術集会 2021 年 7 月 1 日. (福岡、オンライン)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌：該当なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床検査部・部長

(氏名・フリガナ) 相庭 武司・アイバ タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 分子生物学部・部長

(氏名・フリガナ) 大野 聖子・オオノ セイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 5月 18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 大津 欣也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 心臓血管内科・部門長

(氏名・フリガナ) 草野 研吾・クサノ ケンゴ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 5月 20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 大津 欣也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児循環器内科部・医長

(氏名・フリガナ) 坂口 平馬・サカグチ ヘイマ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) ゲノム医療部門・部門長

(氏名・フリガナ) 細田 公則・ホソダ キミノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 予防医学・疫学情報部・部長

(氏名・フリガナ) 西村 邦弘・ニシムラ クニヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 5月 20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 予防医学・疫学情報部・室長

(氏名・フリガナ) 竹上 未紗 ・タケガミ ミサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 別所正美

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児心臓科・教授

(氏名・フリガナ) 住友直方・スミトモナオカタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年5月23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 恭介

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系小児科・教授
(氏名・フリガナ) 堀米 仁志 (ホリゴメ ヒトシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 5 月 13 日

国立保健医療科学院長 殿

国立病院機構
機関名 鹿児島医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 田中 康博

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児科・医師
- (氏名・フリガナ) 吉永 正夫・ヨシナガ マサオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

現在、本研究は国立循環器病研究センターで倫理審査中のため。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 倫理審査が未審査のため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 静岡県立総合病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 小西 靖彦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 移行医療部成人先天性心疾患科・医長

(氏名・フリガナ) 宮崎 文・ミヤザキ アヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> ()
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人滋賀医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 上本 伸二

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 循環器内科・助教
(氏名・フリガナ) 加藤 浩一・カトウ コウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年5月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科地域医療システム学・特定講師
(氏名・フリガナ) 牧山 武・マキヤマ タケル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 和田 隆志

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域保健学系・准教授

(氏名・フリガナ) 林 研至 (ハヤシ ケンシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

現在、本研究は国立循環器病研究センターで倫理審査中である。

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 榎野 博史

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授

(氏名・フリガナ) 森田 宏・モリタ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岡山大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 群馬大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 石崎 泰樹

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科循環器内科学・講師
(氏名・フリガナ) 中島 忠・ナカジマ タダシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 令和4年度に予定)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。