

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591030

研究課題名(和文) 虚血性心疾患にともなう致死性不整脈発症の遺伝的基盤についての検討

研究課題名(英文) Genetic background of ventricular tachyarrhythmias associated with acute myocardial ischemia

研究代表者

中島 忠 (Nakajima, Tadashi)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40510574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：急性冠症候群の亜急性期に過度のQT延長をきたし多形性心室頻拍(ACS-TdP)を発症した4例中2例にKCNQ1 G643S多型を同定した。本多型は、アジア人で比較的多く認める(約6%)が、徐脈や低カリウム血症時にはTdP発症リスクを上昇させ、ACS-TdPとの関連が示唆された。また、冠攣縮性狭心症にともない致死性不整脈を発症した8例中3例にSCN5A R1193Q、SCN5A H558R/L1988R、KCNH2 P10S/SCN5A H558R多型を同定した。本研究から、日本人における虚血性心疾患にともなう致死性不整脈の発症には、他人種とは異なる遺伝的基盤の関与が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We tried to elucidate the genetic background of ventricular tachyarrhythmias (VTAs) associated with acute coronary ischemia in Japanese patients. We analyzed KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2 and SCN5A in four patients with post myocardial infarction/ischemia-associated torsades de pointes (ACS-TdP), and identified KCNQ1 G643S variant in two patients. The allele frequency of this variant is more common in Asian (about 6%) than other ethnic groups (white: 0%). However, it was reported to be associated with secondary long QT syndrome. In contrast, KCNH2 K897T variant, which is prevalent in Caucasian, was reported to be identified in 9 out of 13 Caucasian ACS-TdP patients. Moreover, we analyzed above genes in 8 patients who experienced VTAs associated with vasospastic angina, and identified SCN5A R1193Q, SCN5A L1988R/SCN5A H558R, KCNH2 P10S/SCN5A H558R in three patients. Our data suggest that there may be an ethnic-specific genetic background in VTAs associated with acute coronary ischemia.

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：遺伝子多型 虚血性心疾患 致死性不整脈

### 1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞/虚血にともなう致死性不整脈は、心臓性突然死の原因の多くを占め、その発症メカニズムを解明し、発症を予知し、予防策を講じることは突然死の減少につながる。

急性心筋梗塞/虚血の急性期に出現する致死性不整脈は、発症時期や発症メカニズムにより少なくとも2種類に分類される。急性心筋梗塞/虚血の超急性期、すなわち、まさに新たな虚血が存在する時期、あるいは、再還流直後に発症する多形性心室頻拍/心室細動が最も多く、突然死の原因のほとんどを占める。また、多形性心室頻拍/心室細動が重積 (electrical storm) する症例も散見される。一方、急性心筋梗塞/虚血の亜急性期 (発症から2-10日頃)、すなわち、新たな虚血はすでに消失している時期に、過度のQT延長をともない多形性心室頻拍を発症する病態も知られている。これは、pause-dependent torsades de pointes (TdP) の特徴を有し、二次性QT延長症候群の一亜型と考えられている (ACS-TdP)。稀な病態とされているが、急性心筋梗塞の1.8%に認めたとの報告もあり、この病態の認知度は低く見過ごされている可能性もある。さらに、日本人に比較的多いとされる冠攣縮性狭心症 (VSA) にともない致死性不整脈が発生する場合も多い。

急性心筋梗塞/虚血にともなう致死性不整脈の発症には、遺伝的基盤が存在する可能性があることが海外より報告されていた。急性心筋梗塞の超急性期に electrical storm をきたした症例に、SCN5A 遺伝子に変異 (G400A) を認めたとの報告があり、また、急性心筋梗塞の亜急性期に過度のQT延長をきたし、ACS-TdP 発症した患者13例中9例に KCNH2 K897T 多型を認めたとの報告があり、これらの病態と遺伝子変異/多型との関連が示唆されていた。

我々は、急性心筋虚血の発症2日後に過度のQT延長をきたしACS-TdPを発症した症例を経験し、KCNQ1 G643S 多型を同定した。本多型は、アジア人にアレル頻度で約6%に認めることから、単なる遺伝子多型とされていたが、KCNQ1 G643S は発現実験において KCNQ1/KCNE1 チャネルを約30%抑制し、徐脈や低カリウム血症などの顕性化因子の存在時にはTdP発症リスクを上昇させると報告され、これらのことから KCNQ1 G643S 多型が我々の症例のACS-TdP発症の遺伝的基盤であることが示唆された。本多型の頻度は、アジア人、黒人に多い (約6%) が、白人、ヒスパニックには少なく (ほぼ0%)。一方、KCNH2 K897T 多型は、白人に多く、他人種に少ないことから、ACS-TdP 発症の遺伝的基盤には、人種差も存在することが推測された。

日本人における虚血性心疾患にともなう致死性不整脈発症の遺伝的基盤についての報告は他にはなく、その全容解明が待たれていた。

### 2. 研究の目的

急性心筋梗塞/虚血にともなう致死性不整脈の発症には、遺伝的基盤の存在が示唆されている。我々の研究は、日本人における (1) 急性心筋梗塞/虚血 (急性冠症候群/acute coronary syndrome: ACS) の超急性期に多形性心室頻拍/心室細動が重積 (electrical storm) した症例、

(2) ACS の亜急性期 (発症から2-10日頃) に、過度のQT延長をともない多形性心室頻拍を発した症例 (ACS-TdP)、

(3) 冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina: VSA) にともない致死性不整脈を発症した症例、

において、各病態と関連する (心筋イオンチャネルをコードする) 遺伝子変異/多型を同定することを目的とする。

我々の研究成果は、急性心筋梗塞/虚血にともなう致死性不整脈の発症を予知し、予防策を講じることを可能とし、突然死を減少させ得る。さらに、致死性不整脈の発症メカニズムに関して新たな知見をもたらす可能性がある。

### 3. 研究の方法

(1) 症例の集積及び臨床データ解析:

ACS の、超急性期に electrical storm をきたした症例、

亜急性期に過度のQT延長をきたしACS-TdPを発症した症例、

VSA にともない致死性不整脈を発症した症例、

の集積及び臨床データ解析:

2008年4月以降、群馬大学医学部附属病院および当施設の関連病院 (4施設) に搬送された初発のACS (心電図で特有のST-T変化を示し、冠動脈造影にて冠動脈に閉塞/有意狭窄を認めた症例) で、発症12時間以内に不整脈以外の合併症の出現はなく血行再建に成功 (TIMI grade 以上) した一枝病変の症例を対象とした。以前に、多形性心室頻拍/心室細動を発症した既往のある症例、失神の既往のある症例、遺伝性QT延長症候群、あるいは、Brugada 症候群と診断されている症例は本研究から除外した。また、高度の徐脈、電解質異常、QT延長をきたす薬剤内服にともない多形性心室頻拍/心室細動を発症した症例も除外した。

VSA の診断は、典型的な胸痛を認めアセチルコリン負荷試験で冠動脈の攣縮が誘発されるか、あるいは心電図で一過性ST上昇が記録されたものとした。致死性不整脈を発症した症例は、心肺停止あるいは失神をきたしたものとした。

VSA において、致死性不整脈を発症した群と発症しなかった群の臨床像を比較し、リスク因子の同定を試みた。

(2) 遺伝子解析:

細胞電気生理学的観点から、急性心筋梗塞/虚血にともなう致死性不整脈の発症に関連すると推定される心筋イオンチャンネルをコードする候補遺伝子のスクリーニングを行った。

ACS の、

超急性期に electrical storm をきたした症例においては、心筋 Na チャンネルをコードする遺伝子である SCN5A、

亜急性期に過度の QT 延長をきたし ACS-TdP を発症した症例においては、心筋カリウムチャンネルあるいは心筋ナトリウムチャンネルをコードする遺伝子である KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, SCN5A、

VSA にともない致死性不整脈を発症した症例においては、KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, SCN5A、

の解析を行った。

遺伝子解析の方法；

患者から同意を得た上で、末梢血より genomic DNA を抽出し、上記遺伝子の splice site を含む全 exon 領域を PCR 法で増幅し、purification 後、Genetic Analyzer (Applied Biosystems 3130xl) を用い direct sequence を行った。

#### 4. 研究成果

(1)ACS の超急性期に electrical storm をきたした症例；

10 例において SCN5A の解析を行ったが、病態と関連する変異は同定されなかった。

(2)ACS の亜急性期に過度の QT 延長をきたし ACS-TdP を発症した症例；

4 例（男性 2 例、平均年齢  $74.7 \pm 2.9$  歳）において、KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, SCN5A の解析を行った。遺伝子変異は同定されなかったが、2 例に KCNQ1 G643S 多型を同定した。KCNQ1 G643S 多型は、欧米人ではほとんど認めないが、アジア人ではアレル頻度で約 6% 認め、徐脈や低カリウム血症時には TdP 発症リスクを上昇させると報告されており、アジア人における ACS-TdP 発症の遺伝的基盤である可能性がある。

一方、ACS-TdP を発症した欧米人 13 例中 9 例に KCNH2 K897T を認めたとの報告もあり、欧米人においては KCNH2 K897T と ACS-TdP 発症の関連が示唆されている。KCNH2 K897T 多型のアレル頻度も人種により異なり、欧米人で 35% 程度認めるが、アジア人を含む他人種では数% しか認めないことから、ACS-TdP 発症の遺伝的基盤は人種により異なることが示唆された。

(3)VSA にともない致死性不整脈を発症した症例；

VSA にともない心肺停止あるいは失神をきたした患者 (CPA-Sy 群) 8 例 (男性 6 例) と、VSA と診断されたが心肺停止、失神歴がない患者 (Cont 群) 43 例 (男性 24 例) で臨床像を比較し

た (表 1)。初発症状の発症年齢は、CPA-Sy 群で有意に低かった ( $51.6 \pm 9.0$  歳 vs  $62.0 \pm 11.4$  歳,  $P < 0.05$ )。CPA-Sy 群では、2 例が甲状腺機能亢進症を有し、1 例が突然死の家族歴を有していたが、Cont 群では甲状腺機能亢進症、突然死の家族歴を有するものはいなかった。CPA-Sy 群では全 8 例で糖尿病を認めなかったが、Cont 群では 10 例 (23.3%) に認められた。心電図上、CPA-Sy 群では 4 例 (50%) に下壁誘導かつ/または側壁誘導に J 波を認めたとに対し、Cont 群では 10 例 (23.3%) に J 波を認め、J 波は CPA-Sy 群に多い傾向があった。また、CPA-Sy 群で 2 例 (25%) に QT 延長 ( $QTc > 460ms$ ) を認めたとが、Cont 群では認めなかった。

表 1. 臨床像の比較

	Cont 群 (n=43)	CPA-Sy 群 (n=8)
初発時年齢	$62.0 \pm 11.4$	$51.6 \pm 9.0$
性別/男性	24 (55.8%)	6 (75%)
高血圧	20 (46.5%)	3 (37.5%)
糖尿病	10 (23.3%)	0 (0%)
高脂血症	18 (41.8%)	4 (50%)
突然死の家族歴	0 (0%)	1 (12.5%)
甲状腺機能亢進症	0 (0%)	2 (25%)
QTc (ms)	$415 \pm 23$	$449 \pm 74$
QTc > 460ms	0 (0%)	2 (25%)
J 波 有	10 (23.3%)	4 (50%)
J 波 (下壁誘導)	7	2
J 波 (側壁誘導)	1	1
J 波 (下側壁誘導)	2	1

$P < 0.05$

次いで、CPA-Sy 群 8 例において、SCN5A, KCNQ1, KCNH2 遺伝子の解析を行った。3 例中各 1 例に SCN5A R1193Q、SCN5A H558R/SCN5A L1988R、KCNH2 P10S/SCN5A H558R 多型を同定した。SCN5A R1193Q は、アジア人で多く認める遺伝子多型と考えられているが、QT 延長症候群や Brugada 症候群との関連も指摘されており、急性虚血/再灌流時に機能異常が顕性化する可能性がある。KCNH2 P10S は新規遺伝子多型であり、その機能解析が待たれる。

VSA にともない致死性不整脈を発症する場合、初発症状の発症年齢は低く、心電図異常が多い傾向があり、その発症に遺伝子素因が関与する可能性がある。本研究をさらに発展させることにより、突然死の予知、予防策を講じることを可能とし、突然死を減少させ得ると考えられる。

#### 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 5 件)

Manita M, Nakajima T, Kaneko Y, Kurabayashi M. Idiopathic ventricular fibrillation associated with complete

right bundle branch block? Internal Medicine. 査読有 2014;53(6):633-634  
DOI:10.2169/internalmedicine.53.1704

Imai M, Nakajima T, Kaneko Y, Niwamae N, Irie T, Ota M, Iijima T, Tange S, Kurabayashi M. A novel KCNQ1 splicing mutation in patients with forme fruste LQT1 aggravated by hypokalemia. Journal of Cardiology. 査読有 in press  
DOI:10.1016/j.jjcc.2013.11.014.

Nakajima T, Wu J, Kaneko Y, Ashihara T, Ohno S, Irie T, Ding WG, Matsuura H, Kurabayashi M, Horie M. KCNE3 T4A as the Genetic Basis of Brugada-Pattern Electrocardiogram. Circ J 査読有 2012;76:2763-72  
DOI:10.1253/circj.CJ-12-0551

Nakajima T, Kaneko Y, Irie T, Takahashi R, Kato T, Iijima T, Iso T, Kurabayashi M. Compound and digenic heterozygosity in desmosome genes as a cause of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Japanese patients. Circ J 査読有 2012;76:737-43  
DOI:10.1253/circj.CJ-11-0927

Nakajima T, Kaneko Y, Fukuda N, Irie T, Iso T, Kurabayashi M. Marked lipomatous hypertrophy of the right ventricular wall: a distinct clinicopathological entity from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? Int J Cardiol 査読有 2012; 154: 379-380  
DOI:10.1016/j.ijcard.2011.11.041

[学会発表](計 10 件)

Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima, Shoichi Tange, Hidekazu Ino, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi, Masakazu Yamagishi.

Mechanisms of fever-induced QT prolongation in a patient with a *KCNH2* G584S mutation.

第 78 回日本循環器学会学術集会  
2014 年 3 月 21 日 ~ 2014 年 3 月 23 日  
東京国際フォーラム (東京)

Michiko Imai, Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Nogiku Niwamae, Tadanobu Irie, Masaki Ota, Takafumi Iijima, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi.

Genetic Heterogeneity of Brugada Syndrome with Early Repolarization in Inferolateral ECG Leads.

第 78 回日本循環器学会学術集会  
2014 年 3 月 21 日 ~ 2014 年 3 月 23 日  
東京国際フォーラム (東京)

Michiko Imai, Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Nogiku Niwamae,

Tadanobu Irie, Masaki Ota, Takafumi Iijima, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi.

A Novel KCNQ1 Splicing Mutation in Patients with Forme Fruste LQT1 Aggravated by Hypokalemia.

第 78 回日本循環器学会学術集会  
2014 年 3 月 21 日 ~ 2014 年 3 月 23 日  
東京国際フォーラム (東京)

Soichiro Kikuchi, Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Michiko Imai, Tadanobu Irie, Masaki Ota, Takafumi Iijima, Nogiku Niwamae, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi.

Genetic Heterogeneity of an Overlap Phenotype of Long QT Syndrome and Brugada Syndrome.

第 78 回日本循環器学会学術集会  
2014 年 3 月 21 日 ~ 2014 年 3 月 23 日  
東京国際フォーラム (東京)

Michiko Imai, Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Nogiku Niwamae, Tadanobu Irie, Masaki Ota, Takafumi Iijima, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi.

Cryptic splicing of a novel KCNQ1 mutation identified in patients with LQT1 aggravated by hypokalemia.

第 28 回日本不整脈学会学術大会  
2013 年 7 月 4 日 ~ 2013 年 7 月 6 日  
グランドプリンスホテル新高輪 (東京)

Tadashi Nakajima, Seiko Ohno, Yoshiaki Kaneko, Tadanobu Irie, Masaki Ota, Masahiko Kurabayashi.

Clinical and Genetic Characteristics of Japanese Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.

第 77 回日本循環器学会学術集会  
2013.3.15-17(横浜)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Tadanobu Irie, Takafumi Iijima, Masahiko Kurabayashi.

Identification of CACNA1C Variants Associated with an Inherited Arrhythmia Syndrome in Japanese Patients.

第 77 回日本循環器学会学術集会  
2013.3.15-17(横浜)

Michiko Imai, Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Nogiku Niwamae, Tadanobu Irie, Masaki Ota, Takafumi Iijima, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi.

Cryptic splicing of a novel KCNQ1 mutation identified in patients with LQT1 aggravated by hypokalemia.

第 28 回日本不整脈学会学術大会  
2013.7.4-6 (東京)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Tadanobu Irie, Rieko Takahashi, Toshimitsu Kato, Takafumi Iijima,

Tatsuya Iso, Masahiko Kurabayashi.  
Compound and Digenic Heterozygosity in  
Desmosome Genes as a Cause of  
Arrhythmogenic Right Ventricular  
Cardiomyopathy in Japanese Patients.  
第76回日本循環器学会学術集会  
2012.3.16-18(福岡)  
中島 忠、金古善明、入江忠信、加藤寿光、  
飯島貴史、倉林正彦、Wu Jie、大野聖子、  
堀江稔、丹下正一  
本邦 Brugada 症候群の遺伝的異質性：遺伝  
子型に基づくリスク層別化およびマネジ  
メント戦略の構築に向けて  
第 27 回日本不整脈学会学術大会  
2012.7.5-7 (横浜)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中島 忠 (NAKAJIMA Tadashi)  
群馬大学・医学部・講師  
研究者番号：40510574

### (2) 研究分担者

倉林 正彦 (KURABAYASHI Masahiko)  
群馬大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：00215047

### (3) 金古 善明 (KANEKO Yoshiaki)

群馬大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：60302478