

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09494

研究課題名(和文) 薬剤性突然死症候群の遺伝的要因の解明と管理指針への応用

研究課題名(英文) The risk stratification of drug-induced long QT syndrome upon the underlying genetics

研究代表者

伊藤 英樹 (Itoh, Hideki)

広島大学・病院(医)・教授

研究者番号：30402738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：先天性QT延長症候群の主要な5つの責任遺伝子(KCNQ1:LQT1, KCNH2:LTQ2, SCN5A:LQT3, KCNE1:LQT5, KCNE2:LQT6)に変異を認めなかった31症例の薬剤性QT延長症候群に対して、遺伝子変異の同定頻度が少ない責任遺伝子や薬剤代謝に関与するCYP関連遺伝子等、計34の候補遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。CALM1-3にエクソン内の変異を認めず、病原性の証拠が希薄であることが報告されているSNTA1とCAV3においても、正常コホートに同定されていないvariantは認めなかった。対象患者に同定頻度の高いCYP関連多型は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤性QT延長症候群の遺伝的背景に、5つの責任遺伝子(KCNQ1:LQT1, KCNH2:LTQ2, SCN5A:LQT3, KCNE1:LQT5, KCNE2:LQT6)以外のminor geneはcontributionが小さいことが明らかになった。薬剤性QT延長症候群の予防・管理においては、保険診療として実施しうるLQT1-3の3つのサブタイプの有無とQT間隔、性別・年齢等を加味した、risk stratificationの構築が実用的であることが示された。

研究成果の概要(英文)：This study revealed that patients with drug-induced QT prolongation and/or fatal arrhythmias failed to carry a mutation in minor candidate genes corresponding to congenital long QT syndrome. The frequency of polymorphisms in CYP genes were similar between drug-induced long QT syndrome and normal control cohorts. We are able to establish the risk stratification based on the underlying genetics including LQT1-LQT3, QT interval at baseline, gender and age upon this study.

研究分野：循環器内科

キーワード：個別化医療 突然死 薬剤 遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬剤起因性の致死性不整脈の病態解明は医療現場のみならず、創薬においても解決策が必須な課題である。なぜなら、1剤の医薬品開発には10年以上の期間と膨大な開発費用が必要とされ、副作用による薬剤の販売中止は膨大な費用の損失の原因となるからである。現在の医薬品開発における副作用の評価は *in silico* などの方法を利用した簡略化、迅速化の方向に向かっているが、たとえ創薬の段階で安全性の担保された薬剤であっても、致死性不整脈の誘引になることが現実である。なぜなら、それは薬剤を受け取る側、つまり患者側にその要因が存在するためであり、この最も大きな要因が遺伝的要因である。

我々は国内8施設とフランス(Guicheney教授)、イタリア(Schwartz教授)の3ヶ国による国際共同研究によって、QT延長症候群の原因遺伝子のうち主要な5つを検索した結果、約3割が遺伝子変異を有していることを欧州心臓学会誌(Eur Heart J 2016; 37: 1456-64)に報告した。人種間によって同定率に差は認めないものの、若年発症、有症候者、もともとのQT延長といった臨床情報をそれぞれ1点としてスコアリング化すると、高得点、つまり無投薬時の臨床所見が明らかほど変異保有率は高率であった。しかし、裏を返せばスコアの低い、臨床所見の軽微な症例の遺伝的背景は未だ明らかにされていない。我々は *KCNE1* の遺伝子多型である D85N が QT 延長症候群の原因となることを報告しているが(J Am Coll Cardiol 2009; 54: 812-9)、このような機能変化を有する遺伝子多型や変異同定率の低い責任遺伝子の検索を実施し、遺伝的バックグラウンドの全容解明、そして遺伝的背景をもとにしたテーラーメイド医療が必要とされる。

2. 研究の目的

創薬の段階でガイドラインに則って厳重に副作用の確認をされた薬剤でさえ、時に致死的不整脈の原因となることを経験する。我々は20年来に渡ってこのような症例の臨床データと遺伝子検体を集積し解析することで、一部の患者は潜在的に心筋イオンチャネル関連の遺伝的背景を有することを報告してきた(JACC 2009, Circulation: Arrhythmia and electrophysiology 2009, Eur Heart J 2016)。本研究はこれまで明らかにしてきた遺伝子情報にさらに新規の遺伝子群を調査した結果を加味し、患者に潜在する遺伝的背景を網羅的に明らかにした後に、臨床的に修飾因子が発症にどのようにかわるかを明らかにする。本研究結果から、潜在性突然死症候群の遺伝的要因と臨床背景のかかわりを明らかにし、薬剤起因性の突然死の予防管理に貢献しうると考えられる。

3. 研究の方法

対象は先天性QT延長症候群の主要な5つの責任遺伝子(*KCNQ1:LQT1*, *KCNH2:LTQ2*, *SCN5A:LQT3*, *KCNE1:LQT5*, *KCNE2:LQT6*)に変異を認めなかった31症例の薬剤性QT延長症候群である。検索する遺伝子は、これまでに報告されているminor genesを含めたQT延長症候群の16の責任遺伝子やその他イオンチャネル関与遺伝子、そして薬剤代謝に関与するCYP関連遺伝子を含めた計34の遺伝子とする(*ACN9*, *AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *CAV3*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNE4*, *KCNE5*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNQ1*, *RYR2*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B*, *SCN5A*,

SNTA1)。 遺伝子検査は次世代シーケンサー (HiSeq, illumine, USA) を用いたtarget sequence法で実施する。

薬剤投与後に致死性不整脈を認めた症例のうち、我々はすでに3割の症例に先天性QT延長症候群の主要な遺伝子に変異(Eur Heart J 2016)もしくは疾患関連多型(J Am Coll Cardiol 2009)を報告している。本研究でまず検討することは、 遺伝的背景の判明していない7割の症例を対象に、minor genes や薬剤代謝に関与するCYP酵素の遺伝子を検索する。認めた変異は病原性を確認し、必要ならば機能解析を行い、疾患関連変異かどうか判断する。 次に過去に報告した症例を含め、遺伝的背景をもとにして発症に関与する臨床的な修飾因子との関係を調査し、背景遺伝子に応じたリスク回避のためのスコアリングを作成する。

4 . 研究成果

同定されたアミノ酸の変化を伴うnonsynonymousなvariantsは、日本人ゲノム多様性統合データベース(TogoVar)あるいはgenome aggregation database (GnomAD)と比較検討した。QT延長症候群の責任遺伝子に関する多施設国際共同研究では,CALM遺伝子の病原性に関するエビデンスを報告しているが、今回のコホートにはCALM1-3にエクソン内の変異を認めなかった。また、病原性の証拠が希薄であることが報告されているSNTA1とCAV3においても、正常コホートに同定されていないvariantは認めなかった。QT延長症候群の責任遺伝子に関する多施設国際共同研究ではAKAP9, ANK2, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SCN4B, SNTA1の責任遺伝子としての位置づけはさらに検証が必要とされており、今回我々のコホートで見いだされた既知のvariantsにおいても、薬剤性QT延長症候群の病原性を説明しうるものか慎重な検証が必要であると考えられた。CYP関連の遺伝子多型に関して、TogoVarもしくはGnomADの正常コホートにおけるアレル頻度と比較し、薬剤性QT延長症候群で同定頻度の高い多型は認められなかった。

薬剤性QT延長症候群の遺伝的背景に、5つの責任遺伝子(KCNQ1:LQT1, KCNH2:LTQ2, SCN5A:LQT3, KCNE1:LQT5, KCNE2:LQT6)以外のminor geneはcontributionが小さいことが明らかになった。薬剤性QT延長症候群の予防・管理においては、保険診療として実施しうるLQT1-3の3つのサブタイプの有無とQT間隔、性別・年齢等を加味した、risk stratificationの構築が実用的であることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Lahrouchi Najim, Tadros Rafik, Crotti Lia, Mizusawa Yuka, Itoh Hideki, Bezzina Connie R, et al. (研究代表者は106人中74番目)	4. 巻 -
2. 論文標題 Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 McNally Elizabeth M., Mann Douglas L., Pinto Yigal, Bhakta Deepak, Tomaselli Gordon, Nazarian Saman, Groh William J., Tamura Takuhisa, Duboc Denis, Itoh Hideki, Hellerstein Leah, Mammen Pradeep P. A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e014006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.014006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ueshima Satoshi, Hira Daiki, Tomitsuka Chiho, Nomura Miki, Kimura Yuuma, Yamane Takuya, Tabuchi Yohei, Ozawa Tomoya, Itoh Hideki, Horie Minoru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya	4. 巻 21
2. 論文標題 Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban Linking Its Plasma Concentration to Intrinsic Activated Coagulation Factor X Activity in Japanese Patients with Atrial Fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The AAPS Journal	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1208/s12248-019-0353-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Wataru, Makimoto Hisaki, Yamagata Kenichiro, Itoh Hideki, Aiba T, et al (研究代表者は38人中17番目)	4. 巻 4
2. 論文標題 Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Cardiology	6. 最初と最後の頁 246 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamacardio.2018.4925	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueshima Satoshi, Hira Daiki, Kimura Yuuma, Fujii Ryo, Tomitsuka Chiho, Yamane Takuya, Tabuchi Yohei, Ozawa Tomoya, Itoh Hideki, Ohno Seiko, Horie Minoru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya	4. 巻 84
2. 論文標題 Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1301 ~ 1312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/bcp.13561	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagi Noriaki, Itoh Hideki, Hisamatsu Takashi, Tomita Yukinori, Kimura Hiromi, Fujii Yusuke, Makiyama Takeru, Horie Minoru, Ohno Seiko	4. 巻 72
2. 論文標題 A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.12.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyata Kazuaki, Ohno Seiko, Itoh Hideki, Horie Minoru	4. 巻 57
2. 論文標題 Bradycardia Is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9843-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukumoto Daisuke, Ding Wei-Guang, Wada Yuko, Fujii Yusuke, Ichikawa Mari, Takayama Koichiro, Fukuyama Megumi, Kato Koichi, Itoh Hideki, Makiyama Takeru, Omatsu-Kanbe Mariko, Matsuura Hiroshi, Horie Minoru, Ohno Seiko	4. 巻 71
2. 論文標題 Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 401 ~ 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.10.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤英樹	4. 巻 39
2. 論文標題 後天性QT延長症候群の遺伝的背景	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 心電図	6. 最初と最後の頁 5~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Yusuke, Matsumoto Yuichi, Hayashi Kenshi, Ding Wei-Guang, Tomita Yukinori, Fukumoto Daisuke, Wada Yuko, Ichikawa Mari, Sonoda Keiko, Ozawa Junichi, Makiyama Takeru, Ohno Seiko, Yamagishi Masakazu, Matsuura Hiroshi, Horie Minoru, Itoh Hideki	4. 巻 70
2. 論文標題 Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano?Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 74~79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2016.09.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishibashi Kohei, Aiba Takeshi, Itoh Hideki, Kusano K, et al. (研究代表者は37人中12番目)	4. 巻 103
2. 論文標題 Arrhythmia risk and -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart	6. 最初と最後の頁 1374~1379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2016-310617	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueshima Satoshi, Hira Daiki, Fujii Ryo, Kimura Yuuma, Tomitsuka Chiho, Yamane Takuya, Tabuchi Yohei, Ozawa Tomoya, Itoh Hideki, Horie Minoru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya	4. 巻 27
2. 論文標題 Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharmacogenet Genomics	6. 最初と最後の頁 329~336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FPC.0000000000000294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Turker Isik, Ai Tomohiko, Itoh Hideki, Horie Minoru	4. 巻 176
2. 論文標題 Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 48 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2017.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wu Jie, Mizusawa Yuka, Ohno Seiko, Ding Wei-Guang, Higaki Takashi, Wang Qi, Kohjitani Hirohiko, Makiyama Takeru, Itoh Hideki, Toyoda Futoshi, James Andrew F., Hancox Jules C., Matsuura Hiroshi, Horie Minoru	4. 巻 8
2. 論文標題 A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21442-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh Hideki	4. 巻 56
2. 論文標題 Drug-induced Brugada-type Electrocardiogram: A Cause of Sudden Death in Patients with Schizophrenia?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2969 ~ 2970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9087-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aonuma Kazutaka, Itoh Hideki(協力員), et al	4. 巻 -
2. 論文標題 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン2017年改訂版	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ono Katsushige, Iwasaki Yuki, Shimizu W, Itoh Hideki(協力員), et al	4. 巻 -
2. 論文標題 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン (日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1~154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 伊藤英樹、呉林なごみ、大野聖子、藤居祐介、加藤浩一、福山恵、高山幸一郎、渡邊昌也、安斉俊久、堀江稔
2. 発表標題 Excessive Ca ²⁺ release from ryanodine receptors underlying a RyR2 mutation associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aiba T, Cha PC, Takahashi A, Ohno S, Kamakura T, Ishikawa T, Ishibashi-Ueda H, Shiba-Harada M, Minamino N, Hayashi K, Yagihara N, Nakano Y, Itoh H, Miyamoto Y, Tanaka T, Makita N, Horie M, Shimizu W, Kusano K, Yasuda S.
2. 発表標題 Genetic background in patients with idiopathic ventricular fibrillation: known gene screening from whole exome analysis data
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水渉、山形研一郎、野田崇、草野研吾、宮崎文、牧山武、伊藤英樹、大野聖子、渡部裕、林研至、森田宏、吉永正夫、福田恵一、宮本恵宏、鎌倉史郎、田中敏博、住友直方、萩原誠久、蒔田直昌、堀江稔、相庭武司
2. 発表標題 Genetic and clinical aspects of congenital long-QT syndrome: results from the Japanese multicenter registry
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福山恵、大野聖子、小澤淳一、高山幸一郎、加藤浩一、伊藤英樹、青木寿明、牧山武、堀江稔
2. 発表標題 Usefulness of genetic screening for long QT syndrome in the school-based electrocardiographic screening programs
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富岡 大資, 小澤 友哉, 大野 聖子, 伊藤 英樹, 芦原 貴司, 山本 孝, 堀江 稔
2. 発表標題 意識消失発作を主訴とした成人型筋緊張性ジストロフィーの1例
3. 学会等名 滋賀医学
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山根拓也, 上島智, 平大樹, 木村悠馬, 藤井亮, 富塚知歩, 田淵陽平, 伊藤英樹, 大野聖子, 小澤友哉, 堀江稔, 寺田智祐, 桂敏也
2. 発表標題 心房細動患者におけるアピキサバンの母集団薬物動態解析
3. 学会等名 医療薬学フォーラム講演
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Itoh H, Shimizu W, et al.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 -
3. 書名 Management of Cardiac Arrhythmias, 3rd ed.	

1. 著者名 Hideki Itoh, Tamura T, et al.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 214
3. 書名 Myotonic dystrophy	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大野 聖子 (Ohno Seiko) (20610025)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404)	
研究分担者	松浦 博 (Matsuura Hiroshi) (60238962)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	
研究分担者	堀江 稔 (Horie Minoru) (90183938)	滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特任教授 (14202)	