

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17520

研究課題名(和文)先天性QT延長症候群の遺伝子変異に基づく病態評価と治療法の確立

研究課題名(英文)LQTS

研究代表者

八木 典章(Yagi, Noriaki)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：20720105

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：一見健康な子供や若年者が不整脈のために突然死する先天性QT延長症候群について、採血からDNAを抽出して、遺伝子検査をすることが診断の手順として知られている。この研究は、見つかった遺伝子変異の部位や種類を見ただけで、患者さんの病状や、将来の不整脈のリスク、重症度などが予め予測できないかという観点で行われた。我々の研究室ではすでに1500家系のQT延長症候群のデータベースを持っており、データの欠損確認と再調査を行って。また、2021年度にはさらに200名以上のQT延長疑いの症例が登録された。ここから臨床像と見つかった変異の部位・種類に分けて解析を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性QT延長症候群は、患者の7割が原因となる遺伝子の種類で1型、2型、3型の三つに大別され、それぞれで、運動制限や内服など治療法が違ふ。この研究では、そこからさらに踏み込んで、同じ1型、同じ2型であっても、遺伝子変異の部位によって患者の多様な重症度を予測できないか、という発想で実施されている。現在見つかった変異の部位と詳細な臨床像の解析を進めている最中であるが、常にデータベースの拡充は継続しており、本邦で最大のQT延長症候群の遺伝情報と臨床情報をストックしている。今後より具体的な指針をガイドラインなどに還元していくことができるように引き続き解析を実施していく状況である。

研究成果の概要(英文)：Long QT syndrome (LQTS) causes sudden arrhythmic deaths in apparently healthy children and young adults. Our project aims to predict patient's prognosis by the location of their genetic variants. We already have 1,500 families diagnosed as having LQTS. During the research period, we first checked the data accuracy and completed lacked information. Next, we newly assigned over 200 LQTS suspicious families in 2021. Genetic screening by using Next Generation Sequencer was already done. Now we are preparing the analysis that will relates these identified variants' locations and the patients' clinical phenotypes.

研究分野：循環器内科

キーワード：LQTS 先天性 遺伝子変異 遺伝子解析

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 ( 共通 )

## 1 . 研究開始当初の背景

先天性QT延長症候群 ( LQTS ) は心電図上のQT延長を特徴とし、心室不整脈および若年性突然死の原因となる遺伝性疾患である。LQTSの原因として、イオンチャネルおよび関連タンパクをコードする遺伝子を中心に、これまでに16個の遺伝子が報告されている。LQTS患者の約70%に原因遺伝子変異が同定され、その約90%の患者はLQT1-3の原因遺伝子であるKCNQ1, KCNH2, SCN5Aのいずれかに変異が同定される ( Mizusawa Y, et al.: Circ J, 2014)。我々の研究室では1997年からLQTSを中心とした家族性不整脈症候群の遺伝子解析及び臨床像との比較を行ってきており、主にLQT1-3について表現型と遺伝型との比較を行ってきた ( Shimizu W, et al. J Am Coll Cardiol, 2004, Nagaoka I, et al. Circ J, 2008, Sakaguchi T, et al. JCE, 2008, Itoh H, et al. Heart Rhythm, 2010)。また欧米からも同様の報告が行われている ( Mazzanti A, et al. J Am Coll Cardiol, 2018) 。さらに遺伝型の中でも変異部位による表現型の差が報告されており ( Barsheshet A, et al. Circulation, 2012)、LQT1-3については原因遺伝子変異を同定することで、重症度を評価し、治療方針を決めることが可能になってきている。ところが欧米から報告されている変異は日本人に同定される変異とは異なっていることが多く、これらに基づいて本邦のLQTS患者の重症度を評価することは困難である。

私はLQT1の原因遺伝子であるKCNQ1について、日本人で頻度が高い6変異の重症度を評価した ( Yagi N, et al. J Cardiol, 2018)。その結果、欧米からの報告では重症度が高いとされている細胞内領域 ( C-loop ) に位置する変異保持者であっても軽症の場合があり、一方軽症とされている膜貫通領域 ( TM ) に位置する変異保持者でも突然死を来す家系があった。つまり変異部位のみでは重症度を評価することができず、変異そのも

の重症度が重要であることが明らかになった。しかしこの研究では、LQT1のS4-5

linker (C-loop) とS5 (TM) に位置する変異のみ解析を行っており、他の大多数の

LQTS関連の遺伝子変異については、その正確な表現型を評価できておらず、今後の課題である。

## 2. 研究の目的

日本人に多いLQTS関連遺伝変異について、変異保持者の表現型（臨床像）を明らかにし、遺伝子変異毎の重症度評価を行うこと。

## 3. 研究の方法

- ・ LQTS 患者データベースの構築・新規患者追加登録
- ・ LQ1-3 の変異キャリアの臨床像と、変異部位の関連を解析する。
- ・ 同定された変異イオンチャネルの機能が未評価であった場合、機能解析を行う。

## 4. 研究成果

本研究ではまず、既存の1500家系のLQTSについて、データの欠損を確認し、可能な症例については再調査を行い、データベースの補完を行った。その間に新規登録症例も増加し続け、2021年だけでも新たに268名のQT延長疑いの症例が登録され、KCNQ1変異を44名、KCNH2変異を21名にそれぞれ同定した。これら新規症例についてもデータベースへの登録が完了している。

変異の部位と臨床像の関連付けについては、まず我々のグループが報告したKCNQ1変異に関する論文(Yagi N, et al. J Cardiol, 2018)に沿って、今回も同定された変異の局在を大まかにポア領域、C末端、それ以外の部位へとカテゴリ分けした。KCNH2変異についても基本的に上記のカテゴリ分けに即して変異を分類した。なお、KCNH2に関しては、ミスセンス変異の多くが正常アレルからの産物の膜発現に干渉してドミナントネガティブ効果を発揮する。これはカリウムチャネルが4量体を形成して膜へ発現するためであるが、これに着眼して、QT延長2型の変異分類に関しては変異部位だけでなく、ミスセンス変異とTruncation変異の二種類に大きく分けてのカテゴリ分けも追加して解析することとした。

QT延長症候群3型の原因遺伝子SCN5Aについては、チャネル不活性化の障害がLate Na電流の増加につながりQT延長を来すため、チャネル不活性化関連の代表的部位であるInactivation gateの変異と、C末端の二種類のカテゴリ分けを実施した。しかし、SCN5Aの変異を保持する症例の全体数が少ないため、カテゴリ分けすることにより各カテゴリの症例の数がかなり減ってしまい、これについては別個の研究Projectとして、本研究に組み入れるのを断念し、症例が増加するのを待つこととした。

同定されたチャネルの変異について、9割以上の変異の機能変化はすでに解析済みであったため、既報の論文を参考にその機能変化と変異局在部位と関連づけて解析することとした。ごくわずかに、機能解析がなされていない完全にde novoの変異が同定されており、これらに関し

では現在Kチャンネル機能解析を実施すべく培養細胞への強制発現系を準備している。機能変化に変異局在部位と矛盾するような結果が出ない限りは、上述の変異局在部位のグループ分けに準じてこれらの変異を持つ患者の臨床像も解析していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sawayama Yuichi, Yamamoto Takashi, Tomita Yukinori, Asada Kohei, Yagi Noriaki, Fukuyama Megumi, Miyamoto Akashi, Sakai Hiroshi, Ozawa Tomoya, Isono Tetsuichiro, Hira Daiki, Terada Tomohiro, Horie Minoru, Nakagawa Yoshihisa	4. 巻 84
2. 論文標題 Comparison Between Clopidogrel and Prasugrel Associated With <i>CYP2C19</i> Genotypes in Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention in a Japanese Population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1575 ~ 1581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0254	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 Kaneko Y, Yagi N, Suzuki T, Nakagawa Y.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Syncope with Left Atrial Floating Thrombus During Anticoagulation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine.	6. 最初と最後の頁 in press
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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷口健太郎・八木典章・酒井 宏・中川義久 木下 武 奥村法昭.
2. 発表標題 高安動脈炎による左冠動脈入口部狭窄に対して冠動脈バイパス術が著効した40歳男性の1例.
3. 学会等名 第130回日本循環器学会近畿地方会WEB開催
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤山裕一 浅田紘平, 八木典章, 福山 恵, 宮本 証, 酒井 宏, 山本 孝, 中川義久.
2. 発表標題 A case of successful recanalization of thrombotic occlusion of the external iliac artery.
3. 学会等名 CCT2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅田紘平, 澤山裕一, 八木典章, 福山 恵, 宮本 証, 酒井 宏, 山本 孝, 中川義久.
2. 発表標題 DCB versus DES in STEMI.
3. 学会等名 PAC19
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

滋賀医科大学循環器内科 <a href="http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/">http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/</a> <a href="http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/research/">http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/research/</a>
---

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------