

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461130

研究課題名(和文) セマフォリン3A遺伝子変異と関連する特発性心室細動発症の分子病態メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis mechanism of idiopathic ventricular fibrillation related to Semapholin 3A gene

研究代表者

中野 由紀子 (Nakano, Yukiko)

広島大学・病院・講師

研究者番号：10397911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：突然死をもたらす特発性心室細動(IVF)症例で、セマフォリン3A(SEMA3A)I334V一塩基多型(SNP)が多いことを明らかにしたが、SEMA3AI334Vを有する症例の中でVF発症の有無に貢献するSNPについて、SEMA3A Tag SNPやVFでブルガダ症候群で報告されている遺伝子について検討を行ったが、相互作用を有するSNPは検出できなかった。SEMA3ASNPでブルガダ症候群や心房細動に関与するSNPが明らかになった。I334Vと受容体の結合実験やダイマー形成については差を認めなかった。今後も引き続き検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：We reported that Semapholin 3A (SEMA3A) was related to occurrence of idiopathic ventricular fibrillation (IVF). The other SNPs having an interaction with SEMA3AI334V and likely to develop VF have not found in SEMA3A tag SNP and causative genes in Brugada syndrome. There was no difference in receptor binding assay and dimer formation between SEMA3I334V and wild type. We have to continue to consider relationship between SEMA3A and pathogenesis of arrhythmia.

研究分野：循環器内科

キーワード：セマフォリン3A 特発性心室細動 一塩基多型 ブルガダ症候群

1. 研究開始当初の背景

特発性心室細動(IVF)は心臓突然死の重要な原因であり、社会に大きな損失をもたらしている病態であるにもかかわらず、イオンチャネル病など一部を除けば、その分子レベルでの発症機構はほとんど明らかにされていない。セマフォリン 3A (SEMA3A)は、心内膜・心外膜への交感神経分布の抑制因子である

2. 研究の目的

我々は、SEMA3A の一塩基多型(SNP)I344Vの保因がIVFの予測因子となることを明らかにした。更に発展させて、I344V 保因例の中での発症規定因子の解明、SEMA3A のI344V が心臓の交感神経支配に与える影響や不整脈を発症させる機序について検討する。

3. 研究の方法

SEMA3A I344V 保有例で Tag SNP を検討し、発症例、非発症例での差異を検討した。同時に突然死を起こす類似疾患であるブルガダ症候群、その他の不整脈心房細動についても検討を行った。ブルガダ症候群の原因遺伝子との関係も検討した。

SEMA3A I344V が神経伸張を抑制するメカニズムを検討するため受容体との結合、二量体形成について検討した。

4. 研究成果

SEMA3A I344V 保有例で SEMA3A Tag SNP 内では、発症、非発症に関与する SNP は認めなかった。SEMA3A I344V の有無で、受容体との結合に差があるか、ニューロピリン受容体の結合実験の結果、図1に示すように SEMA3A と、I344V の有無で有意差を認めなかった。二量体形成についても Blue Native assay でのダイマー形成の有無を見ると、I344V の有無で有意差を認めなかった。(図2)SEMA3A Tag SNP については、新たに突然死を起こすブルガダ症候群と関連する SNP(rs3801593)と心房細動と関連する SNP(rs17158533)が明らかになり今後検討を行う予定である。(図3,4)またブルガダ症候群と関連する遺伝子については Hey2 遺伝子がブルガダ症候群に関与し、無症候例で多いことを報告した。

図1

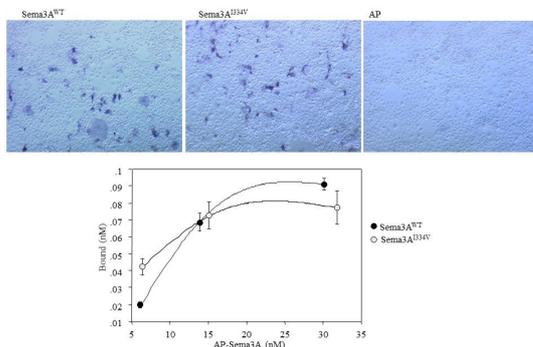


図2

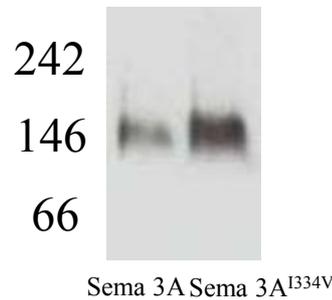


図3

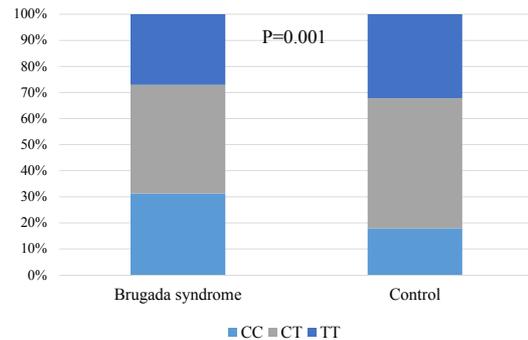
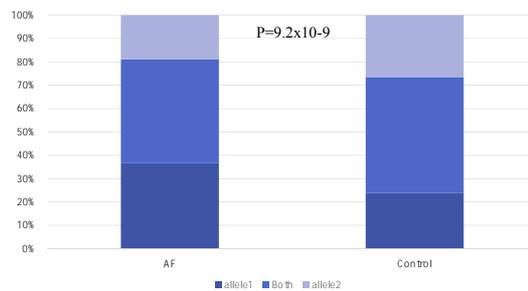


図4



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10件)

1. Yamagata K, Horie M, Nakano Y(14番目) et al. Genotype-Phenotype Correlation of *SCN5A* Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*. 2017 Jun 6;135(23):2255-2270. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027983 (査読あり)
2. Ishibashi K, Aiba T, Nakano Y, (24番目) et al. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart*. 2017 Mar 14. doi:

- 10.1136/heartjnl-2016-310617. (査読あり)
3. Sairaku A, Yoshida Y, Nakano Y, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with cardiac sarcoidosis. *Europace*. 2017 Jan 25. 19 (3) 824-830. doi: 10.1093/europace/euw223. (査読あり)
  4. Nakano Y, Ochi H, Kihara Y. et al. Genetic variations of aldehyde dehydrogenase 2 and alcohol dehydrogenase 1B are associated with the etiology of atrial fibrillation in Japanese. *J Biomed Sci*. 2016 Dec 7;23(1):89. (査読あり)
  5. Yagihara N, Watanabe H, Nakano Y. (17番目) et al. Variants in the SCN5A Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 13;5(9). doi: 10.1161/JAHA.116.003644 (査読あり)
  6. Kawazoe H, Nakano Y, Ochi H. et al. Risk Stratification of Ventricular Fibrillation in Brugada Syndrome Using Noninvasive Scoring Methods. *Heart Rhythm*. 2016 Jul 13. doi:10.1016/j.hrthm.2016.07.009. (査読あり)
  7. Nakano Y, Ochi H, Kihara Y. et al. Common Variant Near *HEY2* Has a Protective Effect on Ventricular Fibrillation Occurrence in Brugada Syndrome by Regulating the Repolarization Current. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Jan;9 (1). doi: 10.1161/CIRCEP.115.003436. (査読あり)
  8. Nakano Y and Shimizu W. Genetics of Long QT syndrome (Review). *Journal of Human Genetics*. 2015 Jan;61(1):51-5. doi:10.1038/jhg.2015.74 (査読あり)
  9. Uchimura-Makita Y, Nakano Y, Kihara Y. et al. Time-Domain T-Wave Alternans is Strongly Associated with a History of Ventricular Fibrillation in Patients with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014. Sep;25(9):1021-7. doi: 10.1111/jce.12441. (査読あり)
  10. Tokuyama T, Nakano Y, Kihara Y. et al. Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation. *J Cardiol*. 2014 Aug;64(2):133-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.12.001. (査読あり)
- [学会発表] (計 30 件)
1. Nakano Y, Kawazoe H, Ochi H, et al. Risk Stratification of Ventricular Fibrillation in Brugada Syndrome Using Logistic Models of Noninvasive Parameters. **American Heart Association 2016**. New Orleans, USA, 2016年11月14日
  2. Matsumura H, Nakano Y, Sairaku A, et al. A common SCN5A polymorphism H558R modifies clinical phenotype of Brugada syndrome by modulating DNA methylation of SCN5A promoters. **American Heart Association 2016**. New Orleans, USA, 2016年11月13日
  3. Hironobe N, Nakano Y, Tokuyama T, et al. A common genetic variant within SCN10A modulates DNA methylation of SCN5A Promoters. **American Heart Association 2016**. New Orleans, USA, 2016年11月13日
  4. Matsumura H, Nakano Y, Kihara Y. et al. SCN5A H558R Polymorphism Counteracts Effects of SCN5A Mutations by Decrease Risk Allele Expression Level. **The 88th Scientific Sessions of the American Heart Association 2015**. Orlando, USA, 2015年11月9日
  5. Nakano Y, Ochi H, Kihara Y. et al. Common Variant Near Hey2 as a

Protective Modifier of Ventricular  
Fibrillation in Brugada Syndrome by  
Modulating QTc Interval. **The 87th  
Scientific Sessions of the American  
Heart Association**

2014.Chicago,USA,2014年11月15日

6. Kawazoe H, Nakano Y, Kihara Y. et al.  
Risk Stratification of Ventricular  
Fibrillation in Brugada Syndrome Using  
Non-invasive Scoring Methods. **The 87th  
Scientific Sessions of the American  
Heart Association**

2014.Chicago,USA,2014年11月15日

7. Matsumura H, Nakano Y, Ochi H, et  
al.Negative Association of H558r  
Polymorphism and Ventricular Fibrillation  
in Patients With Brugada Syndrome. **The  
87th Scientific Sessions of the American  
Heart Association**

2014.Chicago,USA,2014年11月15日

〔図書〕(計0件)

〔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

6. 研究組織

(1)研究代表者

中野 由紀子 ( Nakano Yukiko )

広島大学・病院・講師

研究者番号：10397911

(2)研究分担者

越智 秀典 ( Ochi Hidenori )

広島大学・医歯薬保健学研究院・講師

研究者番号：10415119

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし