

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08029

研究課題名(和文) 虚血性不整脈の原因遺伝子同定による病態解明と新たな個別化治療の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the pathological mechanism and establishment of the novel individualized medicine by identification of responsible genes of the ischemia-related arrhythmia

研究代表者

佐藤 光希 (Sato, Akinori)

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：40600044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、虚血性心室細動の遺伝的素因を解明する目的で、心室細動患者100例以上のゲノムを集積し関連遺伝子の絞り込みを行った。その遺伝的背景を明らかにできなかったが、心室性不整脈に關与する新たな遺伝子異常の検出に成功し、臨床的意義とともに論文にて報告した。また、虚血性不整脈の臨床データの解析から心筋虚血の残存が心室性不整脈の再発リスクであること、冠動脈造影時の心筋虚血や心筋伝導遅延が心室細動に關連する早期再分極所見(J波)形成の機序に關与していることを示し論文にて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、狭心症や心筋梗塞といった冠動脈病変が原因で生じる致死的心室性不整脈の発生機序を解明する研究を行った。心室性不整脈の患者の遺伝子を多数集積し、その遺伝子解析を行う中で新たな遺伝子異常の検出を検出し、臨床的な特徴とともに報告した。また、致死性不整脈患者群の臨床データの解析からも心室性不整脈の発症予測に対する新たな知見を得て報告した。これらのデータは、今後の臨床治療に生かされ、基礎研究の契機にもなると予想され、その社会的な意義も大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We accumulated the genome of over 100 patients with ventricular arrhythmia, and searched the related genes, for the purpose of elucidating a genetic predisposition to ischemia-related arrhythmia. The genetic background was not found, but novel ventricular arrhythmia-associated mutations were detected and reported. Also, clinical data analysis of the patients with ischemic arrhythmia revealed that residual myocardial ischemia was a risk of ventricular arrhythmia. We reported that myocardial ischemia and conduction delay during coronary angiography were associated with the mechanism of the early repolarization phenomenon (J wave).

研究分野：医歯学系 循環器分野

キーワード：虚血性心疾患 心室性不整脈 心室細動 遺伝子 J波

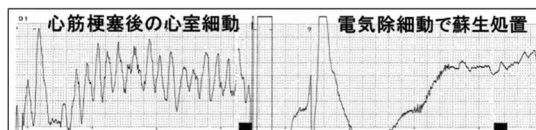
1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患と突然死

本邦の「人口動態統計の概況」では、死因の2番目が心疾患であり、約20万人にのぼる。その約半数が心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患である。生活習慣の欧米化による影響で本邦でも虚血性心疾患が増加することが予想される。治療の進歩により急性心筋梗塞の治療後死亡率は改善してきたが、治療前の超急性期死亡は患者の14%に達し、そのほとんどが致死性心室性不整脈による突然死である。

心室性不整脈と遺伝的背景

致死性心室性不整脈には心室頻拍や心室細動が含まれる。突然の血圧低下・脈拍の消失に伴い、直ちに意識消失し、蘇生処置が施されなければ10分ほどで死に至る危険な不整脈である。心室性不整脈の発生に関連する心疾患の中には、家族性に発生する遺伝性不整脈疾患が存在し、すでに多くの原因遺伝子が報告されている。しかし、最大の原因である虚血性心疾患においては、家族性に生じやすいとの報告はあるが、その遺伝的背景は明らかになっていない。虚血性心室性不整脈の発生予測は困難であり、その病態機序についても解明されていない点が多い。



2. 研究の目的

虚血性心室性不整脈の病態機序については解明されていない点が多く、その発生予測や発生リスクの評価は未だに困難である。また、その遺伝的背景や関連遺伝子については明らかになっていない。心臓ナトリウムイオンチャネル *SCN5A* 遺伝子の変異が検出された症例の報告があるが、発生に関与する原因遺伝子を広く検討した研究は未だに存在しない。本研究の目的は、虚血性心室性不整脈の症例についての臨床データとそのゲノムDNAを集積し、不整脈発生のリスクとなる臨床的な特徴の解明と、その遺伝的背景になりうる新たな原因遺伝子を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 虚血性心室性不整脈の長期予後と再発予測因子の検討

方法：虚血性心室性不整脈を発症したために突然死二次予防目的に植え込み型除細動器 (ICD/CRTD) を植え込まれている96人を研究対象とした。心室性不整脈の再発における長期予後を評価し、関与する臨床的予測因子を検討した。冠動脈造影の所見を検討して主冠動脈の残存狭窄の有無を評価対象とした。

(2) 心室細動患者の高位肋間心電図におけるJ点上昇の検討

方法：特発性心室細動患者35例と健常例105例において、12誘導心電図の右胸部誘導を第4または第3肋間に装着した時のJ点上昇 (J波) を比較検討した。また、ブルガダ症候群15例とともに心室細動再発の長期予後を検討した。

(3) 冠動脈造影中のJ波出現所見の検討

方法：連続100例における冠動脈造影検査中の12誘導心電図を評価した。冠動脈形成術治療後症例を含めたが、冠動脈に有意狭窄が残存する症例は除外した。0.1mV以上のJ点上昇 (J波) のさらなる増高や新規出現の有無に注目し解析した。

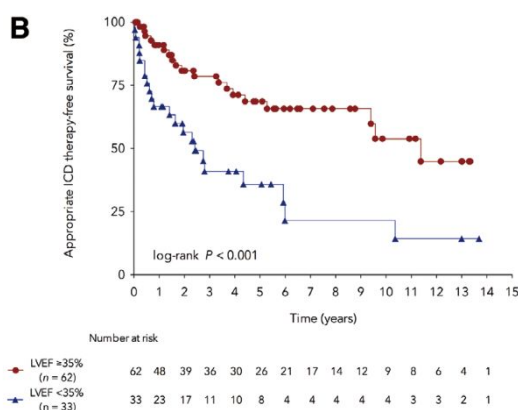
(4) 虚血性心室性不整脈に関連する遺伝子異常のスクリーニング

方法：当院とその関連施設を中心に虚血性心室細動の症例を100症例以上、その他に致死性心室性不整脈の症例を150症例以上集積した。それらの症例群から臨床データおよびゲノムDNAを獲得し解析することができた。この多数例のゲノムを基盤として、すでに我々が構築したスクリーニングアッセイによる対象遺伝子の絞り込みを行った。

4. 研究成果

(1) 虚血性心室性不整脈の長期予後と再発予測因子の検討

結果：対象 96 人のうち、41 人 (42.7%) において心室性不整脈の再発を認め、ICD/CRTD が作動した (平均観察期間 2.4 年 [0.9-6.1 年])。臨床的特徴を解析すると、心室性不整脈の再発群は非再発群に比べて心不全の重症度 (New York Heart Association functional class; NYHA) や冠動脈リスク因子、冠動脈病変枝数などには差は認めなかった。一方で心エコーの左室拡張末期径が大きく (62.3 ± 1.3 vs. 54.6 ± 1.1 mm, $P < 0.001$) 左室駆出率が低値であった ($36.3 \pm 2.0\%$ vs. $45.7 \pm 1.8\%$, $P < 0.001$)。また、完全血行再建治療が行われていない患者が有意に多かった (70.7% vs. 45.5% , $P = 0.014$)。多変量解析にて左室駆出率が 35% 以下の低値 (HR, 3.713; 95% CI: 1.920-7.180; $P < 0.001$) と非完全血行再建治療状態 (HR, 2.406; 95% CI: 1.179-4.910; $P = 0.016$) が虚血性心室性不整脈のリスクとなることが示された。

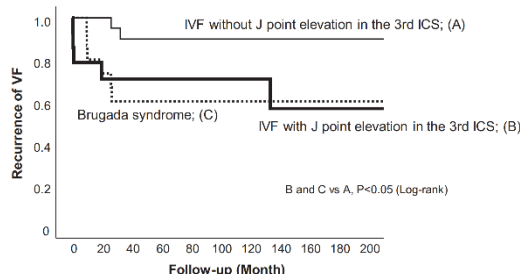


	Univariable HR (95% CI) ^a	P-value	Multivariable HR ^b (95% CI) ^a	P-value
Model A				
Female	0.390 (0.152-1.002)	0.050		
Creatinine (mg/dL)	1.263 (1.014-1.573)	0.037		
LVDd (mm)	1.054 (1.026-1.082)	<0.001		
LVEF (%)	0.957 (0.934-0.981)	0.001	0.950 (0.925-0.975)	<0.001
ICR	1.838 (0.977-3.605)	0.077	2.293 (1.133-4.637)	0.021
Model B				
Female	0.390 (0.152-1.002)	0.050		
Creatinine (mg/dL)	1.263 (1.014-1.573)	0.037	1.294 (1.020-1.641)	0.034
LVDd ≥ 58 mm	3.329 (1.695-6.540)	<0.001		
LVEF $< 35\%$	2.892 (1.557-5.370)	0.001	3.713 (1.920-7.180)	<0.001
ICR	1.838 (0.977-3.605)	0.077	2.406 (1.179-4.910)	0.016

^a Per 1-unit increment. In model B, LVDd (≥ 58 vs. < 58 mm) and LVEF ($< 35\%$ vs. $\geq 35\%$) were included as categorical variables. The cut-off of 58 mm in LVDd was selected based on the mean of LVDd. The cut-off of 35% in LVEF was determined in the MADIT trial.² ^b Hazards ratio by additional forward selection method, noted only for selected variables in the final equation. Abbreviations as in Table 1.

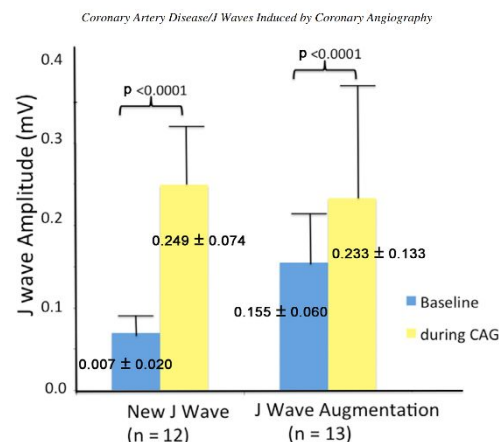
(2) 心室細動患者の高位肋間心電図における J 点上昇の検討

結果：通常の第 4 肋間における J 点上昇の頻度は、心室細動患者と健常例との間で差はなかった (14% vs. 7% , $p = 0.17$)。しかし、高位肋間の J 点上昇の頻度は心室細動患者で多かった (40% vs. 11% , Odds ratio, 5.2; 95% confidence interval, 2.1-12.8; $p < 0.01$)。心室細動患者のうち高位肋間の J 点上昇を示した 14 人と示さなかった 21 人、およびブルガダ症候群の 15 人の 3 群で心室細動発生の予後を評価した。平均観察期間 110 ± 69 か月において、それぞれ 36%、10%、40% で心室細動の再発を認め、高位肋間での J 点上昇 (J 波) が心室細動の予後予測因子となりうることを示した。



(3) 冠動脈造影中の J 波出現所見の検討

結果：右冠動脈の造影中に、もともと下壁誘導に J 波を有した症例のうち 13 例 (13%) で下壁誘導の J 波が増高した (0.155 ± 0.060 mV to 0.233 ± 0.133 mV, $p = 0.0040$)。また、J 波を有さない症例のうち 12 例 (12%) で新たに下壁誘導の J 波が出現した (0.007 ± 0.020 mV to 0.249 ± 0.074 mV, $p < 0.0001$)。左冠動脈造影中には J 波の増高や新規出現は見られなかった。造影剤の冠動脈注入の影響で生じた一過性の心筋虚血が、心筋伝導遅延を引き起こし、J 波の増高や新規出現に関与していることが想定された。



(4) 虚血性心室性不整脈に関連する遺伝子異常のスクリーニング

結果：心室細動を引き起こす遺伝性不整脈疾患の原因遺伝子の 1 つである *SCN5A* や J 波と心室

細動の原因遺伝子として報告されている *KCNJ8* において、我々の症例群の遺伝子解析においても、いくつかの遺伝子多型が検出された。ただし、タンパク機能に異常をもたらすと考えられるアミノ酸配列置換を引き起こすような遺伝子異常は検出されなかった。その他の遺伝子の解析においても虚血性心室性不整脈に関連した遺伝的背景を説明するような遺伝子異常は明らかにできなかった。その原因としては、日本人における虚血性心室性不整脈の遺伝的要因がほとんどないか、または、その関与が非常に小さいために遺伝的な関与を示すための症例数に至っていない可能性が考えられた。しかしながら、上記の遺伝子解析を行う中で致死性心室性不整脈に関与する新たな遺伝子異常の検出に成功し、臨床的意義とともに報告することができた。

一例では、心臓カリウムチャネルの遺伝子 *KCNQ1* に 2 つの新規の遺伝子異常をもつ複合ヘテロ接合体であることが明らかにした。その結果、非常に稀なジャーベル・ランゲ-ニールセン症候群と診断でき、その特徴的な治療経過を含めて報告した。

また、心室頻拍と意識障害を繰り返す症例において心臓カリウムチャネルの遺伝子 *KCNJ2* の遺伝子変異を特定することにも成功した。抗不整脈薬のフレカイニド注射薬を用いた運動負荷検査が、その後の内服治療の効果判定に有効であることを示した。今後は、治療効果の予測方法として広く用いることができるかを検討していく必要がある。

(5) 研究のまとめ

我々は、虚血性心室性不整脈の臨床データの解析から不完全血行再建状態による心筋虚血の残存が心室性不整脈の再発リスクであることを示すことができた。また、高位肋間における J 波を検索して明らかにすることで、心室細動の発症リスクを予測できる可能性を示せた。また、冠動脈造影時の検討から、心室細動に関連するといわれる J 波が、心筋虚血に伴う伝導遅延に関連して発生・増悪することを示した。

本研究において、虚血性心室性不整脈に関連した遺伝的背景を解明するには至らなかったが、症例における遺伝子解析の結果、心室性不整脈に関与する新たな遺伝子異常の検出に成功し、臨床的意義とともに報告することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yuta Sakaguchi, Takao Sato, Akinori Sato, Koichi Fuse, Yoshiyasu Aizawa, Masaaki Okabe, Yoshifusa Aizawa	4. 巻 163
2. 論文標題 Incidence and Implications of J waves Observed During Coronary Angiography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 32-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2021.09.035.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hitoshi Kitazawa, Akinori Sato, Masaaki Okabe, Yoshifusa Aizawa	4. 巻 64
2. 論文標題 J waves induced during coronary angiography in patients with vasospastic angina and its implication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 99-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jelectrocard.2020.12.009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yuki Hasegawa, Hiroshi Watanabe, Yasuhiro Ikami, Sou Otsuki, Kenichi Iijima, Nobue Yagihara, Daisuke Izumi, Tohru Minamino	4. 巻 26
2. 論文標題 Response of the authors regarding article "J point elevation in high precordial leads associated with risk of ventricular fibrillation"	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Noninvasive Electrocardiol.	6. 最初と最後の頁 e12871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/anec.12871.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasegawa Y, Watanabe H, Ikami Y, Otsuki S, Iijima K, Yagihara N, Izumi D, Minamino T.	4. 巻 26
2. 論文標題 J point elevation in high precordial leads associated with risk of ventricular fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Noninvasive Electrocardiol.	6. 最初と最後の頁 e12820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/anec.12820.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuki S, Izumi D, Hasegawa Y, Yagihara N, Iijima K, Minamino T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Suppression of cardiac memory-related severe form of torsades de pointes by landiolol in a patient with congenital long QT syndrome type 2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Rep.	6. 最初と最後の頁 407-410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrct.2020.03.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Y, Izumi D, Ikami Y, Otsuki S, Yagihara N, Iijima K, Chinushi M, Minamino T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Progressive increase in activation delay during premature stimulation is related to ventricular fibrillation in Brugada syndrome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.15065.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Akinori, Hasegawa Yuki, Haniu Hisanori, Shiraiishi Shuichi, Yagihara Nobue, Iijima Kenichi, Izumi Daisuke, Minamino Tohru	4. 巻 60
2. 論文標題 Replacement of an Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD) with a New Standard Subcutaneous ICD System in a Patient with Jervell and Lange-Nielsen Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1206 ~ 1210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.19-076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Akinori, Takano Toshiki, Chinushi Masaomi, Minamino Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Usefulness of the intravenous flecainide challenge test before oral flecainide treatment in a patient with Andersen-Tawil syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Case Reports	6. 最初と最後の頁 e229628 ~ e229628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2019-229628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Yuki, Watanabe Hiroshi, Ikami Yasuhiro, Otsuki Sou, Iijima Kenichi, Yagihara Nobue, Sato Akinori, Izumi Daisuke, Minamino Tohru	4. 巻 30
2. 論文標題 Early repolarization and risk of lone atrial fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 565 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13848	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Akinori, Yagihara Nobue, Hasegawa Yuki, Otuki Sou, Iijima Kenichi, Izumi Daisuke, Minamino Tohru	4. 巻 60
2. 論文標題 A Steam Pop Detected by Intracardiac Echocardiography During Catheter Ablation of the Left Ventricular Papillary Muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 199 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-136	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takano T, Tanaka K, Ozaki K, Sato A, Iijima K, Yanagawa T, Izumi D, Ozawa T, Fuse K, Sato M, Tanabe N, Minamino T.	4. 巻 82
2. 論文標題 Clinical Predictors of Recurrent Ventricular Arrhythmias in Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Recipients With Coronary Artery Disease - Lower Left Ventricular Ejection Fraction and Incomplete Revascularization.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 3037-3043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0646.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yazaki K, Ajiro Y, Shimizu K, Mori F, Yagihara N, Sato A, Takahashi T, Iwade K.	4. 巻 82
2. 論文標題 Ventricular Fibrillation Due to Early Repolarization Syndrome in the Wake of Hypothermia Due to Fulminant Acute Disseminated Encephalomyelitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1478-1480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0748.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤光希、安藤涼太、北澤仁、斎藤広大、北村美樹、後藤園香、太田雄輔、湯淺翔、那須野暁光、布施公一、藤田聡、池田佳生、高橋稔、相澤義房、岡部正明
2. 発表標題 心外膜アブレーションによりCoved型心電図の改善が得られたが、ビルジカイニド負荷にて下壁誘導のJ波とST上昇が顕性化したBrugada症候群の一例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤光希、北澤仁、安藤涼太、後藤園香、太田雄輔、湯淺翔、越川智康、佐藤貴雄、那須野暁光、布施公一、藤田聡、池田佳生、高橋稔、相澤義房、岡部正明
2. 発表標題 CRTの左室先行ペーシングにより誘発されるIncessant VTに対し、左室内異常電位を同定しアブレーションに成功した一例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Hasegawa, Akinori Sato, Kenichi Iijima, Nobue Yagihara, Daisuke Izumi, and Tohru Minamino
2. 発表標題 A cardiac conduction disorder and a left ventricular structural abnormality in a patient with Brugada syndrome and the SCN5A mutation
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤光希、長谷川祐紀、酒井亮平、井神康宏、八木原伸江、飯嶋賢一、和泉大輔、池主雅臣、南野徹
2. 発表標題 Pilsicainide静注後に 右室流出路心内膜側で顕性化した 異常遅延電位を 指標に カテーテルアブレーションを行い、Coved型心電図が改善したBrugada症候群の1例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	八木原 伸江 (YAGIHARA NOBUE) (70750347)	新潟大学・医歯学総合病院・特任助教 (13101)	
研究 分担者	南野 徹 (MINAMINO TOHRU) (90328063)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------