

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15407

研究課題名（和文）Brugada症候群における遺伝子多型が心イベントに与える影響

研究課題名（英文）Effect of genetic variant in Brugada syndrome

研究代表者

山形 研一郎（Yamagata, Kenichiro）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：90817389

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：当研究では全国から集められたブルガダ症候群症例から特にSCN5A遺伝子の一塩基多型がどのように患者の特徴との関連を検討することを目的とした。1000例を超えるBrugada症候群症例のSCN5A遺伝子多型の解析を行ったところ、30%の症例で一塩基多型が認められた。今回集められた集団でのSNPはc.87 A>G p.A29Aが最も見られ、続いて見られたのはc.3183 A>G p.E1061E、c.5457 T>C p.D1819Dであった。これらの変異を有す患者では今回の調査票では臨床的な指標という観点では特記心臓イベントの増加などは確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブルガダ症候群は特徴的な心電図所見を有し、特に若年に心室性不整脈から突然死を起こすことがあるため、リスクの層別化を行うことで突然死を予防する植込み型除細動器がどのような患者に必要か、または不要かをより検討できるようになる。本研究で一塩基多型と心臓イベントの既往の有無を検討した。1000例を超える症例から一塩基多型は30%にみられ、c.87 A>G p.A29Aが最もみられた。しかし今回の調査票では臨床的な指標という観点では特記心臓イベントの増加などは確認できなかった。しかし今回得られた患者の遺伝子データを用いて、更に予後を追跡することで心臓イベント有無を検討土台が出来たと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to investigate the correlation of the SCN5A single nucleotide polymorphism(SNP) and the prognosis among Brugada syndrome (BrS) patients.

We analyzed more than 1,000 BrS patients' SCN5A gene and found that 30% of them hold a SNP. The most frequent SNP found in the study was c.87 A>G p.A29A, followed by c.3183 A>G p.E1061E and c.5457 T>C p.D1819D. However, there were no significant correlation to cardiac events and SNP according to the investigation sheet.

研究分野：循環器

キーワード：ブルガダ症候群 遺伝子多型 SCN5A

1. 研究開始当初の背景

Brugada 症候群は生来健康と思われる若年～青年症例が突然心室細動を呈し、心肺停止に至ることから医学的、社会的に影響が大きい疾患である。その診断は特徴的な心電図を元に行われるため、健診などで偶発的に発見されるか心肺停止状態から蘇生された症例が検査の結果 Brugada 症候群と診断されることが一般的である。有病率は 0.05-0.2%と言われておりその病因として心筋の脱分極過程での Na⁺電流の loss of function が報告されている。心肺蘇生後の症例では心イベントの再発率は 17.4%/年と高値であるが、無症候性の症例では 0.5%/年と低い。心イベントに対する唯一有効な治療法は植え込み型除細動器(ICD)植え込みであるが、誤作動に伴う不快な電気ショックや ICD 感染などの合併症が引きがねとなり不安障害やうつ病を発症する人がいる。そのため心イベントのリスクが高い、真に ICD が必要な症例を選別することが重要である。心イベント発症に関する予測因子としては心肺停止の既往が報告されているが、申請者は Na⁺電流を制御する NaV 1.5 のサブユニットをコードする *SCN5A* に変異を有すると心イベントが多いことを報告した。

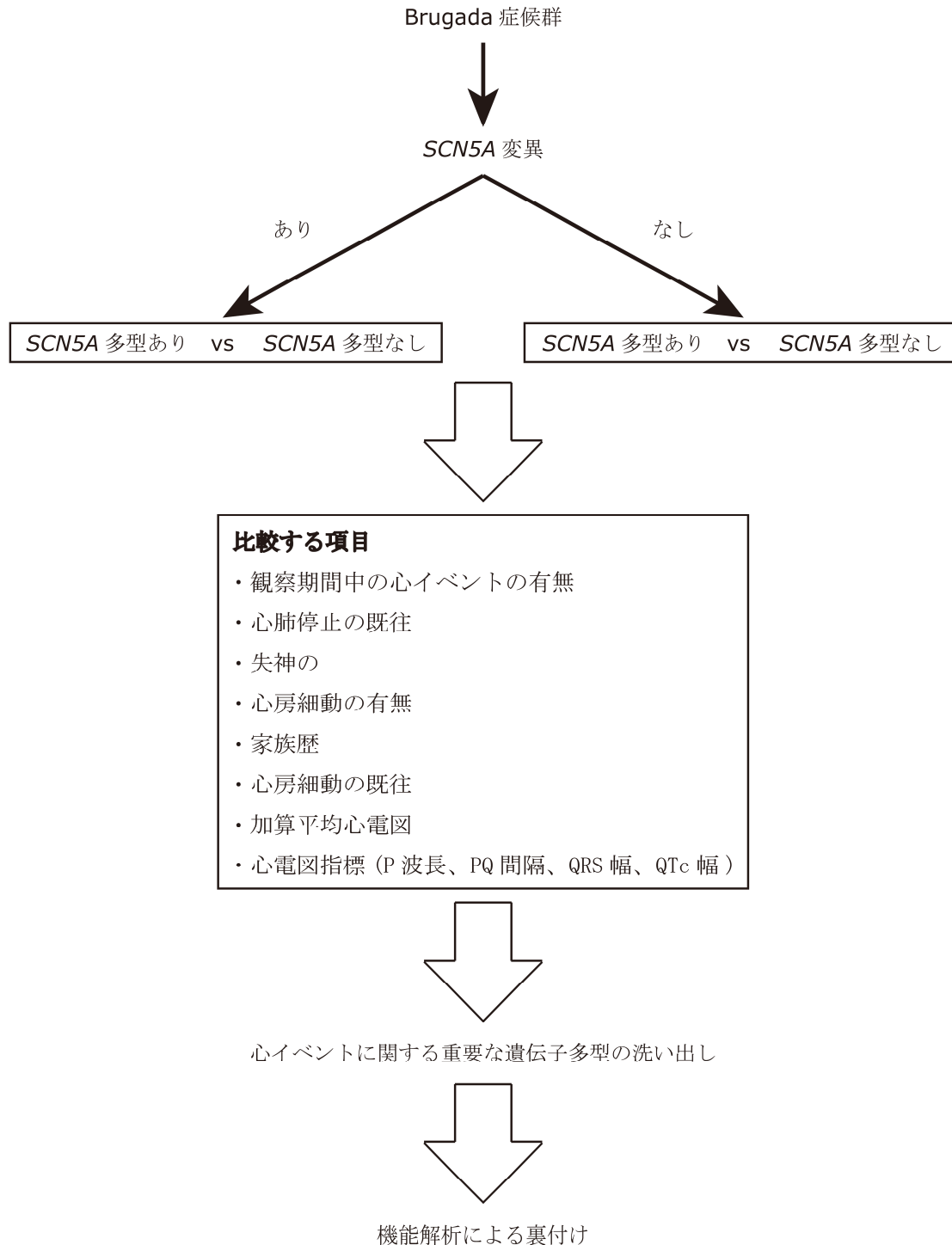
2. 研究の目的

このような遺伝子変異はそれだけで大きな表現型の変化や疾患を起こす原因となる一方、遺伝子多型は遺伝子を構成している DNA の配列の個体差であり、集団の 0.1%以上の頻度であるものと定義されることが多い。糖尿病や脂質異常症、高血圧などの生活習慣病の発症に遺伝子多型の重要性が指摘されているが、Brugada 症候群でも心イベントと *SCN5A*-*SCN10A* や *HEY2* の遺伝子多型の関連性が報告され(Bezzina CR, et al. Nat Genet., 2013)、最近 *SCN5A* の遺伝子多型の一つ、R1193Q と心イベントの関与が報告された (Makarawate P, et al. J Am Heart Assoc, 2017)。R1193Q は日本人でも多く見られる遺伝子多型であるが、遺伝子多型の種類及び頻度は人種特異性が認められるため、日本人における心イベントと遺伝子多型の関連を調べるのが重要と考えられる。そこで本研究では心イベントの予測精度を向上させる *SCN5A* の遺伝子多型を見出すことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では日本国内の 14 の施設(国立循環器病研究センター、岡山大学病院、都立広尾病院、広島大学病院、大阪市大病院、滋賀医科大学病院、京都大学病院、新潟大学病院、東京女子医大病院、慶應大学病院、北海道大学病院、山口大学病院、金沢大学病院、聖マリアンナ医科大学病院)における 500 例を超える Brugada 症候群患者のデータベースを用いて、患者から遺伝子検索の同意を得た後に遺伝子多型も含めた *SCN5A* の全エクソンを調べる。初めに *SCN5A* 遺伝子増幅をかけ、遺伝子スクリーニングには WAVE 解析装置を利用した変性高速液体クロマトクロマトグラフィーを用いる。さらに異常バンドが認められた場合、遺伝子異常同定法を用いて異常塩基の同定を行いアミノ酸の変化を確認する。この結果、得られた遺伝子変異を NCBI dbSNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)、the Human Genetic Variation Database (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>)、the 1000 Genomes Project (<http://www.1000genomes.org/home>)と比較し、*SCN5A* 変異の有無で大別した後に、遺伝子多型の有無で臨床指標、検査指標に与える影響を検討する。患者の経過を 1 年以上追うことにより *SCN5A* 多型の有無が Brugada 症候群において心イベント予測因子として有用であるかを検討する(次項、図 2)。当院の 300 例を超える症例を解析したところ、複数の遺伝子多型を有している症例が 5%程度存在していることが分かっている。そこで、全症例を対象にして遺伝子多型の種類と心イベントに関する関連解析を行い、心イベントの予測因子となる遺伝子

多型を見出す。このように見出された遺伝子多型を申請者が in silico 機能解析を 6 つのアルゴリズム(SIFT、Paralogue、Condel、Mass、Grantham Analysis、PolyPhen2)で行うと共に、共同研究施設の長崎大学・蒔田直昌研究室にパッチクランプによる in vitro 機能解析を依頼し、得られた遺伝子多型がチャンネル機能に与える影響を解析する予定である。この研究は Brugada 症候群に対して ICD 植え込みの有無を検討する際に、遺伝子検査を利用して真に ICD を必要としている症例を選別する Tailor-Made Therapy に繋がると思われる。



本研究のフローチャート

4. 研究成果

当研究では全国から集められたブルガダ症候群症例から特に *SCN5A* 遺伝子の一遺伝子多型 (SNP) がどのような患者にみられるかを検討することを目的とした。そのことにより Brugada 症候群により引き起こされる突然死を予防する植込み型除細動器 (ICD) がどのような患者に必要か、または不要かをより検討できるようになる。

2018 年から 2021 年までに全国から 1000 例を超える Brugada 症候群症例の *SCN5A* 遺伝子多型の解析を行った。得られた遺伝子変異を NCBI dbSNP database、the Human Genetic Variation Database、the 1000 Genomes Project と比較し、SNP の定義に基づいて分類を行い、30% の症例で SNP が認められた。今回の集団では c.87 A>G p.A29A が最もみられた SNP であり、続いて見られたのは c.3183 A>G p.E1061E、c.5457 T>C p.D1819D であった。特に c.87 A>G は 20% ほどで見られ、疾患との関連性が示唆される。ただしこれらの変異を有す患者では今回の調査票では臨床的な指標という観点では心イベントの既往が多いなど、臨床的特徴は確認できなかった。

いままで Brugada 症候群患者での遺伝子多型の頻度は報告されていなかった。そのため、今回の研究により Brugada 症候群では *SCN5A* に通常より多く SNP が見られる可能性が示唆され、遺伝子発現など機能への影響により Na イオンチャネル発現に影響を与えている可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Walsh Roddy, Yamagata Kenichiro, Bezzina Connie R.	4. 巻 23
2. 論文標題 Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 47～58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41436-020-00946-5	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 Ishikawa Taisuke, Kimoto Hiroki, Yamagata Kenichiro, Makita Naomasa	4. 巻 42
2. 論文標題 Functionally validated <i>SCN5A</i> variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 2854～2863
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehab254	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 Kamakura Tsukasa, Sacher Frederic, Yamagata Kenichiro, Kusano Kengo	4. 巻 32
2. 論文標題 High risk atrioventricular block in Brugada syndrome patients with a history of syncope	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 772～781
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jce.14876	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kenichiro Yamagata
2. 発表標題 Brugada syndrome - nothing, Ajmaline, ICD, or ablation
3. 学会等名 2019New Zealand CSANZ（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------