

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05290

研究課題名(和文) 東南アジアに多い若年性心臓突然死-その実態を調査する

研究課題名(英文) Sudden cardiac death of young prevalent in Southeast Asia - survey and investigation

研究代表者

藤田 眞幸 (Fujita, Masaki Q.)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：00211524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：健康な青壮年が夜間就寝中に突然死する原因不明の病態であるポックリ病症候群は、日本や東南アジアに多く、タイでは、Lai-Taiと呼ばれてきた。我々の現地での実態調査によって、タイ全土では、年間1200～1800人程度がLai-Taiで死亡していると推計された。Lai-Tai事例について、不整脈突然死をきたすBrugada症候群等に関するSC5NA遺伝子解析をしたところ、72%の事例で、何らかのアミノ酸置換を伴う変異がみられ、その中には、Lai-Taiにのみみられるものもあった。これらについては、今後機能解析を行う予定である。また、ミャンマーの訪問調査では、類似の病態があるとの情報を得た。

研究成果の概要(英文)：Pokkuri Death Syndrome (PDS) is a sudden unexpected nocturnal death of unknown cause in mostly young males that has been reported in Japan and other South-Asian countries. We have been investigating Lai-Tai, similar to PDS, in Thailand with our counterpart. And from our study, we estimated that there is approximately 1200 to 1800 Lai-Tai death cases in the whole country. Genetic analysis of SC5NA, responsible for Brugada syndrome and other sudden arrhythmic death was performed in Lai-Tai cases. There were more than one amino acid substitutions in 72% of the Lai-Tai cases, and some mutations seemed to be peculiar to Lai-Tai, which need to be analyzed functionally. We also found similar cases in Myanmar in our collaboration study.

研究分野：法医病理学 突然死 客観的法医学的診断

キーワード：ポックリ病 Lai-Tai 突然死 冠動脈攣縮 東南アジア 不整脈 Brugada症候群 脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

(1) 東南アジアにみられる若年性突然死

従来から、ポックリ病は、「健康な青壮年層の男性が夜間就寝中に突然発症して短時間で死亡する原因不明の病態」として知られてきた。多くは通院歴もなしに短時間で死亡するため、臨床的に研究される機会がほとんどなく、法医解剖例として死因の究明がなされてきたが、死因を特定することはできなかった。死亡状況から急性の心臓死の可能性が疑われていたが、呼吸障害や内分泌異常など、いろいろな原因が考えられてきた。本症候群の特徴としては、日本や東南アジア系男性(タイ・フィリピン・アジア系ハワイ住民)に多発する一方で、欧米人では報告がないことが指摘されてきている。

これまで、我々はタイにおいてLai-Taiと呼ばれてきた、ポックリ病と同様の突然死事例につき、その背景や解剖所見の実態調査を進めてきた。その結果、明らかな器質的疾患がなく、冠状動脈硬化も伴わない若年性突然死例を、タイの法医学者はLai-Taiと呼んでいることがわかった。Lai-Taiは、ポックリ病と同様に、「健康な青壮年層の男性が夜間就寝中に突然発症して短時間で死亡する原因不明の病態」であり、また、背景的にも、重労働の肉体労働者や炎天下で働く保安員などが半数を占めており、また、経済状態は、9割が、たいへん悪い状態であると推定された。これは、戦後のポックリ病の死亡者とよく似た集団と考えられるものである。

(2) ポックリ病の原因と脂質代謝

研究分担者の中嶋は武市らとともに、血漿中のレムナント(Remnant Lipoprotein-Triglyceride: RLP-TG)の分離定量法を確立し、多数の解剖例の検討から、健康な青壮年男性が暴飲暴食後に高レムナント血症(高RLP-TG血症)状態に陥り、ポックリ死している事実を突き止めた。さらに、レムナントには強烈的冠攣縮誘発作用のあることを明らかにした(*Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 24,918-922, 2004)。

このように、ポックリ病の中には、高レムナント血症による冠攣縮によって死亡するものがあることが示されたが、その後、ポックリ病の症例の約1/3に、この機構では説明できないものがあることがわかった(藤田、中嶋、武市ら、*Atherosclerosis* 194, 473-482, 2007)。そこで、このような「健康な青壮年層の男性が夜間就寝中に突然発症して短時間で死亡する病態」を「ポックリ病症候群」(Pokkuri Disease Syndrome)と呼ぶことを提唱した(藤田、武市、*医学のあゆみ* 217, 347-348, 2006)。

我々は、これまでLai-Tai事例においても、同様な脂質分析を試みてきたが、タイでは、おそらくは、高い環境温度による脂質の死後

変化(分解)のためと考えられるが、脂質分析は困難を呈していた。

(3) ポックリ病に關与するその他の因子

近年、Brugada症候群による心臓性突然死が、臨床医学の分野でも注目されてきているが、この疾患は心電図上、PR延長、右脚ブロック、ST上昇、陰性T波がみられ、突然の心室性不整脈死を来すものである。これらの一部では、SCN5A(心臓ナトリウムイオンチャンネルの構成タンパク遺伝子)の異常が明らかにされている。一方、タイにおけるPDSは、現地では、Lai-Taiと呼ばれているが、それらの事例の中に、Brugada症候群が含まれているという報告がみられる(*Sangwatanaroj, S, et al, J Med Assoc Thai* 85, Suppl 1, S54-61, 2002)。

我々は、日本国内の事例においては、ポックリ病のみにみられた、アミノ酸置換を伴う変異を5つ見出しているが、その機能については検討中である。また、Lai-Tai事例についても、タイ国側との長年の交渉が実を結び、遺伝子解析が許可されるに至り、解析を始めたところであった。

2. 研究の目的

本研究では、東南アジア地域でみられる、日本のポックリ病と同様の病態と考えられるLai-Taiにつき、実態調査をさらに進める。発症年齢や経過の詳細、解剖所見の分析を進め、さらに、Lai-Taiについて、脂質代謝異常、SCN5A遺伝子の異常について調べ、これまで我々が研究してきた日本でのポックリ病症候群との比較を行う。

国際比較研究によって、東南アジアで多発する遺伝的要因や、さらには誘因等が解明されれば、ポックリ病症候群発症のハイリスクグループの診断条件の解明につなげることができる。さらには、ライフスタイル・栄養指導・予防的医療処置(投薬・埋め込み型除細動装置等)などによる発症の予防が可能となることが大きく期待されるものである。

3. 研究の方法

(1) Lai-Taiの実態と国際比較

これまで既に構築してきた、タイ・チュラロンコン大学医学部法医学教室 N. Sirisup 准教授および P. Chutivongse 医師との共同研究体制で、これまで行ってきた実態調査をさらに進める。各症例につき、年齢、性別、人種、職業、経済状態、発見時の状況、既往歴、家族歴、死亡時刻、死後時間、死因、死亡時の活動、死亡場所、救急処置(輸液等を行っている症例を除くため)、身長、体重、BMI、心臓重量、左冠動脈本幹の周径、冠動脈硬化の程度、大動脈起始部周径、大動脈弓頂部の周径、大動脈硬化の程度、胸腺実質の残存度、胸腺重量、副腎重量、胃内容量、胃

内容物、飲酒の有無、アルコール濃度、薬物使用の有無、肝硬変、脂肪肝、他の特記すべき解剖所見、喫煙歴（事情聴取・歯のニコチン沈着の有無）、牛豚肉の食習慣、主食等について調べる。

(2) Lai-Taiにおける脂質分析と国際比較

Lai-Tai の事例数を増やすと同時に、死後時間の短いものに限定し、また、脂質の測定法の改善を行い、タイの事例について、レムナント(RLP-TG・RLP-C)、トリグリセライド(TG)、LDL コレステロール(LDL-C)、HDL コレステロール(HDL-C) を測定し、国際比較を行う。

(3) Lai-TaiにおけるSCN5A 遺伝子変異の解析

タイ国のLai-Tai 事例において、SCN5A のエクソン部分(28 エクソン)の解析を行い、これらの症例でみつかった変異とSCN5A の機能との関係を調べる。これについては、解析終了後、スペイン・ジローナ大学医学部 R. Brugada 教授と共同で解析する。Brugada 教授は全米を始め、欧米のSCN5A の変異のデータベースを作製中であり、我々の日本のデータ、東南アジアのデータとの国際比較を共同で行う。

(4) ポックリ病症候群診断のためのより有効な診断指標の検討

Lai-Tai事例につき、死後比較的安定であることが知られているCRP、また、アディポネクチンを測定し分析を行う。

* (1)~(4)のいずれにおいても、Lai-Tai 事例以外に、冠動脈疾患死亡事例、事故による急死事例(コントロール群)についても併せて調べ、比較検討を行う。

(5) タイ以外の東南アジア諸国の調査

他の東南アジア諸国との共同研究体制の構築を行い、他の国の実態調査を進める。

4. 研究成果

(1) Lai-Tai の実態と国際比較

実態調査をさらに進め、Lai-Tai に相当する、明らかな器質的疾患がなく、冠動脈硬化も伴わない若年性突然死例(A群)が93例、(中央値38歳)、冠動脈疾患死亡例(B群)が103例(同44歳)、事故による急死例(C群)が61例(コントロール例:同36歳)が得られた。A~C群のうち、男性の占める比率は、それぞれ、94%、98%、85%であった。また、A群の95%が就寝に死亡しており、重労働の肉体労働者や炎天下で働く保安員などが半数を占めており、また、経済状態は、95%が、たいへん悪い状態であるという前回の調査と同様の結果が得られた。

A群・B群・C群のBMIの中央値は、それぞれ23.2、24.8、22.3であった。一方、A群・B群の心臓重量中央値は、それぞれ330g、375g、315gであり、A群が、ほとんどが心肥大を伴わない点でも日本と同様の傾向がみられた。また、胃内容量についても、A群は150mlと、B・C群(100ml)にくらべて多い傾向にあった。発作前の暴飲暴食の有無との関連は明らかでないが、日本と同様の傾向がみられた。

以上のように、前回の調査と同様の結果であったが、今回の調査では、死亡現場の写真をすべて閲覧した。Lai-Tai 事例の多くがタイルの床にブランケットをしいただけのような寝床で死亡していた。また、いくつかのLai-Tai 死亡事例が発生した現場を視察することができたが、衛生状態が悪く、室温も頻繁に37℃を超えるような劣悪な環境である場合もあった。

また、Lai-Tai の頻度を知るため、タイ Chulalongkorn 大学の剖検記録を、Chutivongse 講師と数年にわたり調べたところ、年間、Lai-Tai は20~30例程度であることが明らかとなった(ただし、この中には、細かい情報が得られないものや、病院に搬送され輸液等を行って脂質解析には用いることができないものも含まれている)。同大学の担当地域の人口が約110万人であることから、単純に見積ると、タイ国全体で、毎年1200~1800人がLai-Tai で死亡していると推定された。

(2) Lai-Taiにおける脂質分析と国際比較

Lai-Tai事例につき、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、RLP-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリドを測定したが、日本での傾向と同様の傾向は明らかでなかった。もっとも、異常な低値を示す事例も多くみられ、環境温度が高い中での死後変化による影響を除外できず、事例数を増やし、死後時間が6時間程度と短いものに絞って検討するなど、さらに詳細に検討の予定である。

なお、これらにくわえて、ポックリ病の原因物質のひとつと考えられる、レムナントリポ蛋白(RLP)の生化学的性状の解析を進めることにより、脂質代謝の中心的役割を果たす酵素でRLPの生成に関与するリポ蛋白リパーゼ(LPL)が、循環血液中でレムナントリポ蛋白(RLP)と結合した代謝中間体、「RLP-LPL複合体」として存在していることを明らかにした。

(3) Lai-TaiにおけるSCN5A 遺伝子変異の解析

A群(Lai-Tai事例)64例につき、SCN5A 遺伝子のエクソン部分の塩基配列を決定したところ、72%の事例で何らかのアミノ酸置換を伴う変異がみられた(日本のポックリ病群では52%)。これらの変異がみられた箇所については、B群、C群においても、他に優先して塩基配列決

定を進めているが、B群、C群では全エクソン部分の塩基配列決定は進行中である。

タイおよび日本の双方の事例において、H558R、T1730N、S1737T、I1769Mなどのアミノ酸置換を有する事例がみつかったが、これらはA群に特異的というわけではなかった。このうち、H558Rについては、心房細動の発現やBurugada症候群での心室細動の抑制などとの関係が示唆されている(Chen Y, et al, Clin Pharmacol Ther 81, 35-41, 2007; Lizitte E, et al, J Cardiovasc Electrophysiol 20, 1137-1141, 2009)。

また、タイの事例でのみで検出された変異として、Y159C、R383G、K590Q、I768T、R1192Q、P1731L、K1885E、I1886V、V1950Cがみつかった。R1192Q、P1731Lは比較的頻度が高かったが、これらもA群特異的ではなかった。他はB群、C群について塩基配列決定を待つところであるが、頻度的には1~2例とごくわずかにみられたに過ぎなかった。このうち、R1192Qは、他のBrugada症候群に関する論文(Garcia-Molina, et al, Clin Genet 83, 530-538, 2013)でも報告されているが、他は未報告であり、いずれも機能は不詳である。

これら、我々が見出した未報告の変異については、今後、Brugada教授と共同で、機能を検討していく予定である。

(4) ポックリ病症候群診断のためのより有効な診断指標の検討

脂質分析による診断を検討してきたが、死後の安定性に疑問があり、死後比較的安定であることが既にわかっているCRPおよび、死後比較的安定であると考えられるADN(アディポネクチン)について測定した。

これらについては、優位な差は認められなかったが重要な点としては、Lai-Tai事例では、大部分でCRPの増加はみられなかったが、CRPが1以上のものが15%にみられた。これらCRP上昇例については、器質的疾患の有無について、さらに詳細な検討を行う予定である。

(5) タイ以外の東南アジア諸国の調査

タイ周辺諸国での実態調査として、マンマーのヤンゴン第1医科大学と共同研究体制を構築したが、同国でもLai-Taiと同様の事例を経験しているとの情報を得た。

上記のように、解析途上ではあるが、SCN5A遺伝子変異がエクソン解析では全くみられないLai-Tai事例が約30%にみられる点や、Lai-Taiに特異的にみられるSCN5Aが未だ明らかでなく、存在したとしても高頻度ではないことから、全ゲノム解析を進める必要性があるとの判断に至った。しかしながら、これについては、共同研究者であるChulalongkorn大学から、これまで解析許可がなかなかおり

なかったが、交渉を重ねた結果、倫理委員会からその許可を得るに至った。

また、Lai-Tai事例の発生現場の視察を行ったが、暑く、不衛生であり、水道設備等も不十分であるなどの劣悪な住環境での事例が多く、血液中のイオン(マグネシウム、亜鉛やその他のイオン)の解析を進めるべきであると考えたが、これについても、併せて許可を得ることができ、今後分析を進める予定となっている。

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)

K. Nakajima and A. Tanaka. Atherogenic ostprandial remnant lipoproteins; VLDL remnants as a causal factor for atherosclerosis. Clin Chim Acta (Invited) 478 (2018) 200-215.

DOI: 10.1016/j.cca.2017.12.039.

K. Nakajima, Y. Tokita, K. Sakamaki, Y. Shimomura, J. Kobayashi, K. Kamachi, A. Tanaka, K.L. Stanhope, P.J. Havel, T. Wang, T. Machida, M. Murakami. Triglyceride content in remnant lipoproteins is significantly increased after food intake and is associated with plasma lipoprotein lipase. Clin Chim Acta (査読有) 2017; 465: 45-52.

DOI: 10.1016/j.cca.2016.12.011.

T. Aoki, H. Sumino, K. Tsunekawa, O. Araki, T. Kimura, M. Nara, T. Ogiwara, K. Nakajima, M. Murakami. Relationship between carotid artery intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by homogenous assay in Japanese subjects. Clin Chim Acta (査読有) 442 110-114, 2015.

DOI: 10.1016/j.cca2015.01.010.

[学会発表](計1件)

中嶋 克行ほか: Proposal of a new definition of remnant lipoprotein in plasma. 第47回日本動脈硬化学会, 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 眞幸 (FUJITA, Masaki Q.)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号: 00211524

(2) 研究分担者

中嶋 克行 (NAKAJIMA, Katsuyuki)

女子栄養大学・栄養学研究所・客員教授

研究者番号: 10444051

大澤 資樹 (OSAWA, Motoki))
東海大学・医学部・教授
研究者番号：90213686

(3)連携研究者

岡島 史和 (OKAJIMA, Fumikazu)
青森大学・薬学部・教授
研究者番号：30142748

(4)研究協力者

村上正巳 (MURAKAMI, Masami)
群馬大学・医学部・教授

SIRISUP, Nantana
タイ・チュラロンコン大学・医学部・准教授

CHUTIVONGSE, Panuwat
タイ・チュラロンコン大学・医学部・講師
(チュラロンコン王記念病院・院長補佐)

ISLAM, Mohammed N.
マレーシア・国立マラ工科大学・医学部・教授

Myo Thaik Oo
ヤンゴン第一医科大学・医学部・教授

Min Thu
ヤンゴン第一医科大学・医学部・講師

BRUGADA, Ramon
スペイン・ジローナ大学心臓血管系疾患遺伝子研究所・教授