

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791031

研究課題名(和文) 小児QT延長症候群の病態解明

研究課題名(英文) Determination of the cause of Long QT Syndrome in children

研究代表者

小田切 徹州 (OTAGIRI TESSHU)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：30400550

研究成果の概要(和文):

QT 延長症候群 5 家系を対象とし、遺伝性不整脈である QT 延長症候群の主要原因遺伝子について解析した。遺伝子検索の結果、LQT1 が 3 家系、LQT2 が 2 家系に認められた。本症候群の診断に遺伝子解析は大変有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文):

We carried out genetic analysis of Long-QT Syndrome(LQT), an inherited cardiac arrhythmia, in five unrelated LQT families. DNA sequence analyses revealed *KCNQ1* mutations(LQT1) in three families and *KCNH2* mutations(LQT2) in two families. Genetic analysis may provide a useful tool for diagnosis and management of LQT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：小児循環器病学，分子遺伝学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：QT 延長症候群，遺伝性不整脈，イオンチャンネル，ブルガダ症候群

## 1. 研究開始当初の背景

小児期の突然死の中では心事故によるものが最も多く、約半数は、不整脈によるものと考えられ、そのなかには QT 延長症候群によるものも存在すると考えられる。QT 延長症候群による多形性心室性頻拍では、遺伝子型により誘因は異なっており、また予防に有効な薬剤も異なる。本症には、先天性と後天性ものがあるが、小児では主に前者が問題となる。現在までに、少なくとも 8 個の原因遺伝子が判明しており、90%は 3 つの主要遺伝子変異が原因である。

## 2. 研究の目的

本研究では、小児の QT 延長症候群の症例を対象とし、病因遺伝子を明らかにし、誘因の回避、有効薬剤による治療を目指すことを目的とした。

## 3. 研究の方法

遺伝子検索について承諾を得られた小児 QT 延長症候群の症例および家族からゲノム DNA を抽出した。心筋イオンチャンネル遺伝子(KCNQ1、KCNH2、SCN5A)の翻訳領域とイント

ロン-エクソン境界部位を PCR 法により増幅し、遺伝子異常のスクリーニングは Denaturing High Performance Liquid Chromatography(DHPLC)法を用いて行った。DHPLC 法により変異が示唆された DNA 断片については、塩基配列を決定した。正常人 100 人を対照として、変異が多型か否かを調べた。確認された変異については、コンピュータにより系統発生上の位置づけ、および構造状の変化について予測解析した。疎水性の変化、二次構造の変化、系統発生的な位置づけも確認した。

#### 4. 研究成果

QT 延長症候群を疑った 5 家系の遺伝子検索では、LQT1 が 3 家系、LQT2 が 2 家系に認められた。

(家系 1) 発端者は 25 歳女性。日齢 0 に心室頻拍を発症し QT 延長を認めた(QTc = 500)。T 波の形は低く 2 峰性のため LQT2 が疑われた。本人、母 (QTc = 458)、兄 (QTc = 462) から *KCNH2* の異常が判明した。

ブロッカーの内服を行うことにより、不整脈を予防できた。

(家系 2) 発端者は 24 歳女性。9 歳時に運動中失神した (QTc = 534)。心電図上、T 波の形は幅広く、LQT1 が疑われた。*KCNQ1* の異常を認めたが、母 (QTc = 450)、24 歳で突然死した兄 (QTc = 504)、姉 (QTc = 543) の遺伝子検索の同意は得られなかった。兄は失神歴があり、3 歳から妹が QT 延長症候群と診断されるまでてんかんとして治療されていた。

(家系 3) 発端者は 22 歳男性。小学校 1 年生の心電図検診 (QTc = 465) から LQTS と診断。T 波の形は幅広く LQT1 が疑われた。経過観察されていたところ中学 1 年生で失神した。双子の兄は小学 1 年生の心電図検診では異常を指摘されなかったものの、病院での心電図では QTc の延長を認めた。兄は高校 2 年生時、レスリング中に失神した。母親も QTc の延長を認めた。母親は小学生のころから失神歴があり、21 歳までてんかんとしての治療歴があった。40 歳のときに子どもたちとレスリングの練習中にも失神の既往があった。双子の弟 (QTc = 511)、母 (QTc = 581) とともに *KCNQ1* の異常を認めた。

(家系 4) 発端者は 19 歳男性。8 歳時に溺水し、てんかんとして経過観察されていた。9 歳で 100m 走中に再び失神し眼球上転、四肢硬直を認めた。抗痙攣薬を内服しているにも関わらず失神したということで、てんかん専

門病院を受診したところ QT 延長を指摘され、QT 延長症候群と診断された (QTc = 503)。母 (QTc = 463)、弟 (QTc = 424) とともに *KCNQ1* の異常を認めた。母は以前に職場の心電図検診で QT 時間が長めと指摘されたことがあった。兄 (QTc = 424) は異常なく、姉は 8 か月時に死亡していた。

遺伝子異常が判明した発端者、母、弟は ブロッカーの内服で不整脈を予防した。

(家系 5) 発端者は 14 歳男性。中学校 1 年生の心電図検診 (QTc = 535) から LQTS と診断。2 峰性の T 波と母親の失神の誘因から LQT2 が疑われた。母 (QTc = 490)、兄 (QTc = 492) とともに *KCNH2* の異常を認めた。母親は 30 歳のとき TdP をおこし救急搬送され、QT 延長症候群と診断されていた。母親が QT 延長症候群の診断を受けていたものの、発端者と兄の早期診断には生かされていなかった。

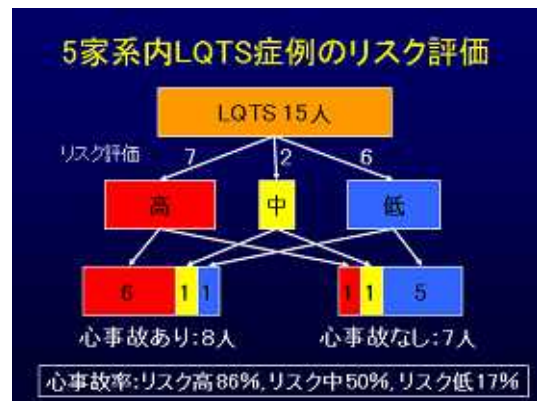
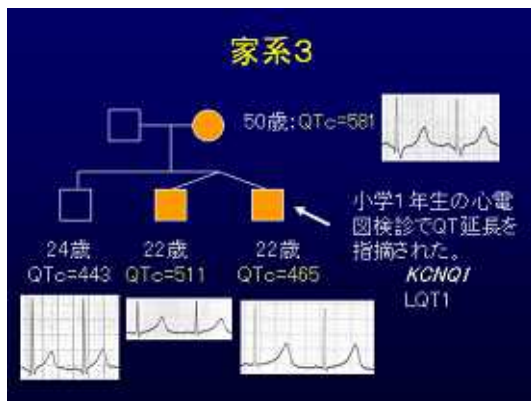
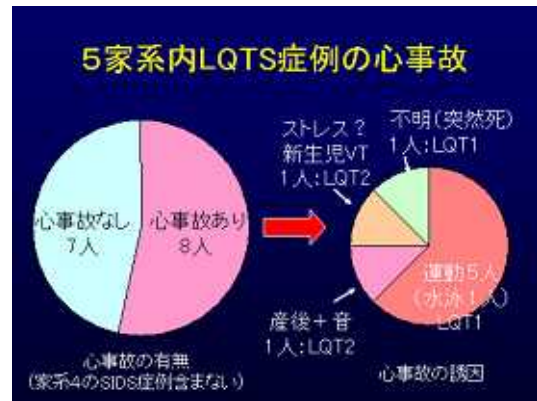
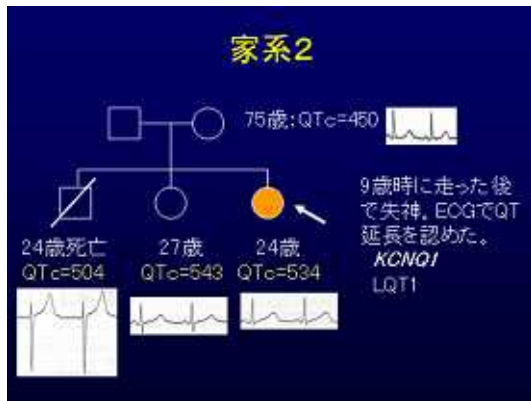
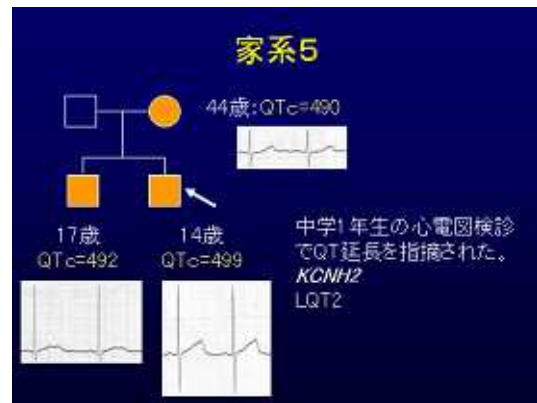
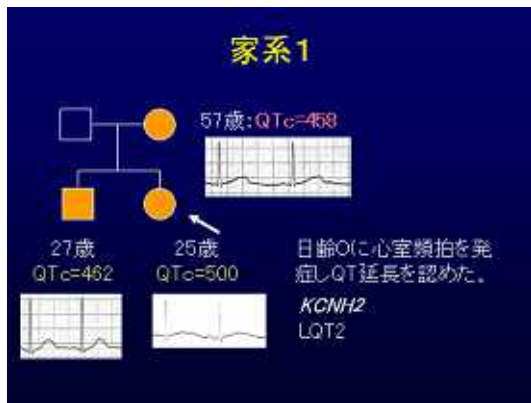
#### 【考察】

5 家系の検討結果から、QT 延長症候群は見逃されやすい疾患であることが予想できる。溺水がもしも溺死であれば原因不明であったと考えられ、また、てんかんとして治療されていたケースもあった。乳幼児突然死症候群 (SIDS) を含め、突然死したものの、新生児期に心電図モニターをしていたため多型性心室頻拍に気付かれたケースもあった。学校検診は少なくとも 8 名は受けていたと思われるが、そのうち QT 延長を指摘されたものは 2 名のみであった。さらに、遺伝子異常が存在するのに QT 延長を認めない者もいた。

QT 延長症候群では、その症状や発作頻度、心電図所見では診断が困難なこともある。今回の解析で QT 延長症候群と判明した 5 家系の中には失神などの既往からてんかんとして診断されていたものが 2 家系あり、遺伝子検索により初めて本症候群の診断に至った家系もあった。

我々はこれまでに、乳幼児突然死症候群の約 10% に遺伝性不整脈との関連が疑われると報告している (小田切 他, *Pediatr Res.* 2008 Nov; 64(5):482-7)。今回の研究により、あらためて QT 延長症候群などの遺伝性不整脈の早期診断、そのための遺伝子解析の重要性が確認された。

以上、QT 延長症候群の診断に遺伝子解析は大変有用であると考えられた。今後、検出した変異と臨床所見との関連をさらに追究する上で、変異イオンチャネルの機能解析も必要と考えられた。



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)

[学会発表](計1件)  
仁木敬夫, 小田切徹州 他4名  
先天性QT延長症候群の5家系  
第61回北日本小児科学会  
2009.9.12 山形大学医学部

[図書](計1件)  
小田切徹州, 早坂清: QT延長症候群. 小児の症候群(小児科診療 vol.72 Suppl.)pp.220,  
診断と治療社, 東京, 2009.

6. 研究組織

(1)研究代表者

小田切徹州 (OTAGIRI TESSHU)  
山形大学医学部小児科学教室・助教

研究者番号: 30400550