

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010 年度～2012 年度

課題番号：22790696

研究課題名（和文）特発性心室細動の遺伝的成因と臨床像の関係および遺伝子型に基づく個別化治療の構築

研究課題名（英文）Association between genetic and clinical characteristics and tailor made therapy in idiopathic ventricular fibrillation

研究代表者

渡部 裕 (WATANABE HIROSHI)

新潟大学 医歯学総合病院 助教

研究者番号：10547558

研究成果の概要（和文）：近年注目を集めている早期再分極関連心室細動は臨床像や、機序、遺伝的背景など未解明の点が多い。また突然死予防のためのリスク層別化に必要な臨床像の解明は十分ではない。本研究は、特発性心室細動の臨床像並びに新たな遺伝的背景と不整脈発生の機序を解明した。また臨床象ならびに遺伝子型を考慮した新たな個別化治療のために有用である不整脈発作の危険因子を同定した。

研究成果の概要（英文）：There has been increasing interest in idiopathic ventricular fibrillation, but the clinical characteristics, underlying mechanisms, and genetic background are unclear. Furthermore, the data for risk stratification to prevent sudden death is not enough. We identified clinical characteristics, novel genetic background, and the underlying mechanisms in idiopathic ventricular fibrillation. We also found risk factors for arrhythmia recurrences that are useful for tailor made therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：不整脈、心電図、遺伝子、イオンチャネル、リスクファクター

1. 研究開始当初の背景

近年注目を集めている早期再分極関連心室細動は臨床像や、機序、遺伝的背景など未解明の点が多い。また突然死予防のためのリスク層別化に必要な臨床像の解明は十分ではない。

2. 研究の目的

本研究は、特発性心室細動の臨床像並びに遺伝的背景と不整脈発生の機序の解明と遺伝

子型を考慮した新たな個別化治療（Tailor made therapy）の開発を目的とした。

3. 研究の方法

国内外の研究者協力施設より多くの特発性心室細動症例を集積し、臨床像を検討した。また集積した症例において新たな原因遺伝子の検索を行った。また、個別化治療の確立のために、不整脈発作の危険因子の検索を行った。

4. 研究成果

早期再分極症候群 50 症例中、8 例 (16%) は突然死の家族歴を有していた。早期再分極症候群は対照群に比べて心拍数が遅く、PQ 間隔と QRS 間隔が延長し、QT 間隔が短縮していた。心臓電気生理検査を 29 例で施行し、His 束心室伝導時間は平均 $48 \pm 9\text{ms}$ であり、4 例で 55ms 以上に延長していた。

遺伝子検索を行った早期再分極症候群 26 例中、3 例で心臓 Na^+ チャンネル SCN5A の変異を同定した (図 1)。

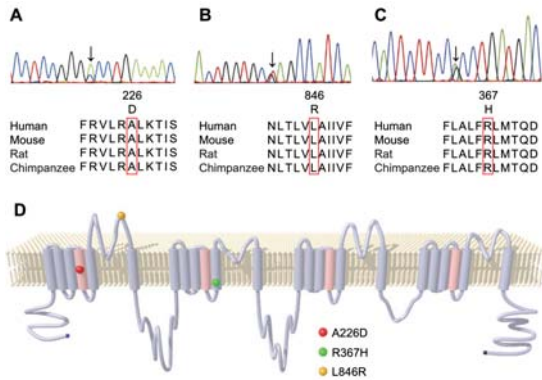


図 1 早期再分極症例で同定された SCN5A 変異。A 症例 1 で同定された A226D 変異。B 症例 2 で同定された L846R 変異。C 症例 3 で同定された R367H 変異。D 同定された SCN5A 変異のチャンネル上の位置。

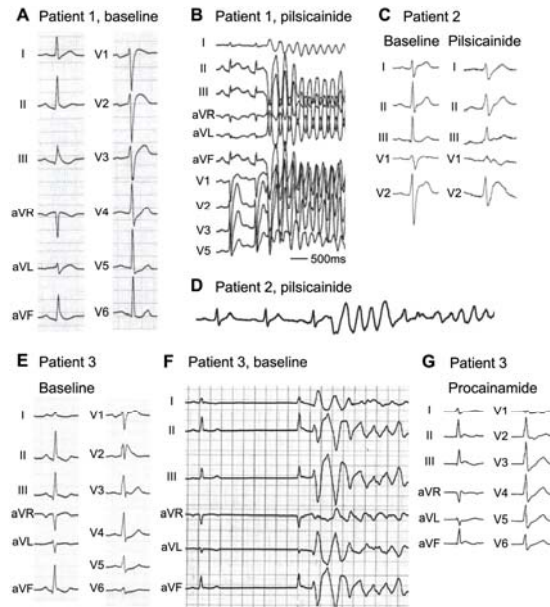


図 2 SCN5A 変異が同定された早期再分極症候群症例の心電図。A 症例 1。早期再分極を下壁誘導と右側胸部誘導に認める。B ピルジカイニドによって早期再分極が増強し心室細動が誘発された。C、D 症例 2 においてもピルジカイニドによって早期再分極が増強し心室細動が誘発された。E 症例 3。早期再分極を下壁誘導と右側胸部誘導に認める。

F 洞停止後早期委細分極が増強し、心室細動が出現した。G、プロカインアミドは下壁誘導の早期再分極を増強したを認めたが、 Na^+ 遮断薬試験は陰性であり、また Brugada 症候群の診断基準は満たさなかった。

変異が同定された 3 例のうち、2 例で Na^+ 遮断薬によって J 点がさらに上昇し、また 2 例で心室細動が誘発された。3 例とも His 束心室伝導時間が 55ms 以上に延長していた。R367H と L846R はチャンネル機能に重要な孔に存在し、また A226D と L846R はアミノ酸の電荷を変える変異であった。

変異チャンネルの電気生理的な機能異常をパッチクランプ法を用いて検討すると、変異チャンネルすべてが全く Na^+ 電流を流さない無機能チャンネルであった (図 3)。

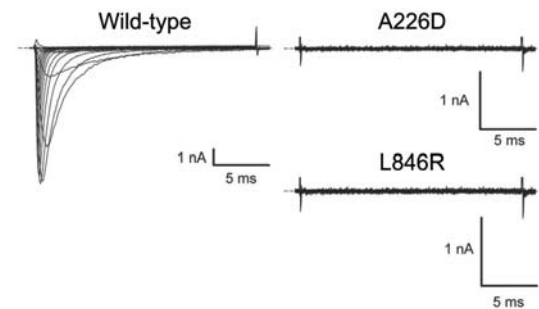


図 3 早期再分極症候群で同定された SCN5A 変異の機能解析。全ての変異がまったく Na^+ 電流を流さない無機能チャンネルであった。R367H チャンネルの機能解析は以前に報告した (Takehara N et al. J Intern Med. 2004;255 (1):137-142)。

共焦点顕微鏡を用いた検討では、A226D 変異チャンネルは細胞質全体にびまん性に分布しており、膜表面への輸送が障害されていることが示唆された (図 4)。R367H と L846R 変異チャンネルの発現様式は野生型チャンネルと同様であった。

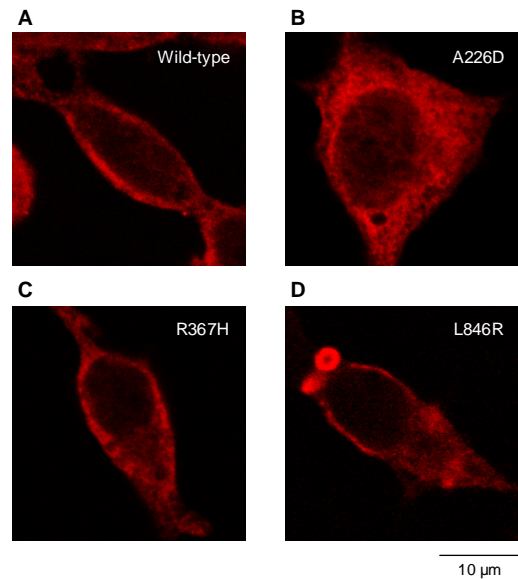


図 4. 共焦点顕微鏡による SCN5A チャンネル

の細胞膜表面の発現の検討。A 野生型チャンネルは細胞膜周囲に発現していた。B A226D 変異チャンネルは細胞質全体にび慢性に発現していた。C、D R367H 変異チャンネルと L846R 変異チャンネルは野生型と同様に細胞膜周囲に発現していた。

またこれらの臨床像や遺伝子解析の結果を症例に還元すべく、心室細動再発のリスクファクターを検索した。多変量解析により、若年発症、突然死の家族歴ならびに短期間に不整脈発作を繰り返す電気カルシウムシグナルの既往が心室細動再発のリスクファクターであることが明らかとなった。本研究によって特発性心室細動の新たな臨床的特徴、原因遺伝子ならびに不整脈発作のリスクファクターが解明され、これらの知見は難治性不整脈の診療において有用である。

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 22 件)

1. Watanabe H, Yagihara N, Aizawa Y, Kodama M, Tanabe N, Watanabe T. The cholesterol paradox in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012
2. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Response to letter regarding article, "electrocardiographic characteristics and scn5a mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization". *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;Accepted:e60-e61
3. Watanabe H, Makita N, Tanabe N, Watanabe T, Aizawa Y. Electrocardiographic abnormalities and risk of complete atrioventricular block. *Int J Cardiol*. 2012;155:462-464
4. Watanabe H, Aizawa Y. Age and sex differences in association of blood lipid levels with incidence of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;In press
5. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M. A connexin40 mutation associated with

a malignant variant of progressive familial heart block type i. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:163-172

6. Hasegawa K, Sato A, Watanabe H, Furushima H, Chinushi M, Aizawa Y. Early repolarization and its modification by preexcitation in two patients with intermittent WPW syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012

7. Furushima H, Chinushi M, Iijima K, Hasegawa K, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Aizawa Y. Is the coexistence of sustained st-segment elevation and abnormal q waves a risk factor for electrical storm in implanted cardioverter defibrillator patients with structural heart diseases? *Europace*. 2012;14:675-681

8. Chinushi M, Sato A, Iijima K, Suzuki K, Hiroshi F, Izumi D, Watanabe H, Kanae H, Aizawa Y. Exercise-related qt interval shortening with a peaked t wave in a healthy boy with a family history of sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012

9. Yagihara N, Sato A, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Watanabe H, Irie T, Kaneko Y, Kurabayashi M, Chinushi M, Satou M, Aizawa Y. The prevalence of early repolarization in wolff-parkinson-white syndrome with a special reference to j waves and the effects of catheter ablation. *J Electrocardiol*. 2011

10. Watanabe H, Yang T, Stroud DM, Lowe JS, Harris L, Atack TC, Wang DW, Hipkens SB, Leake B, Hall L, Kupersmidt S, Chopra N, Magnuson MA, Tanabe N, Knollmann BC, George AL, Jr., Roden DM. Striking in vivo phenotype of a disease-associated human scn5a mutation producing minimal changes in vitro. *Circulation*. 2011;124:1001-1011

11. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, Watanabe T, Aizawa Y, Kodama M. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. *Circ J*. 2011;75:2767-2774

12. Watanabe H, Steele DS, Knollmann BC. Mechanism of antiarrhythmic effects of flecainide in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2011;109:712-713

13. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N.

Electrocardiographic characteristics and scn5a mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:874-881

14. Watanabe H, Knollmann BC. Mechanism underlying catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and approaches to therapy. J Electrocardiol. 2011;44:650-655

15. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, Shimizu W, Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA, Willems AR, van der Veen MJ, Watanabe H, Laborderie J, Haissaguerre M, Knollmann BC, Wilde AA. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2011;57:2244-2254

16. Sato A, Tanabe Y, Chinushi M, Hayashi Y, Yoshida T, Ito E, Izumi D, Iijima K, Yagihara N, Watanabe H, Furushima H, Aizawa Y. Analysis of j waves during myocardial ischaemia. Europace. 2011

17. Sato A, Chinushi M, Iijima K, Watanabe H, Izumi D, Furushima H, Sonoda K, Hasegawa K, Yagihara N, Aizawa Y. An appropriate defibrillation threshold obtained by the combined connection between two shock leads and icd generator. Intern Med. 2011;50:2815-2818

18. Oda M, Watanabe H, Oda E, Tomita M, Obata H, Ozawa T, Oda Y, Iizuka T, Toba K, Aizawa Y. Rise in international normalized ratio after a catastrophic earthquake in patients treated with warfarin. Int J Cardiol. 2011

19. Nagao S, Hayashi Y, Yagihara N, Sato A, Watanabe H, Furushima H, Chinushi M, Aizawa Y. Preexcitation unmasks j waves: 2 cases. J Electrocardiol. 2011;44:359-362

20. Furushima H, Chinushi M, Iijima K, Hasegawa K, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Aizawa Y. Is the coexistence of sustained st-segment elevation and abnormal q waves a risk factor for electrical storm in implanted cardioverter defibrillator patients with structural heart diseases? Europace. 2011

21. Chinushi M, Iijima K, Furushima H, Izumi D, Sato A, Yagihara N, Hasegawa K, Watanabe H, Soejima K, Aizawa Y. Suppression of storms of ventricular tachycardia by epicardial ablation of isolated delayed potential in

noncompaction cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol. 2011

22. Atack TC, Myers Stroud D, Watanabe H, Yang T, Hall L, Hipkens SB, Lowe JS, Leake B, Magnuson MA, Yang P, Roden DM. Informatic and functional approaches to identifying a regulatory region for the cardiac sodium channel. Circ Res. 2011;109:38-46

[学会発表] (計 3 件)

1. 渡部裕 Clinical, Electrocardiographic, and Genetic Characteristics of Patients with Idiopathic Ventricular Fibrillation associated with Early Repolarization. AHA Scientific Sessions 2011.

2. 渡部裕 Effects of Flecainide in Genotype-negative Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Heart Rhythm 2011

3 Watanabe H, Watanabe T, Tanabe N, Aizawa Y, Makita N. Electrocardiographic risk factors for complete atrioventricular block: The Niigata Preventive Medicine Study. AHA Scientific Sessions 2010.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 裕 (WATANABE HIROSHI)

新潟大学 医歯学総合病院 助教

研究者番号：10547558