

令和 6 年 4 月 15 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02920

研究課題名（和文）ブルガダ症候群の複雑形質と人種特異性の新規分子基盤を解明するマルチオミックス研究

研究課題名（英文）A multi-omics study to elucidate the novel molecular basis of the complex traits and ethnicity in Brugada syndrome

研究代表者

蒔田 直昌（Makita, Naomasa）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・客員部長

研究者番号：00312356

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：ブルガダ症候群（BrS）は青壮年男性に夜間突然死をもたらす東アジアに多い遺伝性不整脈で、日本では「ぼっくり」と呼ばれる。BrSにみられる臨床的・疫学的な人種差の原因は不明で、アジア人特有の遺伝的リスクの解明が望まれている。本研究では、日本人（BrS 940例、対照1,634例）でゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、その後、欧州のGWASデータと人種横断的にメタ解析を実施した。日本人特異的GWASで1つ、メタ解析で6つの新規リスク遺伝子座を含む17の疾患関連シグナルを同定した。これらの対立遺伝子効果は人種間で高い相関を示し、BrSの多遺伝子構築が人種を越えて類似していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、人種横断GWASによってBrSの新規疾患リスク遺伝子座を明らかにした初の国際共同ゲノム解析研究である。BrSには臨床像や疫学所見に大きな人種差がみられるが、その多遺伝子構築は人種差を越えて類似していることが判明した。しかしBrS型心電図パターンの遺伝的リスクと突然死のリスクとの直接的な関連はまだ明らかにされておらず、異なるアプローチの研究手法が今後の課題となる。

研究成果の概要（英文）：Brugada syndrome (BrS) is an inherited arrhythmia causing sudden nocturnal death in adolescent males, called "Pokkuri" in Japan and predominantly occurring in East Asia. The causes of clinical and epidemiological racial differences in BrS are unknown, and identification of Asian-specific genetic risks is expected.

We performed genome-wide association analysis (GWAS) in Japanese (940 BrS cases and 1,634 controls), followed by cross-ancestry meta-analysis with European GWAS data. Seventeen disease-related signals were identified, including one Japanese-specific GWAS and six novel risk loci in the meta-analysis. These allelic effects were highly correlated across races, suggesting shared polygenic architectures of BrS across ancestries.

研究分野：循環器内科学

キーワード：ブルガダ症候群 ゲノムワイド関連解析 人種横断的解析 選択的スプライシング ポリジニククリ スクスコア リスク層別化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ブルガダ症候群(BrS)は、青壮年男性に重症不整脈や夜間突然死をもたらす遺伝性不整脈である。BrS 有病率は東アジア地域が欧米の約9倍と高く、日本ではぼっくり、フィリピンでは bangungut、タイでは lai-tai と呼ばれ、致死性不整脈の発生率も圧倒的にアジア人のほうが高い。一方、唯一の原因遺伝子である心筋 Na イオンチャネル遺伝子 *SCN5A* の変異陽性率は、アジア人の方が低い。我々は2021年に、機能低下型の *SCN5A* 変異が突然死の遺伝的リスクであることを解明したが(Ishikawa T, Makita N et al, Eur Heart J 2021)、BrSに見られる臨床的・疫学的な人種差の原因は依然不明である。また最近、BrSの病態には、単一遺伝子疾患よりもむしろ多遺伝子疾患としての側面が強くなっていることが、欧州のゲノムワイド関連解析(GWAS)から明らかになってきた。

### 2. 研究の目的

BrSのGWASも含め、これまでに行われたGWASの多くは欧米人の研究だが、欧米人の研究結果が直ちに他人種にも当てはまるとは言えない。本研究の目的は、アジア人に多いBrSの未知の遺伝的リスクや病態を明らかにし、それをさらに突然死の予防に結びつけるために、日本人BrSを集積しGWASを行うことである。

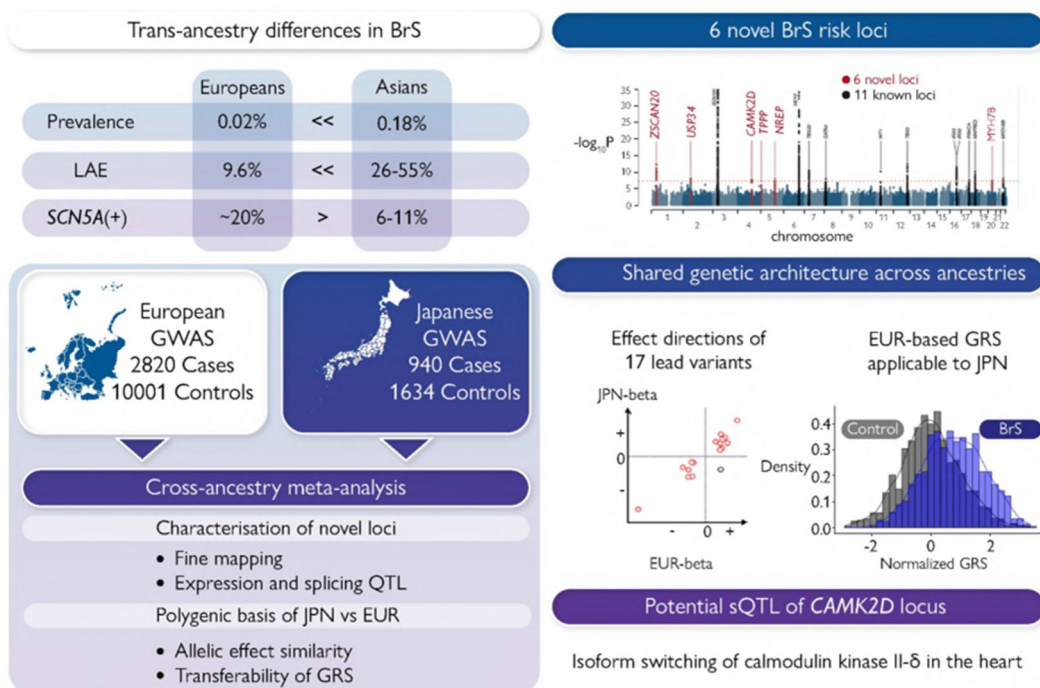


図1. BrSの有病率と致死性不整脈イベント(LAE)は欧州人に比べアジア人が高いが、*SCN5A* 変異陽性例は逆にアジア人の方が少ない。日本人(JPN)のBrSでGWASを行い、欧州(EUR)のデータとの人種横断メタ解析を行ったところ、新たに同定された6個のを含め17個のリスク遺伝子座が同定された。リスク遺伝子座の遺伝子効果は両人種で類似しており、EUR由来の遺伝的リスクスコア(GRS)システムは日本人集団にも適応できたことから、人種差を超えたBrSの多遺伝子構築が示された。またカルモジュリンキナーゼII- $\delta$  遺伝子(*CAMK2D*)近傍の新規リスク遺伝子座は、スプライシングに影響を与える量的形質遺伝子座(sQTL)であることが判明した。

### 3. 研究の方法

日本人 (BrS 940 例、対照 1,634 例) で GWAS を行った後、欧州 GWAS データ (BrS 3,760 例、対照 11,635 例) と人種横断的メタ解析を行った。新規リスク遺伝子座は、ファインマッピング、ヒト心臓における遺伝子発現、スプライシングの定量的形質関連によって解析した。その結果、日本人特異的 GWAS から *ZSCAN20* 近傍に 1 つの新規遺伝子座が同定され ( $P=1.0\times 10^{-8}$ )、人種横断メタ解析から 6 つの新規遺伝子座を含む 17 の関連シグナルが同定された。17 個のリードバリエーションの対立遺伝子効果は人種間で高い相関を示した (ピアソンの  $R=0.91$ ;  $P=2.9\times 10^{-7}$ )。また欧州人の GWAS から得られた BrS の遺伝的リスクスコアは、日本人集団においても有意に関連しており (オッズ比、2.12、[95%信頼区間、1.94-2.31]、 $P=1.2\times 10^{-61}$ )、BrS の多遺伝子構築が人種間で類似していることが示唆された。さらに機能解析の結果、*CAMK2D* 内に存在するリードバリエーションは代替スプライシングを促進し、その結果、カルモジュリンキナーゼ II- $\delta$  のアイソフォームのスイッチングを引き起こし、心筋細胞において炎症・細胞死のパスウェイを促進することが示された。

### 4. 研究成果

本研究はアジア人で行われた初めての大規模 BrS GWAS であるとともに、BrS で行われた最初の人種横断 GWAS である。本研究によって、これまで未解明だった新規リスク遺伝子座が同定されたことは重要である。BrS は臨床像や疫学所見や *SCN5A* 変異頻度などに大きな人種差がみられることは以前から知られているが、本研究は、BrS の多遺伝子構造が人種差を超えて保存されていることを解明した。一方、これまで同定された BrS の疾患リスク遺伝子座が同定されてきたが、その生物学的な意義はほとんど解明されていなかった。本研究で同定した *CAMK2D* は、心筋細胞の Ca 代謝にかかわる重要な酵素の遺伝子で、リスクバリエーションが代替スプライシングを介してアイソフォームスイッチを促進することが BrS の新たな病態として考えられる。一方、BrS 型心電図パターンの遺伝的リスクと突然死のリスクとの直接的な関連はまだ明らかにされおらず、突然死の定量的評価を樹立するあらたな研究アプローチが今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ishikawa T, Makita N et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Brugada syndrome in Japan and Europe: a genome-wide association study reveals shared genetic architecture and new risk loci	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Eur Heart J	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehae251	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 Barc J, Makita N et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 TAD boundary deletion causes PITX2-related cardiac electrical and structural defects	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 in press
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 Kashiwa Asami, Makita N. et al	4. 巻 20
2. 論文標題 Disrupted CaV1.2 selectivity causes overlapping long QT and Brugada syndrome phenotypes in the CACNA1C-E1115K iPS cell model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 89 ~ 99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hrthm.2022.08.021	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 Gao Jingshan, Makita N. et al	4. 巻 16
2. 論文標題 Novel Calmodulin Variant p.E46K Associated With Severe Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Produces Robust Arrhythmogenicity in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 e011387
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCEP.122.011387	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 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel Stanley, Tsuji Yukiomi	4. 巻 19
2. 論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 318 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012	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 Wilde Arthur A M, Makita N. et al	4. 巻 24
2. 論文標題 European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Europace	6. 最初と最後の頁 1307 ~ 1367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/eaac030	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 Wilde Arthur A.M., Makita N. et al	4. 巻 19
2. 論文標題 European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 e1 ~ e60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225	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 Nagata Yuki, Makita N. et al	4. 巻 17
2. 論文標題 Targeted deep sequencing analyses of long QT syndrome in a Japanese population	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0277242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0277242	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 Murakami Haruka, Tanimoto Yoko, Tanimoto Kojiro, Inoue Satomi, Ishikawa Taisuke, Makita Naomasa, Yamazawa Kazuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a Japanese patient with a homozygous founder variant of DSG2 in the East Asian population	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-022-00206-9	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 Yamazaki M, Makita N, Tsuji Y, et al.	4. 巻 19
2. 論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 318 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012	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 Yoshinaga M, Makita N, Nagashima M, et al.	4. 巻 86
2. 論文標題 Electrocardiographic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Pre- and Post-Diagnostic Phases in Children and Adolescents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 118 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0376	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 Walsh R, Ishikawa T, Makita N, Bezzina CR, 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 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 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 Suzuki H, Horie M, Ishikawa T, Makita N, Nagashima M, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Novel electrocardiographic criteria for short QT syndrome in children and adolescents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EP Europace	6. 最初と最後の頁 2029 ~ 2038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euab097	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 Kozek K, Wada Y, Makita N, Ishikawa T, Kroncke BM, 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 ~ 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 Ishikawa T, Kimoto H, Makita N, et al.	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 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

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Makita N et al.
2. 発表標題 Population-specific and cross-ancestry genome-wide association study identifies shared genetic architecture and 6 new risk loci including CAMK2D associated with Brugada syndrome
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Baudic, M. Makita, N et al
2. 発表標題 Non-coding Deletion Induces 3D Chromatin Remodelling And Pitx2 Expression Dysregulation Associated With A Syndromic Cardiac Disorder
3. 学会等名 Heart Rhythm Society (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Brugada Syndrome Risk Prediction
3. 学会等名 Taiwan Heart Rhythm Society Autumn Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蒔田直昌
2. 発表標題 網羅的遺伝子解析と不整脈研究の進歩
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蒔田直昌
2. 発表標題 Brugada症候群の突然死リスクを遺伝的にどう評価するか
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Functionally Validated SCN5A Variants Allow Interpretation of Pathogenicity and Prediction of Lethal Events in Brugada Syndrome
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蒔田直昌
2. 発表標題 ブルガダ症候群の突然死リスクを遺伝的にどう評価するか
3. 学会等名 第30回東京循環器小児科治療AGORA（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 蒔田直昌 石川泰輔	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 週刊 医学の歩み	

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター 研究について <a href="https://www.ncvc.go.jp/oic/divisions/omix/research/project02/">https://www.ncvc.go.jp/oic/divisions/omix/research/project02/</a>
--

## 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	岡田 随象 (Okada Yukinori) (70727411)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授  (14401)	
研究分担者	白井 学 (Shirai Manabu) (70294121)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・室長  (84404)	
研究分担者	沖田 孝一 (Okita Koichi) (80382539)	北翔大学・生涯スポーツ学部・教授  (30117)	
研究分担者	石川 泰輔 (Ishikawa Taisuke) (60708692)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・客員研究員  (84404)	削除：2021年10月14日
研究分担者	塩谷 孝夫 (Shioya Takao) (20253594)	佐賀大学・医学部・助教  (17201)	

## 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1件

国際研究集会	開催年 null年
--------	--------------

## 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
---------	---------