

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 27 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591086

研究課題名(和文) ブルガダ症候群における遺伝子、イオンチャネル異常と突然死リスク

研究課題名(英文) Genetic-based risk of sudden arrhythmic death in the Brugada syndrome

## 研究代表者

相庭 武司 (Aiba, Takeshi)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：40574348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：Brugada症候群でSCN5Aに遺伝子変異が見つかる率は15～20%に過ぎず、それ以外にSCN10Aの異常やHEY2の遺伝子多型、Semaphorin 3Aの遺伝子多型がBrugadaや突然死症候群のリスクになる。さらに転写に関連するIRX3がBrugada症候群や類縁の伝導障害症候群に関連する。またSCN5A-R526HがNaチャネルのリン酸化を修飾することにより機能低下になる。すなわち単独の遺伝子異常だけでBrugada症候群は説明困難である。一方、心電図や心磁図を用いてBrugada患者やJ波症候群のリスクを非侵襲的に評価し、J波症候群やBrugada心電図のリスク層別化に貢献した。

研究成果の概要(英文)：We reported that common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with a high risk of sudden cardiac death (SCD) in Brugada syndrome, and a nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for SCD due to VF. The genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, are associated with lethal cardiac arrhythmias in conjunction with Na channel defect. These findings suggest that Brugada or related sudden arrhythmic death syndrome are not a monogenic disease but associated with multiple mechanisms. We also non-invasively evaluated risk of sudden arrhythmic death in the Brugada or J-wave syndrome using standard 12-lead ECG and multi-channel magnetocardiography (MCG).

研究分野：循環器内科学

キーワード：Brugada syndrome genetics sudden death electrophysiology Na channels ventricular fibrillation

## 1. 研究開始当初の背景

Brugada 症候群は心電図(ECG)上の右側胸部誘導 (V1~V3) の ST 上昇と心室細動(VF)を主徴とする疾患であり、日本を含むアジア人の中高年男性の突然死の原因として近年注目されている。Brugada 症候群はこれまでに 9 つの遺伝子型が報告されているが、そのほとんどは筋 Na チャネルのサブユニットをエンコードする *SCN5A* の異常である。しかし同遺伝子変異が同定されるのは Brugada 症候群患者の 15~30% であることから、変異の有無による病気の重症度評価、予後の予測、あるいは有効な治療法の選択など、現在のところ十分に検討されていない。さらに近年では次世代シーケンサーを用いて原因遺伝子が未知の遺伝性疾患に対して、全 Exon 解析 (WES) や、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) などの方法により候補遺伝子を特定できる可能性が示唆されている。

## 2. 研究の目的

Brugada 症候群をはじめとする Na チャネル病における遺伝子異常、チャネルの機能不全と病態の関係について検討し、遺伝子検査が病態・診断や予後などの予測に応用する方法を検証する

Brugada 症候群における Na チャネル遮断薬の負荷試験の臨床的意義を確立し、心磁図を用いた非侵襲的評価法により同不整脈の原因の一つと考えられる右室流出路の電気的異常を定量的かつ定性的に評価する。

## 3. 研究の方法

(1) Brugada 症候群やその類縁疾患群における遺伝子解析を行い *SCN5A* 異常とその病態、予後との関係について検証する。また遺伝子変異によるチャネル機能解析と数値モデルによるシミュレーションも行う。

(2) *SCN5A* に異常のない Brugada 患者についてはその他の既知の遺伝子異常を検索、または WES, GWAS などを用いて新規候補遺伝子を検索する。

(3) 心磁図を用いて Brugada 症候群や J 波症候群における不整脈器質の非侵襲的な診断を行う。

## 4. 研究成果

Brugada 症候群で *SCN5A* に遺伝子変異が見つかる率は 15~20% に過ぎないが、それでも *SCN5A* に異常を有する Brugada 症候群は、そうでない患者に比べてハイリスクである可能性が示唆された(論文投稿予定)。SCN5A 異常は Brugada 以外にも類縁の進行性伝導障害病 (PCCD) や特発性 VF などと overlap することを報告した(文献 10、図 1) また *SCN5A* 以外に *SCN10A* の異常や *HEY2* の遺伝子多型

(文献 5、図 2)、Semaphorin 3A などの遺伝子多型(文献 8)が Brugada や突然死症候群のリスクになることが判明した。さらに転写に関連する遺伝子の *IRX3* が Brugada 症候群や類縁の心臓伝導障害症候群に関連することを報告した(論文投稿中)。また Brugada 症候群患者で *SCN5A*-R526H が Na チャネルの PKA を介するリン酸化を修飾することにより Na チャネルの機能低下をきたすことを発表した(文献 3)。すなわち Brugada 症候群は単独の遺伝子異常だけでは説明困難な場合がほとんどで、複数の遺伝的・後天的な要因が重なり発症する。

一方、心電図や心磁図を用いて Brugada 患者や J 波症候群のリスクを非侵襲的に評価し、J 波症候群や Brugada 心電図のリスク層別化に貢献した。J 波症候群でも前胸部誘導が Brugada 様波形になるもの、あるいは心磁図によって伝導遅延を認めるものは突然死リスクが高いタイプである可能性が示唆された(文献 6)。

図 1 *SCN5A* 変異による PCCD (進行性伝導障害病) とその他の Na チャネル病のオーバーラップの関係

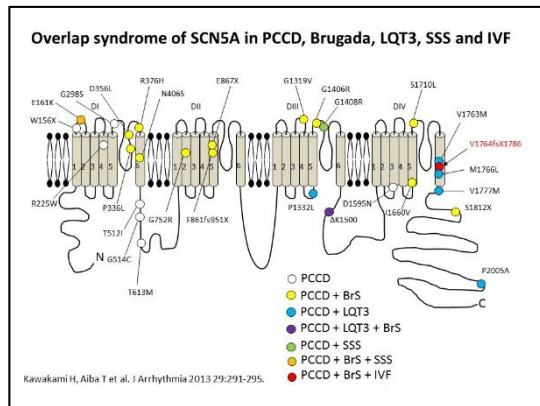
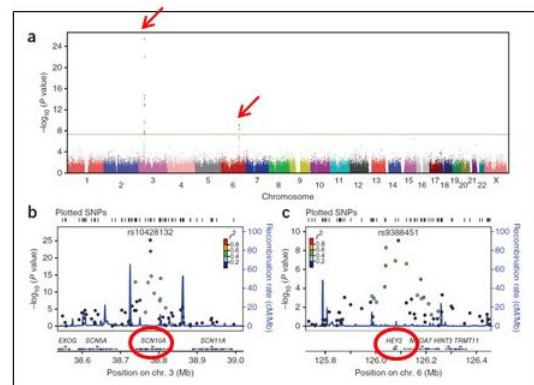


図 2



312例の Brugada 患者と 1115 例の健康者を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、3番と6番の染色体上の *SCN10A* と *HEY2* の多型が Brugada 症候群に関連することを示した。

Nature Genetics 2013; 45(9) 1044-1049.

## 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 20 件)

1. Arakawa J, Hamabe A, Aiba T, 他 9 名 Shimizu W(12 番目) A novel cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) mutation in an athlete with aborted sudden cardiac death: a case of adult-onset catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Vessels*. 2014 Aug 5 (査読有)
2. Makita N, 他 38 名 Aiba T (10 番目) Shimizu W(35 番目). Novel Calmodulin (CALM2) Mutations Associated with Congenital Arrhythmia Susceptibility. *Circulation Cardiovasc Genet*. 2014 7(4):466-74. (査読有)
3. Aiba T, 他 7 名. A mutation causing Brugada syndrome identifies a mechanism for altered autonomic and oxidant regulation of cardiac sodium currents. *Circulation Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):249-56. (査読有)
4. Kokunai 他 19 名 Aiba T (6 番目) Shimizu W(16 番目). A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology*. 2014;82(12):1058-64. (査読有)
5. Bezzina CR, 他 64 名 Shimizu W(35 番目)Aiba T (36 番目). Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nature Genetics*. 2013;45(9):1044-9. (査読有)
6. Kamakura T, 他 13 名, Aiba T, (9 番目) Shimizu W(14 番目). Significance of non-type 1 anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1610-8. (査読有)
7. Aiba T, 他 7 名. Cardiac resynchronization therapy improves altered Na channel gating in canine model of dyssynchronous heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3):546-54. (査読有)
8. Nakano Y, 他 31 名 Aiba T, (24 番目) Shimizu W(25 番目). A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. *PLoS Genet*. 2013;9(4):e1003364 (査読有)
9. Kawata H, 他 13 名 Aiba T, (6 番目) Shimizu W(14 番目). Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1161-8. (査読有)
10. Kawakami H, Aiba T, Shimizu W(15 番目) 他 13 名 Variable phenotype expression with a frameshift mutation of the cardiac sodium channel gene SCN5A. *Journal of Arrhythmia* 2013; 29(5):291-295. (査読有)
11. Das S, Aiba T, 他 15 名. Pathological role of serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 in adverse ventricular remodeling. *Circulation*, 128(18):2208-2219, 2012. (査読有)

12. Sachse FB, 他 6 名, Aiba T, (4 番目). Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. *Circulation Research* 110(4):588-97.2012 (査読有)
13. Kawata H, 他 10 名, Aiba T, (6 番目). Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 9;77-83,2012 (査読有)
14. Egashira T, 他 29 名, Aiba T, (23 番目) Shimizu W(24 番目), Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovascular Research*, 95;419-429,2012 (査読有)
15. Takigawa M, 他 13 名, Aiba T, (8 番目) Shimizu W(14 番目). Seasonal and Circadian Distributions of Cardiac Events in Genotyped Patients With Congenital Long QT Syndrome. *Circ J*, 76; 2112-2118,2012 (査読有)
16. Makimoto H, 他 12 名 Aiba T, (12 番目) Shimizu W(13 番目). Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*, 9;242-248,2012 (査読有)

〔学会発表〕(計 20 件)

**シンポジウム・セッション・レクチャー：国内、海外（代表的なもの）**

1. Aiba T, et al. 致死性不整脈の発生基盤～イオンチャネル異常と活動電位の不均一性、その破綻～新学術領域研究「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」第6回領域全体会議・研究報告会(沖縄科学技術大学院大学OIST 2013)
2. Aiba T, Makimoto H, Yamagata K, Toyoda F, et al. Clinical and Genetic Features of Japanese Patients with Congenital Long QT syndrome. 第77回日本循環器学会学術集会シンポジウム10.SY3 アジアにおける遺伝性不整脈症候群 - 人種の特性に迫る - (横浜2013)
3. 相庭武司, 横山光樹, 鎌倉史郎, 高木 洋, 中島育太郎, 宮本康二, 山田優子, 岡村英夫, 野田崇, 里見和浩, 杉町 勝, 清水 渉. Brugada症候群における心磁図の意義 第28回生体磁気学会シンポジウム4「心磁図研究の進歩と臨床応用」(新潟2013)
4. Aiba T. Brugada syndrome and Early repolarization syndrome. **Europace 2013** Risk stratification of primary electrical diseases in the ICD era: changing horizons (Athens 2013)
5. Aiba T, Toyoda F, Makita N, et al. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome IV. HD Physiology II. Logics for Integration of Cellular Function and Tissue Organ Function 2013 High Definition Physiology in the Heart, from Ion Channel to Organ (Tokyo 2013)
6. Aiba T, Toyoda F, Makita N, et al. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk

- LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome. 28<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society Annual Meeting 2013\_Symposium 5 ; New Insights from Diagnosis to Treatment in Patients with Ventricular Fibrillation without Structural Heart Disease (Tokyo 2013)
7. **Aiba T.** Toyoda F, Makita N, et al. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome. 「QT延長症候群における遺伝子変異部位別チャネル機能異常と不整脈基盤・予後との関係」新学術領域研究「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」第8回(平成25年度第2回)領域全体会議・研究報告会(京都2014)
  8. **Aiba T.** Diverse Gender risk on Long QT Syndrome and Brugada Syndrome The 2014 Annual Scientific Meeting of Taiwan HRS. **JHRS/THRS Joint Session Gender Difference on Electrophysiology and Arrhythmia** (Taipei 2014)
  9. **Aiba T.** et al. High Resolution Magnetocardiography as a Novel Noninvasive Tool to Distinguish between Benign and Malignant Early Repolarization Pattern 第78回日本循環器学会学術集会シンポジウム3「J波症候群とその関連疾患」(東京2014)
  10. **相庭武司** 心房細動と抗凝固療法～実臨床からみた安全な使い方～日本循環器学会近畿地方会ランチョンセミナー(大阪 2014)
  11. **相庭武司** 心房細動と抗凝固療法～実臨床からみた安全な使い方～日本心臓リハビリテーション学会ランチョンセミナー(京都 2014)
  12. **Aiba T** Genetic-based Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in the Long-QT Syndrome. The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society The 31<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Electrocardiography, Symposium 8 How to find high risk patients with Inherited arrhythmia syndromes? (Tokyo 2014)
  13. **Aiba T.** Tomaselli GF. Arrhythmogenic Substrates in Heart Failure with Dyssynchronous Contraction and its Restoration by Cardiac Resynchronization Therapy The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society, Symposium. Cardiac Arrhythmias and Heart Failure: What Makes a Good Target? (Tokyo 2014)
  14. **Aiba T.** Clinical and Genetical Significance of Phenotype-positive but Genotype-negative LQTS 新学術領域研究「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」領域全体会議・研究報告会 セッション4 (秋田 2014)
  15. **相庭武司** . 不整脈の診断と治療に関する最近の話題～遺伝子診断からNOACまで～第42回千里循環器病セミナー in 梅田(大阪 2014)
  16. **相庭武司** 心房細動の最近の話題～遺伝子診断からNOACまで～日本心血管インターベンション治療学会(CVIT)第32回 東海北陸地方会ランチョンセミナー (福井 2014)
  17. **相庭武司** 高齢化社会における抗凝固療法の役割～実臨床から見た安全なNOACの使い方

～日本循環器学会 東海・北陸地方会 ランチョンセミナー (名古屋 2014)

18. **Aiba T.** Arrhythmogenic Substrates in Heart Failure with Dyssynchronous Contraction and its Restoration by CRT. APHRS 2014, Hot Topics on Ventricular Arrhythmia Session Topic/ talk on 3 : **Heart failure and Ion channel remodeling** (New Delhi, India, 2014)
19. **Aiba T.** Exome Sequencing-based Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in the Long-QT Syndrome APHRS 2014, New technology for investigating inherited arrhythmic syndrome, Session Topic/ talk on 2 : Exome Analysis (New Delhi, India, 2014)

〔図書〕(計 3件)

1. **相庭武司** 肥大型心筋症における Late Na 電流の役割 心電図 vol133(2) P.113. 2013
2. **相庭武司**. VT storm とアミオダロン注射剤から錠剤への移行 Progress in Medicine 2013
3. **相庭武司**、他 J波の機序 心電図 2015 (in press)

〔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  
 国立循環器病研究センターホームページ  
<http://www.ncvc.go.jp/hospital/section/cvm/arrhythmia/d3.html>

遺伝性不整脈外来の開設  
<http://www.ncvc.go.jp/pr/release/006119.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相庭武司 (Aiba, Takeshi) 国立循環器  
病研究センター・病院 医長

研究者番号：40574348

(2) 研究分担者

清水 渉 (Shimizu, Wataru) 日本医科  
大学循環器内科 教授

研究者番号：50399606

高木 洋 (Takaki, Hiroshi) 国立循環  
器病研究センター - 研究所循環動態制御部  
室長 研究者番号：80197053

松浦 博 (Matsuura Hiroshi) 滋賀医科  
大学医学部・細胞機能生理学 教授

研究者番号：60238962