

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

