

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591052

研究課題名(和文) J波症候群の病態と遺伝基盤の解明および治療法の確立

研究課題名(英文) Analysis of pathophysiologic and genetic mechanisms and establishment of treatment therapy in J wave syndrome

研究代表者

永瀬 聡 (NAGASE, Satoshi)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：50397907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：J波症候群患者60名において左室心外膜側電位を記録し、その性質を検討した。また対象患者10名においても左室心外膜側電位を記録し、J波症候群患者との比較を行った。この結果、症候性のJ波症候群患者では、著明なJ波あるいはST上昇が高率に記録された。著明なJ波は体表心電図でのJ波と時相が一致し、心房ペーシングにて減高し、pilsicainideの投与で増大した。左室心外膜側電位の記録が、心電図でJ波を認める患者群での心事故発生の予測因子となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We performed epicardial electrogram recording in left ventricle (LV) in 60 patients with J wave syndrome and 10 control subjects. Epicardial recording in LV revealed that prominent J wave or ST-segment elevation was more prevalent in symptomatic patients than that in asymptomatic patients. Prominent J wave in LV epicardium was coincided with the J wave in surface electrocardiogram. Prominent epicardial J wave was attenuated with constant atrial pacing and exaggerated with administration of pilsicainide. Epicardial electrogram recording in LV might be useful for prediction of fatal arrhythmic event in patients with J wave syndrome.

研究分野：循環器内科学

キーワード：J波症候群 Brugada症候群 遺伝子解析 心臓電気生理検査 心臓突然死

1. 研究開始当初の背景

心臓突然死を発症する疾患の一つである J 波症候群は特発性心室細動の一型であり、Brugada 症候群を含んだ疾患群で、2010 年に Antzelevitch C らによって提唱された。Brugada 症候群では特徴的心電図変化 (coved 型および saddle back 型) を右側胸部誘導 (V1-V3) にて認めるが、近年になって下壁誘導 (II, III, aVF) や側壁誘導 (I, aVL, V4-V6) における J 波を特徴とする特発性心室細動の症例が報告されるようになり、これらを全てまとめて J 波症候群と提唱されるようになった。Brugada 症候群では右室流出路心外膜側の電氣的異常が右側胸部誘導の特徴的心電図変化に関連し、かつ致死的心室性不整脈の発生に関与していることを我々はこれまで報告しているが (Nagase S, et al. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 1992-5, Nagase S, et al. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 1154-61, Nagase S, et al. J Am Coll Cardiol. 2010; 56: 2143-5,), 下壁誘導および側壁誘導の J 波に関しては未だ十分に解明されていない。

我々は J 波症候群として提唱される以前より下壁誘導、側壁誘導の J 波に注目し、左室心外膜側の電位記録を試みて研究を行ってきた。この結果、3 例の心室細動の既往をもつ J 波症候群患者において、左室心外膜側にて明瞭な J 波が記録されるが心内膜側では記録されないことを報告している (Heart Rhythm 2011; 8: Suppl. 271)。また下壁側壁誘導において J 波が顕著な J 波症候群において、心臓 magnetic resonance imaging (MRI) にてガドリニウムの遅延造影を認めることを本年の American Heart Association 2011 にて oral presentation 予定としている。J 波の機序として再分極異常説と脱分極異常説が報告されており、この結果は脱分極説を示唆する所見であるが、それらもふまえて我々は詳細に J 波症候群における J 波の性質や成因の解明を目的として研究を進める予定としている。

J 波自体は健常人の 5~10% 程度に記録可能とされ、大半が無症状であるが一部は致死的心室性不整脈発生に関連するとされる。J 波を認める患者に対する突然死リスク層別化の検討は今後の重要な課題と考えられる。無症状の J 波と心室細動患者の J 波に関して左室心外膜側の明瞭な J 波を検討することにより、J 波を認める患者のリスク層別化ができる可能性も期待される。

2. 研究の目的

J 波症候群における J 波の成因とその起源、そして多形性心室頻拍・心室細動発生の機序を電気生理学的、画像診断的、組織学的および遺伝子学的に解明すること。

3. 研究の方法

J 波症候群患者において心臓電気生理検査・心臓 MRI・心筋組織生検・遺伝子解析を行い、J 波の形成部位とその性質・機序を検討する。

J 波の成因別に致死的心室性不整脈発生の頻度および治療結果について解析し、J 波症候群におけるより選択的で適切な治療方法を確立する。

4. 研究成果

データの蓄積に伴いこれらの結果を元に致死的心室性不整脈を発症した患者群と発症していない患者群との相違点を検討し、さらに検討した患者群を前向きにフォローして多形性心室頻拍・心室細動出現の予測因子を電気生理学的にそして遺伝子学的検討から同定する。また、J 波症候群における多形性心室頻拍・心室細動発生の機序を解明する。J 波の成因として再分極異常説および脱分極異常説がこれまで提唱されており、この観点からも J 波症候群患者を分類し、リスク層別化を検討する。そして無症状の J 波症候群において、植え込み型除細動器が必要と考えられる患者の層別化を試みた。

これまでに 60 人以上の J 波症候群患者および 10 人以上の対象患者において左室心外膜側電位を記録し検討を行ってきた。致死的不整脈発生の予測因子、致死的不整脈を発生する J 波の成因・機序・心外膜側電位の特徴と心電図との関係を検討し、結果を論文や学会、研究会、招待講演などで報告している。また、さらに引き続き結果を論文として現在投稿中である。また、J 波症候群のみならず特発性心室細動においても同様の方法で現在不整脈基質の解明を進めている。

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 3 件)

1. Tokioka K, Kusano K, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. J Am Coll Cardiol. 2014 May 27;63(20):2131-8. 査読有 doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.072.
2. Nakagawa K, Nagase S, Morita H, Ito H. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic

ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. Heart Rhythm. 2014 Feb;11(2):314-7.
査読有
doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.057.

3. Nagase S. Association of early repolarization with long-term mortality and major adverse cardiac events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Cardiol. 2014 Sep;64(3):162-3.
査読有
doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.007.

〔学会発表〕(計8件)

1. 永瀬 聡. 非虚血性心疾患における J 波の機序. 第 29 回犬山不整脈カンファレンス. 2014/8/23. 名古屋
2. 永瀬 聡. 特発性心室細動の最近の話題. 第 5 回姫路心血管ネットワークセミナー. 2014/11/7. 姫路
3. 永瀬 聡. Brugada 症候群と早期再分極症候群に関する検討. Nagoya Arrhythmia Expert Conference 2014/11/19. 名古屋
4. 永瀬 聡. J wave syndrome の成因に関する検討. 阪神アブレーション研究会. 2013/6/29. 大阪
5. Satoshi Nagase , Masamichi Tanaka , Koji Nakagawa , Tadashi Wada , Motoki Kubo , Nobuhiro Nishii , Kazufumi Nakamura , Hiroshi Morita , Kunihisa Kohno , Kengo Kusano , Hiroshi Itoh. Difference of Left Ventricular Epicardial Electrogram with and without a History of Ventricular Fibrillation in Patients With Infero-lateral Early Repolarization. 第 77 回日本循環器学会学術集会. 2013/3/15. 横浜
6. Satoshi Nagase, Masamichi Tanaka, Koji Nakagawa, Hiroshi Morita, Nobuhiro Nishii, Kazufumi Nakamura, Kunihisa Kohno, Kengo F. Kusano, Tooru Ohe, Hiroshi Ito. Prominent J Wave or ST-Segment Elevation in Left Ventricular Epicardium in Patients with Brugada Syndrome. Heart Rhythm 2012. 2012/5/12. Boston, Massachusetts, USA
7. Satoshi Nagase, Masamichi Tanaka,

Koji Nakagawa, Hiroshi Morita, Nobuhiro Nishii, Kazufumi Nakamura, Kunihisa Kohno, Kengo F. Kusano, Hiroshi Ito. Left Ventricular Epicardial Recordings in Patients with J Wave Syndrome-Substrate of Arrhythmogenic Early Repolarization. APHRS2012. 2012/10/6. Taipei, Taiwan, O.R.C

8. 永瀬 聡. J 波症候群における左室外膜側電位の検討. 第 29 回日本心電学会学術集会. 2012/10/13. 千葉

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永瀬 聡 (NAGASE Satoshi)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号: 5 0 3 9 7 9 0 7

(2) 研究分担者

中村 一文 (NAKAMURA Kazufumi)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号: 1 0 3 3 5 6 3 0

(3) 研究分担者

森田 宏 (MORITA Hiroshi)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 5 0 3 2 2 2 2 7

(4)研究分担者

西井 伸洋 (NISHII Nobuhiro)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号：50537214

(5)研究分担者

草野 研吾 (KUSANO Kengo)
独立行政法人国立循環器病研究センター・心臓血管内科・部長
研究者番号：60314689
(H24～H25)