

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09150

研究課題名(和文) 遺伝性不整脈疾患における突然死リスクの新しい非侵襲的評価法の開発

研究課題名(英文) Novel Non-invasive risk stratification of sudden cardiac death in patients with inherited arrhythmias

研究代表者

相庭 武司 (AIBA, TAKESHI)

国立研究開発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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：右室流出路(RVOT)における伝導遅延がなぜ不整脈発生に強く関係するのは分かっていない。本研究では3-D高解像度の心臓モデルをコンピューター上で構築し、RVOTの不整脈発生器質としての役割について検討した。シミュレーションの結果、右室自由壁側の伝導遅延では不整脈は長続きしないが、RVOTの心外膜(Epi)側に伝導遅延が生じると、容易に興奮波は分裂しそれが新たな興奮波の素となり不整脈が維持されること、さらにRVOT-Epiと左心室Epi側との境界部分における構造的な特徴が不整脈の器質となることを証明した。本研究はBrugada症候群における不整脈発生リスクの層別化に応用が可能である。

研究成果の概要(英文)：Local conduction abnormalities at the right ventricular outflow tract epicardium (RVOT-Epi) are one of the potent arrhythmogenic substrates in many heart diseases. However, how much delay at RVOT-Epi develops ventricular arrhythmias (VAs) is not quantitatively investigated. We constructed a 3-D human ventricular model to investigate the role of conduction delay in the RVOT-Epi on initiation and maintenance of the VAs. No VAs occurred in the mild to moderate conduction delay of 2.3cm in the RVOT-Epi, but in the severe delay, propagation of the wave front was broken up into the multiple wavelets in the RVOT-Epi, thus, maintained the VAs. The VAs inducibility is much easier in the larger delayed size (3.0cm). In contrast, these findings could not be reproduced in the delayed conduction set at RV free wall (RVFW). These findings suggest that the structural vulnerability for VAs in RVOT-Epi as an arrhythmic risk of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy or Brugada syndrome.

研究分野：循環器内科

キーワード：不整脈 電気生理学 シミュレーション 右室流出路 伝導

1. 研究開始当初の背景

Brugada 症候群などの突然死症候群は必ずしも単一の遺伝子異常のみよって心室細動 (VF) が発生するわけではなく、複数の遺伝子 (多型) や環境要因 (2 次的要因) が重なって初めて VF の発生リスクが高くなる。遺伝性不整脈疾患は器質的な異常はないと思われていたが、実際に心外膜側の電位をカテーテルで検査すると広範囲に低電位領域が記録され、これをカテーテルアブレーションで焼灼することで Brugada 波形が消失することから、本症候群における右室流出路の解剖学的役割は非常に重要である。

このような形態的、電気生理学的な情報を 3 次元仮想心臓にインプットして、バーチャル EPS を行うことで VT/VF の誘発をシミュレーションで行うことが可能になれば、今後は他の疾患においても同様に非侵襲的な方法で致死性不整脈の発生確率を評価できると思われる。

2. 研究の目的

遺伝性不整脈における伝導障害と SCN 5 A の異常と表現型の関係を詳細に検討し、Brugada 症候群とそれにオーバーラップする遺伝性不整脈疾患の重症度、予後の予測、さらに有効な治療法の発見につなげることを 3 次元バーチャル心臓を用いて伝導障害の程度と VF 発生リスクを非侵襲的に予測することができないか？ 検証することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子検査 (SCN5A) および病態、予後との関係について検証する
Brugada 症候群と診断される患者およびその家族から、末梢血液 20 ml を採血し、ゲノム DNA を抽出する。心筋イオンチャネル機能および細胞膜蛋白に関係する候補遺伝子 SCN5A の変異を検索する。これまでは Sanger 法により SCN5A が陰性であった場合次世代シーケンサーを用いて既存の遺伝子について網羅的に解析を行う。

(2) SCN 5 A 遺伝子異常の機能解析、(H25 年度以降) 数理モデルによる活動電位波形の再現
独自に開発した 3 次元心臓シミュレーションモデルに反映させ、バーチャル電気生理学的検査を行い VF 誘発をする。実際の心臓形状に近づくため患者の MRI から 3 次元心臓形状を取り出す。最後に実際の電気生理学的検査 (侵襲的検査) による異常電位の範囲と程度との比較を行い、VF 誘発の再現性についても検証する。

4. 研究成果

1) SCN5A 遺伝子と Brugada 症候群予後との関係

Brugada 症候群 415 例中、60 例 (14%) に SCN5A 変異を認め、355 症例 (86%) には SCN5A 変異を認めなかった。平均追跡期間 72 ヶ月間に SCN5A 変異を有する群では 13 例 (22%)、SCN5A を有しない群では 49 例 (14%) で致死性不整脈イベントを認めた。log-rank 法により両群の生存曲線を比較したところ、SCN5A 変異を有する症例で有意に致死性不整脈イベントを多く認めた (図 1)¹⁾。

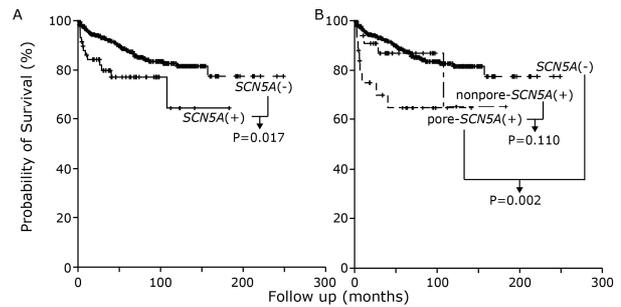


図 1 全症例における生存曲線 A) SCN5A(+) と SCN5A(-) を比較した図。B) 特に SCN5A(+) において pore 領域の変異の有無で更に検討した。

2) 数理モデルによるバーチャル心臓電気生理検査と VF 発生予測：右室流出路 (RVOT) 対右室自由壁 (RVFW) の違いについて²⁾

右室流出路 (RVOT) の心外膜側の不整脈基質を定量的に評価するため 3 次元ヒト心臓モデルを用いて、ギャップ結合のコンダクタンス (G_j) を調節 (G_j 15%、 G_j 5%)、あるいはその面積 (2.3cm または 3.0cm) を変更することで不整脈発生の有無を比較した (図 2)。

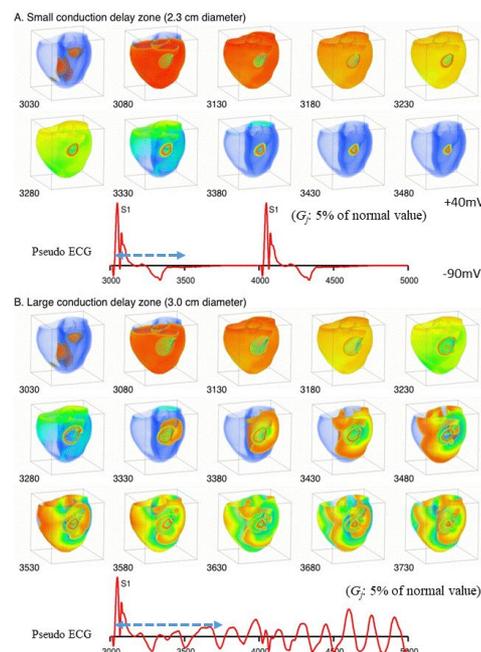


図2 3D ヒト心臓シミュレーションによる右室流出路の伝導障害と不整脈発生過程。伝導障害が小さい(2.3cm)ときはVFは誘発されず一定(3.0cm)以上になると誘発された。

結果: G_j=5%にするとRVOTでは容易に不整脈が誘発されたが、RVFWでは誘発されなかった。さらにRVOTにおける伝導障害の面積を3.0cmにすると2.3cmよりも容易に誘発されることが判明した(表)。

表 3D 仮想心臓モデルによる電気生理学的評価: 伝導障害の部位、サイズ、程度毎の心室細動誘発有無

Area	Size	G _j	BCL							
			1000	600	500	400	325	300	275	250
RVOT	2.3cm	≥15%	-	-	-	-	-	-	-	-
		10%	-	-	-	-	-	-	-	-
		5%	-	-	+	+	+	+	+	-
	3.0cm	≥15%	-	-	-	-	-	-	-	-
		10%	-	-	-	-	-	+	-	-
		5%	+	+	+	+	+	+	+	n/a
RVFW	3.0cm	10%	-	-	-	-	-	-	-	-
		5%	-	-	-	-	-	-	-	-

+ : VF 誘発あり - : VF 誘発なし BCL : プログラム刺激の基本刺激周期

さらにRVOTにおける伝導障害によってプログラム刺激で誘発されたVFを心室の断面で観察すると、VF中の位相特異点は伝導障害部位そのものよりも、RVOTの心外膜側と左室心外膜の接点に収束しており(図2: 矢印)、Spiral reentryのRotorが同部位に固定されやすいことがVF維持に関係している可能性が推測された(図3)。

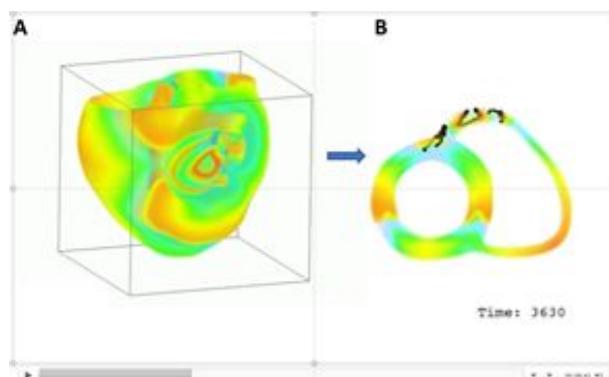


図3: 仮想心臓モデルで誘発された右室流出路起源の心室細動。位相特異点(黒)は右室と左室流出路の境界に収束している

以上からSCN5A遺伝子変異に基づく伝導障害と、特にRVOTにおける構造的な不整脈基質によってBrugada症候群ではVFが誘発されやすいことが推定され、今後の非侵襲的なVF発生予測に応用が可能である。

<引用文献>

1) Yamagata K, Horie M, **Aiba T**, 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 Mar 24. pii: CIRCULATIONAHA.117.027983.
 2) Inada S; **Aiba T**; Haraguchi R; Ashihara T; Kusano K; Shimizu W; Ikeda T; Nakazawa K In-silico evaluation of arrhythmic substrate of right ventricular outflow tract epicardium. *J Cardiovasc Electrophysiol* (投稿中)

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 5 件)

1) Yamagata K, Horie M, **Aiba T**, 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 Mar 24. pii: CIRCULATIONAHA.117.027983.
 2) Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, **Aiba T**, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K. Differences in the onset mode of ventricular tachyarrhythmia between patients with J wave in anterior leads and those with J wave in inferolateral leads. *Heart Rhythm*. 2016 Nov 23. pii: S1547-5271(16)31074-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.11.027.
 3) **Aiba T**, Takahashi A. QT interval determinant: Mutations, Rare variants, or Single-nucleotide Polymorphisms? *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001945. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.117.001945.
 4) Nishiuchi S, Makiyama T, **Aiba T**, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani F, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-1 based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 (in press)
 5) Wada Y, Ohno S, **Aiba T**, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 2017 (in press).

[学会発表](計 3 件)

1) **Aiba T**, Kusano K, Miyamoto Y, Shimizu W: Overall Clinical and Genetic Backgrounds

of Ventricular Fibrillation or Cardiac Arrest in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. 第 81 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 金沢, 2017

2) Nishiuchi S, Aiba T, Makiyama T, Nakajima K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T, Gene-based risk stratification for cardiac disorders in *LMNA* mutation carriers in Japan, AHA, 2017

3) Inada S, Aiba T, Haraguchi R, Ashihara T, Kusano K, Shimizu W, Ikeda T, Nakazawa K Arrhythmogenicity of right ventricular outflow tract epicardium -A simulation study- ICE 2018

〔図書〕(計 1 件)

島本恵子, 相庭武司 QT 延長症候群～診断から治療まで最新の知見～ 臨床麻酔;41:433-444. 2017

〔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

<http://www.ncvc.go.jp/hospital/section/cvm/arrhythmia/d3.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相庭 武司 (AIBA, Takeshi)

国立研究開発法人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

稲田 慎 (INADA, Shin)

姫路獨協大学・医療保健学部・准教授

研究者番号: 50349792

松浦 博 (MATSUURA, Hiroshi)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号: 60238962