

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