

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：84404
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2020
課題番号：19K17543
研究課題名(和文)特発性心室細動の新展開：網羅的な全エクソン解析による遺伝要因と発症機序の解明
研究課題名(英文)Elucidating the genetics of idiopathic ventricular fibrillation through whole exome sequencing analysis
研究代表者
謝 珮琴 (CHA, PEI CHIENG)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・上級研究員
研究者番号：20623896
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)：特発性心室細動(IVF)症例204例のうち、18%の症例において、既知の循環器疾患関連遺伝子(特に遺伝性不整脈関連遺伝子、遺伝性心筋症関連遺伝子、および筋疾患関連遺伝子)に非常に稀かつ病原性のある遺伝子変異が検出された。同定されたIVF関連遺伝子変異の9割以上が一人の患者にしか検出されていないことから、IVFの遺伝背景は複雑で、heterogeneousであることがわかった。一方、家系解析により、26家系のうち2家系の原因遺伝子変異が判明された。他の家系において、複数の家系の発端者が共有する循環器機能と関連する遺伝子上にある非常に稀なNon-synonymous遺伝子変異が複数同定できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心疾患または心臓構造の異常を認めない突発する致死的不整脈IVFは、心臓突然死の原因の一つである。IVF蘇生後の患者は、診断がつかないため、発症原因の解明、予後と突然死の予防、そしてより効果的な治療法の開発が大きな課題となっている。また、家族歴は重要な危険因子であるため、確実な診断につかない発症者のみならず、その家族の不安を増長し心理負担も計り知れないものである。IVF原因遺伝子変異の同定ができれば、IVFの遺伝背景と発症機序の解明のみならず、今後の臨床現場において、同定されたIVF原因遺伝子変異を持つ者に対し、将来的に発症するリスクに関する遺伝カウンセリングにもつながる。

研究成果の概要(英文)：Through whole exome sequencing analysis of 204 idiopathic ventricular fibrillation (IVF) patients, we found that 18% of the patients carry rare pathogenic/likely pathogenic mutations in genes previously reported to be associated with cardiovascular diseases including ventricular arrhythmias, cardiomyopathies, and muscular dystrophies. The finding that 91.4% among these IVF-associated rare pathogenic variants were detected in only single IVF subject suggests that IVF is genetically heterogeneous and complex. To further elucidate the genetic background of IVF, whole exome or whole genome sequencing analysis were conducted for members from 26 IVF families. Pedigree analysis successfully identified the causal mutation for two IVF families. For the remaining families with causal mutation inconclusive, several rare non-synonymous variants residing in genes with potential cardiovascular-related functions that were commonly detected in the probands of multiple IVF families were identified.

研究分野：ゲノム医学

キーワード：特発性心室細動 心臓突然死 全エクソンシーケンス解析 全ゲノムシーケンス解析 遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

心臓突然死は、およそ10,000人に25人の頻度で発生し、特に健常成人男子の発症率が高く、発症者の家族のみならず、社会経済的にも大きなインパクトを与える。心臓突然死の一つの原因として心疾患または心臓構造の異常を認めない、原因不明な心室細動、いわゆる特発性心室細動 (IVF) が挙げられる。遺伝子研究により、これまでIVFとされた症例のうち、実際に特徴を示さないBrugada症候群や検査しても手掛かりが見つからないカテコラミン感性多形性心室頻拍 (CPVT) などの遺伝性不整脈も含まれていることがわかった。このような臨床診断で検出困難であるイオンチャネルの異常により発症する遺伝性不整脈が特定できれば、適切な治療を行うことができる。また、新規のIVF関連遺伝子が同定できれば、IVFの遺伝背景と発症機序の解明のみならず、病態解明や遺伝カウンセリングにもつながる。

2. 研究の目的

本研究は、心臓突然死のリスクの高い IVF 蘇生後の症例の遺伝(ゲノム)情報を網羅的に調べることで、IVF 関連遺伝子を同定し、IVF の発症機序を解明することを目的としている。

3. 研究の方法

IVF 蘇生後の症例204例の全エクソンシーケンス解析を行った。IVF 症例に特異的にみられる遺伝子変異を見出すために、公開ゲノムデータベース(1000人ゲノム、gnomeAD、ExAC、東北メガバンク、および京都大学HGVD など)の東アジアまたは日本人由来のゲノムデータを対照群として取得した。IVF 蘇生後の症例の全エクソンシーケンスデータを対照群と比較し、対照群においてアレル頻度が0.01未満または未報告の新規変異のみに絞った。見出した変異に対し、遺伝子情報やこれまでに報告された疾患(特に心疾患)関連情報などを抽出し、IVF 症例から、特徴を示さないBrugada 症候群、またはCPVTなど臨床診断で検出困難である遺伝性不整脈を持つ症例の特定を行った。さらにACMG-AMPのガイドラインに従ったバリエーション評価を行い、病原性のある(Pathogenic)または病原性を持つ可能性のある(Likely Pathogenic)遺伝子変異、さらにこういった遺伝子変異を持つ症例を特定した。また、同じ遺伝子に属する複数の変異を遺伝子ごとにまとめ、それぞれの遺伝子とIVFの関連を検証した。一方、IVF家系26家系計83人の全エクソンまたは全ゲノムシーケンス解析を実施した。家系解析により、それぞれのIVF家系において、発端者および家系内の罹患者のみに特異的に検出され(非罹患者に存在しない)、通常の日本人集団に存在しないまたは非常に稀に存在する病原性のある遺伝子変異の特定を行った。家系解析よりIVF原因遺伝子変異の特定に至らなかった家系においては、複数の家系の発端者が共有する遺伝子変異を候補遺伝子変異としてリストアップした。

4. 研究成果

東アジアまたは日本人集団では非常に稀で、IVF蘇生後の症例に特異的に存在する遺伝子変異をさらにACMG-AMPのガイドラインに従ったバリエーション評価を行った結果、研究対象者から、Brugada症候群、CPVT およびAndersen Tawil症候群を持つ症例一例ずつ特定した。また、204症例のうち、18%がこれまで報告された循環器疾患関連遺伝子に存在する非常に稀かつ病原性のある

(Pathogenic/Likely Pathogenic) 遺伝子変異を有することが明らかとなった。こういった遺伝子変異の多くは、イオンチャネルの異常を引き起こす遺伝性不整脈関連遺伝子(例: *SCN5A*, *KCNJ2*)、遺伝性心筋症関連遺伝子(例: *SYNE1*)、および筋疾患関連遺伝子(例: *TTM*)に検出された。しかしながら、2症例以上が共有するIVF関連遺伝子変異は1割未満であることから、IVFの遺伝背景は複雑で、heterogeneousであることがわかった。一方、Gene-based解析では、東北メガバンクおよび京都大学HGVDの日本人集団に比べ、IVF症例に有意に稀なNon-synonymous遺伝子変異を有する遺伝子が検出された。

さらにIVFの遺伝背景を究明するために、IVF 蘇生後の症例の家系解析を行った。IVF家系計26家系83人の全エクソンまたは全ゲノムシーケンス解析を行ったところ、IVFの原因遺伝子変異が確定されたのは2家系である。それぞれの家系の発端者は*RYR2* p.Arg4497Cys遺伝子変異と*TNNI3* p.Arg170Gln遺伝子変異を持つことがわかった。*RYR2* p.Arg4497Cys遺伝子変異は、突然死を起こす致死的不整脈の一つであるCPVTの原因遺伝子変異と知られている。一方、*TNNI3* p.Arg170Gln遺伝子変異は肥大型心筋症患者に報告され、突然死と関連する報告もあった。他の家系において既知のIVF関連遺伝子変異の検出はできなかったが、複数の家系の発端者に共通に検出し、循環器機能に影響を及ぼす遺伝子上に稀に存在するNon-synonymous遺伝子変異が多数あり、現在これらの遺伝子変異を候補として、さらなる解析を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Pei-Chieng Cha, Atsushi Takahashi, Seiko Ohno, Tsukasa Kamakura, Taisuke Ishikawa, Hatsue Ueda, Mariko Shiba-Harada, Naoto Minamino, Kenshi Hayashi, Nobue Yagihara, Yukiko Nakano, Hideki Itoh, Yoshihiro Miyamoto, Toshihiro Tanaka, Naomasa Makita, Minoru Horie, Wataru Shimizu, Kengo Kusano, Satoshi Yasuda, Takeshi Aiba
2. 発表標題 Whole exome sequencing analysis elucidates genetic architectures of idiopathic ventricular fibrillation
3. 学会等名 The American Society of Human genetics 2019 Annual Meeting, Houston (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Pei-Chieng Cha, Atsushi Takahashi, Seiko Ohno, Tsukasa Kamakura, Taisuke Ishikawa, Hatsue Ueda, Mariko Shiba-Harada, Naoto Minamino, Kenshi Hayashi, Nobue Yagihara, Yukiko Nakano, Hideki Itoh, Yoshihiro Miyamoto, Toshihiro Tanaka, Naomasa Makita, Minoru Horie, Wataru Shimizu, Kengo Kusano, Satoshi Yasuda, Takeshi Aiba
2. 発表標題 Next generation sequencing analysis of survivors of idiopathic ventricular fibrillation
3. 学会等名 The 64th Annual Meeting of the Japanese Society of Human Genetics
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
---------	---------