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