

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08505

研究課題名（和文）心臓突然死に関連する遺伝子異常・多型の解明と人工知能（AI）の応用

研究課題名（英文）Identification of Genetic Background in Sudden Cardiac Death using Artificial Intelligence (AI)

研究代表者

相庭 武司（AIBA, TAKESHI）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：40574348

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我が国の院外心停止は年間で7万人超認め多くが心室細動/心停止(VF/CPA)である。中～高齢の心臓突然死の原因の多くは虚血性心疾患と推定されるが、若年者の原因は明らかではなく遺伝的異常も原因と考えられる。このような原因不明の心室細動（idiopathic VF: IVF）の遺伝的要因は、これまで未解明であった。

本研究では合計184人のVF/CPA蘇生後患者に対して、網羅的遺伝子解析を実施しその原因と考えられる遺伝子異常について調査した。その結果15%の患者において心臓血管疾患や筋疾患に関連する病的あるいは病的の可能性のある遺伝子バリエーションを有していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

突然の心室細動による心事故は若年者、働き盛りの成人に多いことから、社会や家族におよぼす影響は計り知れない。心臓突然死リスクの一つとして、遺伝学的異常を示すことで患者本人のみならず家族における突然死リスクを評価することが可能となる。特に若年における未診断あるいは原因不明の突然死を予防できることの社会的意義は大変大きい。

研究成果の概要（英文）：Genetic background of idiopathic ventricular fibrillation (IVF) is still controversial. Genetic testing in IVF therefore offers a modest but potentially significant diagnostic yield, identifying either rare monogenic causes of IVF or concealed arrhythmia syndromes where clinical evaluation has failed. In IVF patients, 15% had some pathogenic or likely pathogenic SNVs in genes associated with cardiovascular diseases, but many of these were not directly related to lethal ventricular arrhythmias but rather potential genes associated with cardiomyopathies and/or neuromuscular diseases. Future research should also be focused on identifying potential “polygenic” and nongenetic causes that likely underpin much of IVF.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心臓突然死 心室細動 遺伝子 不整脈 心筋症 イオンチャネル

1. 研究開始当初の背景

我が国では年間約 5~7 万人の心臓突然死が発生していると言われ、総務省消防庁の全国調査によれば 10 年間で 40 万件の心臓性心停止による心肺蘇生が実施されている (文献 1)。2010 年の循環器学会ガイドラインによれば植え込み型除細動器 (ICD) の適応となった重症不整脈の原因は 心筋梗塞 (29%)、拡張型心筋症 (19%)、肥大型心筋症 (14%) が 1~3 位を占めるが、原因不明も 12% あり、上記から推定すると本邦では年間 5000~1 万人の特発性 (原因不明の) 心室細動 (VF) が発症していると推定される。この数字は年間の全国交通事故死者数の約 2 倍に相当し、さらに突然の心室細動による心事故は若年者、働き盛りの成人に多いことから、社会や家族におよぼす影響は計り知れないものがある。

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) では遺伝子型と臨床情報からリスク評価が可能になり、遺伝子検査の臨床的有用性が非常に高い。我々は日本人の LQTS 患者 2000 例以上のゲノム解析を行い、そのデータを発表してきた。一方、Brugada 症候群 (BrS) は検診などで診断される例が増えているが、最近では SCN5A の病的変異と予後との関連が示唆されているが (文献 2, 3)、遺伝子検査が診断やリスク評価にどの程度貢献するかは未知数である。さらに BrS などは普通の心電図では特徴的な所見を呈さない場合も多く、特発性 VF にいたってはその原因となる遺伝子異常すら全くわかっていない。特発性 VF に対して網羅的な遺伝子解析による VF 発症リスクを評価した研究はない。

2. 研究の目的

本研究は特発性心室細動 (idiopathic ventricular fibrillation: IVF) の発症リスクを遺伝子レベルから解明し、突然死リスクの予測精度向上を目的とする。

3. 研究の方法

- (1) VF による心肺蘇生後患者のゲノム試料を用いて、網羅的遺伝子解析 (Exome 解析) を実施し、その中から心血管疾患あるいは循環器疾患を合併する神経筋疾患等の遺伝子を選び、病的あるいは病的の可能性のあるバリエントを抽出する。
- (2) 本研究では、WES や GWAS から得られた膨大な網羅的ゲノム情報と紐付けされた臨床情報を、人口知能 (AI) を用いて解析する。

4. 研究成果

日本人の VF/CPA 既往のある患者で器質的心疾患や他の疾患や、既に遺伝性と判明している疾患 (例: QT 延長症候群、Brugada 症候群など) を除いた、いわゆる特発性 VF 患者: 計 184 名の遺伝子の全 Exome 解析データを用いた。対象 (Control) として、1210 名の日本人健常者のゲノムデータ (HGVD) を利用した。平均年齢: 37 +/- 18 才、性別: 男性 140 (66%) であった。LQTS あるいは BrS の遺伝子変異を有する例は除外した。

図 1 のように Invitae Cardiology gene panel を用いて心血管疾患に関連する 294 遺伝子におけるバリエントを抽出したところ、最終的に病的 (pathogenic:P) が 8、病的の可能性 (Likely pathogenic; LP) が 19 の合計 27 個の P/LP バリエントを 28 人 (15%) の IVF 患者に認めた。

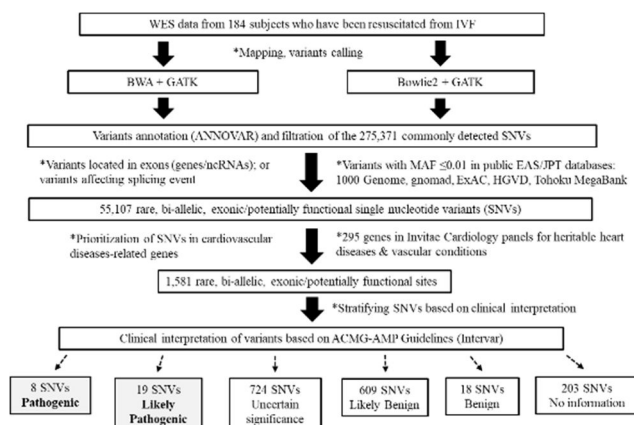


図 1 : IVF 患者 184 人の全エクソン解析データを用いて病的バリエントの抽出を行った。

その内訳は 31% が心筋症 (Cardiomyopathy) に関する遺伝子であったが、17% は筋ジストロフィー (Muscular dystrophy) に関するもので、さらに 10% は筋疾患 (ミオパチー) に関連する遺伝子であった。

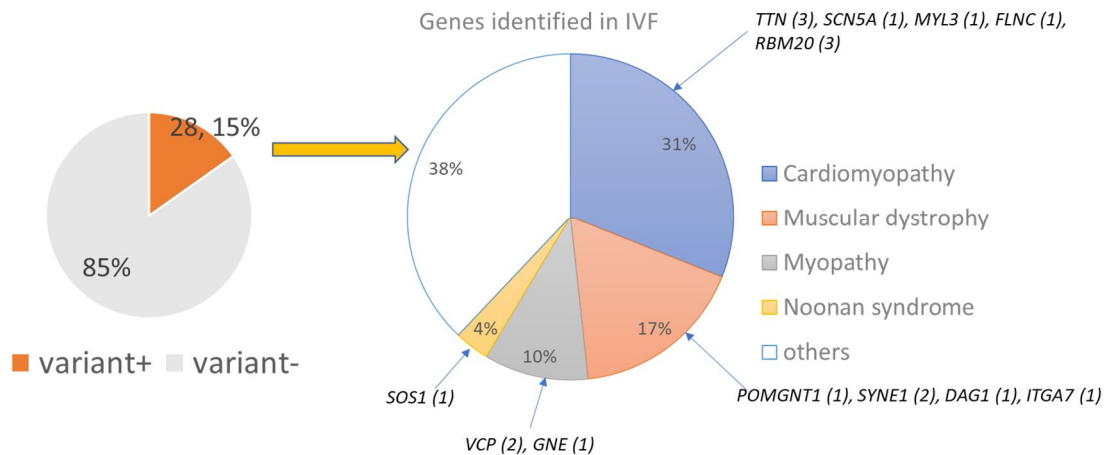


図 2 : IVF 患者 184 名から同定された遺伝子

< 引用文献 >

1. Otsuki S, Aiba T, Tahara Y, et al. Intra-day change in occurrence of out-of-hospital ventricular fibrillation in Japan: The JCS-ReSS study. International Journal of Cardiology 2020. 318,54-60.
2. Yamagata K, Horie M, Aiba T, et al. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. Circulation. 135(23):2255-2270.2017
3. Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, Yamagata K, Ogata S, Aizawa Y, Hayashi K, Morita H, Nakajima T, Nakano Y, Nagase S, Murakoshi N, Kowase S, Ohkubo K, Aiba T, Morimoto S, Ohno S, Kamakura S, Nogami A, Takagi M, Karakachoff M, Dina C, Schott JJ, Yoshiura KI, Horie M, Shimizu W, Nishimura K, Kusano K, Makita N. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. Eur Heart J. 2021 Jul 31;42(29):2854-2863.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Shimamoto K, Ohno S, Kato K, Takayama K, Sonoda K, Fukuyama M, Makiyama T, Okamura S, Asakura K, Imanishi N, Kato Y, Sakaguchi H, Aiba T et al.	4. 巻 Feb 8;heartjnl-2021
2. 論文標題 Impact of cascade screening for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart	6. 最初と最後の頁 320220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2021-320220	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 Suzuki Keisuke, Sonoda Keiko, Aoki Hisaaki, Nakamura Yuko, Watanabe Seiichi, Yoshida Yoko, Hoshino Kenji, Ozawa Junichi, Imamura Tomohiko, Aiba Takeshi, Kato Koichi, Makiyama Takeru, Kusano Kengo, Horie Minoru, Ohno Seiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Association Between Deleterious SCN5A Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 297 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacep.2022.01.007	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 Peltenburg PJ., Kallas D, Bos JM., Lieve KVV., Aiba T, et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 An International Multicenter Cohort Study on β -Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 333 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056018	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 該当する
1. 著者名 Milman A, Behr ER., Gray B, Aiba T, Belhassen B et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Genotype-Phenotype Correlation of <i>SCN5A</i> Genotype in Patients With Brugada Syndrome and Arrhythmic Events: Insights From the SABRUS in 392 Proband	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e003222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.120.003222	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 該当する

1. 著者名 Kozek K, Wada Y, Sala L, Denjoy I, Egly C, O'Neill MJ., Aiba T et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Estimating the Posttest Probability of Long QT Syndrome Diagnosis for Rare <i>KCNH2</i> Variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e003289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.120.003289	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 該当する

1. 著者名 2. Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, Kyndt F, Glinge C, Postema PG, et al.	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 2020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 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 該当する

1. 著者名 3. Wijeyeratne YD, Tanck MW, Mizusawa Y, Batchvarov V, Barc J, Crotti L, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 SCN5A Mutation Type and a Genetic Risk Score Associate Variably With Brugada Syndrome Phenotype in SCN5A Families	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e002911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.120.002911	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 該当する

1. 著者名 Nishikawa Tatsuya, Aiba Takeshi, Ueda Nobuhiko, Nakajima Kenzaburo, Yamada-Inoue Yuko, Kamakura Tsukasa, Wada Mitsuru, Yamagata Kenichiro, Ishibashi Kohei, Tateishi Emi, Kiso Keisuke, Ikeda Yoshihiko, Ishibashi-Ueda Hatsue, Miyamoto Koji, Nagase Satoshi, Noda Takashi, Kusano Kengo	4. 巻 60
2. 論文標題 Unusual Overlapping Cardiac Sarcoidosis and Long-QT Type 3 Induced Ventricular Fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 85 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5018-20	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 Miki Tomonori, Senoo Keitaro, Okura Takashi, Shiraiishi Hirokazu, Shirayama Takeshi, Aiba Takeshi, Matoba Satoaki	4. 巻 22
2. 論文標題 First episode of ventricular fibrillation in an 84-year-old man with long-QT type 2 syndrome: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 257 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.07.012	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 Yokoyama Yasuhiro, Aiba Takeshi, Ueda Nobuhiko, Nakajima Kenzaburo, Kamakura Tsukasa, Wada Mitsuru, Yamagata Kenichiro, Ishibashi Kohei, Inoue Yuko, Miyamoto Koji, Nagase Satoshi, Noda Takashi, Yasuda Satoshi, Shimizu Wataru, Kusano Kengo	4. 巻 22
2. 論文標題 Subcutaneous and transvenous implantable cardioverter defibrillator in high-risk long-QT syndrome type 3 associated with Val411Met mutation in SCN5A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 238 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.07.007	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 Roberts J., Asaki S. Y, Mazzanti A, Bos J. M, Tuleta I, Muir Alison R., Crotti L, Krahn A D., Kutiyifa V, Shoemaker M. B, Johnsrude CL., Aiba T et al.	4. 巻 141
2. 論文標題 An International Multicenter Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 429 ~ 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043114	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 該当する

1. 著者名 Yokokawa Tetsuro, Ichimura Shohei, Hijioka Naoko, Kaneshiro Takashi, Yoshihisa Akiomi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Suzuki Osamu, Ohno Seiko, Aiba Takeshi, Ohtani Hiroshi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 19
2. 論文標題 Case reports of a c.475G>T, p.E159* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12872-019-01282-6	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 Lahrouchi N, Tadros R, Crotti R, Mizusawa Y, Aiba T, Käläb S, Priori SG, Guicheney P, Tan HL, Newton-Cheh C, Ackerman MJ, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Probst Vt, Horie M, Wilde AM, Tanck MT, Bezzina CR	4. 巻 -
2. 論文標題 Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation	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) なし	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 該当する

1. 著者名 Kamakura Tsukasa, Shinohara Tetsuji, Yodogawa Kenji, Murakoshi Nobuyuki, Morita Hiroshi, Takahashi Naohiko, Inden Yasuya, Shimizu Wataru, Nogami Akihiko, Horie Minoru, Aiba Takeshi, Kusano Kengo	4. 巻 106
2. 論文標題 Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart	6. 最初と最後の頁 299 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2019-315007	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 van der Werf C, Lieve KV, Bos J M, Lane C, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 2953 ~ 2961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehz309	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 該当する

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Aiba Takeshi
2. 発表標題 Genetic basis sudden cardiac death in Japan
3. 学会等名 Korean Heart Rhythm Society (KHRS2021 Virtual) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aiba Takeshi
2. 発表標題 Prediction of Sudden Cardiac Death by Comprehensive Genetic Screening
3. 学会等名 European Society of Cardiology (ESC2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aiba Takeshi
2. 発表標題 Risk stratification and Gene-guided treatment in patients with Long QT syndrome
3. 学会等名 THRS (Taiwan Heart Rhythm Society) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022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	高橋 篤 (Takahaashi Atsushi) (50392014)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404)	
研究 分担者	西村 邦宏 (Nishimura Kunihiro) (70397834)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404)	

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