

平成 23 年 5 月 25 日現在

機関番号：13201  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008 ～ 2010  
 課題番号：20591274  
 研究課題名（和文） 心筋緻密化障害における予後推定因子としての Na<sup>+</sup>チャネル遺伝子変異の検討  
 研究課題名（英文） Impact of SCN5A gene mutations in prognosis of left ventricular noncompaction  
 研究代表者  
 市田 落子（ICHIDA FUKIKO）  
 富山大学・医学薬学研究部・准教授  
 研究者番号：30223100

研究成果の概要（和文）：心筋緻密化障害に高率に見られる多彩な不整脈に關与する修飾遺伝子として、SCN5A に着目し、44 名の不整脈を伴う心筋緻密化障害患者において遺伝子解析を行なった。その結果、不整脈を伴う心筋緻密化障害患者においては、高率に SCN5A 遺伝子変異が認められ、臨床像を修飾する重要な遺伝子である可能性を報告した。[Mol Genet metab 2008, 93: 468-474]。しかも合併する不整脈が房室ブロック、WPW 症候群、心室頻拍など多彩であることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：This study was performed to compare the frequency of SCN5A variants in LVNC patients with or without arrhythmias, and to investigate the relationship between variants and disease severity. DNA was isolated from the peripheral blood of 44 Japanese probands with LVNC, comprising familial cases and 23 sporadic cases. The frequency of SCN5A variants was significantly higher in the patients with arrhythmias than those without (50% vs 7%; P = 0.0003), suggesting these variants represent a risk factor for arrhythmia and supporting the hypothesis that genes encoding ion channels are involved in LVNC pathophysiology.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・小児科学

キーワード：拡張型心筋症、心筋緻密化障害、不整脈、SCN5A、遺伝子解析、遺伝的多様性、WPW症候群、突然死

## 1. 研究開始当初の背景

心筋緻密化障害 noncompaction of ventricular myocardium は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、典型例は新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患である。心筋緻密化障害は、心不全、不整脈、塞栓症と多彩な臨床像を呈することが特徴であり、しかも同一家系内でも表現型が異なることが知られている。そのため、発症に関与する責任遺伝子群の他、臨床像を修飾する遺伝子群も少なからず存在する可能性がある。心筋緻密化障害には高頻度に多彩な不整脈の合併がみられ、特に致死的な不整脈を合併するため、この疾患の予後を規定する重要な因子になっている。ヒト心筋 Na<sup>+</sup>チャネルαサブユニット遺伝子 (sodium channel alpha-subunit gene, SCN5A) は、QT延長症候群やBrugada症候群の責任遺伝子として報告されたが、その後、房室ブロック、洞不全症候群、心室細動や心房細動などの多彩な不整脈の発症にも関与していることがわかってきた。さらに、近年、このSCN5A遺伝子変異が不整脈のみならず拡張型心筋症や心不全の発症においても重要な役割を果たしている可能性があることが報告された。そこで、我々は、心筋緻密化障害に高率に見られる多彩な不整脈に関与する修飾遺伝子として、SCN5Aに着目した。

## 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、これまでの研究をさらに発展させ、不整脈を伴う心筋緻密化障害に

おいて、SCN5A遺伝子変異の関与を検討することである。

## 3. 研究の方法

① 大規模な全国調査を行い、小児期発症の心筋緻密化障害の臨床像、特に合併する不整脈について種類、頻度、心筋障害との関連等について検討を行う。

② 承諾が得られた症例では、SCN5A遺伝子変異に関しスクリーニングを行う。特に、不整脈を合併する例としない例での遺伝子変異の頻度、種類に関し比較検討を行う。また、正常対照500例での遺伝子多型のスクリーニングを行い、心筋緻密化障害患者との比較検討を行う。

③ 心筋緻密化障害では、同一家族内でも表現型に差が見られることから、承諾が得られた場合には、家族に関してもSCN5A遺伝子異常に関しスクリーニングを行う。

④ SCN5A遺伝子変異のある症例とない症例での、心筋緻密化障害の重症度や臨床経過の比較検討を行う。

⑤ 発見されたSCN5A遺伝子変異が、Na<sup>+</sup>チャネル機能にどのような影響を与えているかを、変異Na<sup>+</sup>チャネルを用いたパッチクランプ法で検討する。

⑥ ベイラー医科大学、Jeffrey A Towbin 小児科教授との共同研究を進め、米国と本邦の心筋緻密化障害患者における不整脈を中心とした臨床像の比較検討および遺伝子解析結果の人種による差異について明らかにする。

#### 4. 研究成果

心筋緻密化障害に高率に見られる多彩な不整脈に關与する修飾遺伝子として、SCN5A に着目し、44 名の不整脈を伴う心筋緻密化障害患者において遺伝子解析を行なった。その結果、不整脈を伴う心筋緻密化障害患者においては、高率に SCN5A 遺伝子変異が認められ、臨床像を修飾する重要な遺伝子である可能性を報告した。[Mol Genet metab 2008, 93: 468-474]。SCN5A 遺伝子の 7 つの変異 {rs6599230:G>A, c.453C>T, c.1141-3C>A, rs1805124:A>G (p.H558R), rs1805125:C>T (p.P1090L), c.3996C>T, rs1805126:T>C} が、家族内発症の 7 例と孤発性の 7 例、合計 19 例に認められた。このうち c.3996C>T はこれまで報告されていない変異であった。不整脈を合併した 34 例中 17 例 (50%) に SCN5A 遺伝子変異が見られたが、不整脈の合併のない 28 例では 2 例 (7%) にしか SCN5A 遺伝子変異は見られなかった (p=0.0003)。一方、心不全の合併は 34 例に見られたが、このうちの 18 例 (53%) に SCN5A 遺伝子変異が見られたが、心不全の合併のない 28 例で SCN5A 遺伝子変異が見られたのは 1 例に (4%) に過ぎなかった (p=0.0002)。しかも合併する不整脈が房室ブロック、WPW 症候群、心房細動、洞不全症候群、心室頻拍など多彩であることが明らかとなった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- 1 Chang B, Momoi N, Shan L, Mitomo M, Aoyagi Y, Endo K, Takeda I, Chen R, Xing Y, Yu X, Watanabe S, Yoshida T, Kanegane H, Tsubata S, Bowles NE, Ichida F; Noncompaction study collaborators.

Gonadal mosaicism of a TAZ (G4.5) mutation in a Japanese family with Barth syndrome and left ventricular noncompaction. Mol Genet Metab. 2010 Jun;100(2):198-203. (査読有)

- 2 市田 露子: 心筋・心膜疾患の up to date 左室心筋緻密化障害 小児内科 2010; 42 :730-732 (査読無)
- 3 市田 露子: 心筋緻密化障害 日本小児科学会雑誌 2010;114:1819-1828 (査読無)
- 4 市田 露子: ここまでわかっている自己抗体と自己免疫疾患 拡張型心筋症 小児科診療 73 巻特集号 2010; 12: 2201-2203 (査読無)
- 5 Ichida F. Left Ventricular Noncompaction. Circ J. 2009 Jan;73(1):19-26. (査読有)
- 6 Dougu N, Joho S, Shan L, Shida T, Matsuki A, Uese K, Hirono K, Ichida F, (他 3 名). Novel LAMP-2 Mutation in a Family with Danon Disease Presenting With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ J 2009 Feb;73(2): 376-80. (査読有)
- 7 渡辺綾佳、斎藤和由、伊吹圭二郎、渡辺一洋、廣野 恵一、上勢 敬一郎、市田 露子、宮脇利男. 左室心筋緻密化障害の臨床像の検討—乳幼児発症例と若年発症例の相違— 日本小児循環器学会雑誌 2009;25:16-22. (査読有)
- 8 Kazuyoshi Saito, Keijirou Ibuki, Naoki Yoshimura, Keiichi Hirono, Sayaka Watanabe, Kazuhiro Watanabe, Keiichiro Uese, Satoshi Yasukouchi, Fukiko Ichida, Toshio Miyawaki. Successful cardiac resynchronization therapy in a 3-year-old girl with isolated left ventricular noncompaction and narrow

QRS complex. Circ J 2009; 73: 2173-77.  
(査読有)

- 9 Lishen Shan, Naomasa Makita, Yanlin Xing, Keiichi Hirono, Keiichiro Uese, Fukiko Ichida (他 9 名). SCN5A Variants in Japanese Patients with Left Ventricular Noncompaction and Arrhythmia. Molecular Genetics & Metabolism. 2008, 93: 468-474 (査読有)

[学会発表] (計 15 件)

1. Fukiko Ichida Left ventricular noncompaction, Genetic clinical features and genetic background. Invited lecture. 6<sup>th</sup> Krea-Japan-China Forum. 2011.3.27. Seoul
2. Fukiko Ichida, Bo Chang, Tsutomu Nishizawa, et al. Identification of a novel TPM1 mutation in a family with left ventricular noncompaction and sudden death. The 83<sup>th</sup> Scientific sessions of AHA 2010, Chicago 2010. 11. 16
3. Ichida F. Genetics and manifestations of Noncompaction. APPCS Panel Discussion 2010. 7. 7 Urayasu
4. Fukiko Ichida. Left ventricular noncompaction, Genetic clinical features and genetic background. Invited lecture. Invited Lecture, The 44<sup>th</sup> Annual Meeting of AEPC May 28, 2010 Innsbruck
5. Fukiko Ichida, Yanlin Xing, Lishen Shan, et al. Genetic Analysis in Patients with Left Ventricular Noncompaction and Evidence for Genetic heterogeneity. 5<sup>th</sup> World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Jun 2009, Cairns, Australia
6. Fukiko Ichida. Left Ventricular Noncompaction. Recent Advances in the

Cardiovascular Treatment. Chungam National University-Toyama University Joint International Symposium, 2009. 2. 6. Daejeon, Korea

[図書] (計 10 件)

- 1) 市田 露子: 心筋炎 『小児科学』 第 3 版、医学書院、東京、2008:1110-2
- 2) 市田 露子: 循環器症候群 III (第 2 版). 新領域別症候群シリーズ No.6 VIII. 心筋疾患、小児期心筋症 矢崎義雄他編 日本臨床 2008 年別冊 日本臨床社 東京、2008: 141-148
- 3) 市田 露子: 肥大型心筋症, III 循環器疾患, 小児疾患診療のための病態生理 1、五十嵐 隆他編、小児内科 40 卷 (2008 年) 増刊号 2008: 420-424 医学書院

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.tump.jp/office/circu/>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
市田 露子 (ICHDA FUKIKO)  
富山大学・医学薬学研究部・准教授  
研究者番号: 30223100
- (2) 研究分担者  
廣野 恵一 (HIRONO KEIICHI)  
富山大学・医学薬学研究部・助教  
研究者番号: 80456384
- (3) 研究分担者  
上勢 敬一郎 (UESE KEIICHIRO)  
富山大学・医学薬学研究部・助教  
研究者番号: 10401803
- (4) 連携研究者 なし