

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591038

研究課題名(和文) 難治性不整脈症候群の不整脈基盤に関与する新たな遺伝的背景の解明と個別化治療の確立

研究課題名(英文) Identification of novel genetic background and genotype phenotype correlation and development of personalized medicine in arrhythmia syndromes.

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は特発性不整脈症候群症例を集積して遺伝的背景とこれに関連した臨床像を明らかにし、遺伝子型と臨床的特徴に応じた個別化治療を確立することである。SCN5Aプロモーターの変異がBrugada症候群、早期再分極症候群、特発性心室細動、洞不全症候群、房室ブロックまたは心房細動の原因であることを解明した。次世代シーケンス法を用いて新たな不整脈の原因遺伝子候補を多数同定するとともに、国際的なゲノム関連研究の共同研究を行った(Nat Gene 2013)。

本研究で行われた遺伝子解析の結果は既に個々の症例に還元されて、原因遺伝子を考慮した薬物療法や生活指導といった不整脈発作予防が行われている。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to identify genetic background and genotype-phenotype correlation, and then to develop personalized medicine based on genotypes and phenotypes in various arrhythmia syndromes. We found that mutations in SCN5A promoter were associated with Brugada syndrome, early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, sinus node dysfunction, atrioventricular block, and atrial fibrillation. With our original next generation sequencing assay, which screens about 550 genes that regulate cardiac electrophysiology, we identified multiple candidate genes in arrhythmia syndromes (Circ Arrhythmia 2014). We contributed international genome-wide association study and identified novel loci associated with Brugada syndrome (Nature Genetics 2013). The result of this study have already been clinically used for personalized medicine and life style modification in order to decrease arrhythmia events and to prevent sudden cardiac death.

研究分野：循環器学

キーワード：不整脈 突然死 遺伝子 心電図 心室細動 個別化医療

1. 研究開始当初の背景

我が国では突然死の頻度は年間5万人前後と推定され、突然死の多くは健康で社会に貢献している国民に生じるため、社会的な損失は極めて大きい。特発性不整脈症候群の遺伝的背景や不整脈基盤形成の機序の解明は未だに十分ではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は特発性不整脈症候群症例を集積して遺伝的背景とこれに関連した臨床像を明らかにし、遺伝子型と臨床的特徴に応じた個別化治療を確立することである。

3. 研究の方法

(1) 様々な不整脈に罹患した1228症例を国内外より集積し、心臓ナトリウムチャネル遺伝子であるSCN5Aの遺伝子発現を調節しているプロモーター領域ならびにプロモーター機能を修飾する非翻訳領域の遺伝子スクリーニングを行う。

(2) 次世代シーケンス法を用いて同時に約550種の遺伝子をスクリーニングできるアッセイを構築し臨床応用する。次世代シーケンス法を用いた国際的なゲノム関連研究を行う。

(3) 本研究で得られた結果を臨床的特徴ならびに遺伝子型を症例へ還元して不整脈イベントのリスク層別化へ応用する。

4. 研究成果

(1) Brugada症候群、早期再分極症候群、特発性心室細動、洞不全症候群、房室ブロックならびに心房細動の各々の疾患に罹患した症例においてSCN5Aプロモーターの変異を同定した。また同定した変異はプロモーター活性の低下をもたらしていた。

(2) 次世代シーケンス法を用いて同時に約550種の遺伝子をスクリーニングできるアッセイを新たに構築し、新たな不整脈の原因遺伝子候補を多数同定した。すなわち、若年性の重症型QT延長症候群やカテコラミン感受性多形性心室頻拍の原因遺伝子を同定し、論文発表を行った(Circ Arrhythmia 2014)。さらに特発性心室細動の新しい原因遺伝子を同定し、現在培養細胞を用いた機能解析を行っている。たこつぼ型心筋症に伴うQT延長症候群を来す新たな遺伝子変異も同定した。また、次世代シーケンス法を用いた国際的なゲノム関連研究を行い、Brugada症候群に関係する新たな遺伝子を解明した。

(3) 本研究で行われた遺伝子解析の結果はすでに個々の症例に還元されており、原因遺伝子を考慮した薬物療法や生活指導といった不整脈発作予防が行われている。

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. Nagao S, Watanabe H, Sobue Y, Kodama M, Tanaka J, Tanabe N, Suzuki E, Narita I, Watanabe E, Aizawa Y, Minamino T. Electrocardiographic abnormalities and risk of developing cardiac events in extracardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol.* 2015;189:1-5 査読有

2. Sato A, Watanabe H, Sonoda K, Chinushi M, Tsuda T, Izumi D, Furushima H, Minamino T. Augmentation of the J wave by rapid pacing in a patient with vasospastic angina. *Int J Cardiol.* 2014;172:e111-113 査読有

3. Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Kaab S, Guicheney P, Shimizu W, Bhuiyan ZA, Watanabe H, Chazin WJ, George AL, Jr. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circulation. Cardiovascular genetics.* 2014;7:466-474 査読有

4. Katsuomi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol.* 2014;172:519-522 査読有

5. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2013;10:542-547 査読有

6. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, Shimizu W, Horie M, Minamino T, Makita N. SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. *Int J Cardiol.* 2013;165:e21-23 査読有

7. Watanabe H, Minamino T. Role of mutations in L-type calcium channel genes in brugada syndrome, early repolarization

syndrome, and idiopathic ventricular fibrillation associated with right bundle branch block. *Circ J*. 2013;77:1689-1690 査読無

8. Watanabe H, Minamino T. Similarities and differences of clinical characteristics between Brugada syndrome and early repolarization syndrome. *Journal of Arrhythmia*. 2013;29:134-137 査読無

9. Villafane J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, Watanabe H, Horie M, Anttonen O, Kannankeril P, Faulkner B, Bleiz J, Makiyama T, Shimizu W, Hamilton RM, Young ML. Long-Term Follow-Up of a Pediatric Cohort With Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1183-1191 査読有

10. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes CN, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ohno S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y. A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003364 査読有

11. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Kaab S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, Aiba T, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Bezieau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nature genetics*. 2013;45:1044-1049 査読有

12. Watanabe H, Yagihara N, Aizawa Y, Kodama M, Tanabe N, Watanabe T. The cholesterol paradox in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76:1538 査読有

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. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol*. 2012;159:238-240 査読有

14. 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:e60-e61 査読有

15. 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 査読有

16. Watanabe H, Aizawa Y. Letter by Watanabe and Aizawa Regarding Article, "Blood Lipid Levels, Lipid-Lowering Medications, and the Incidence of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study". *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:e80 査読有

17. Sato A, Chinushi M, Suzuki H, Numano F, Hanyu T, Iijima K, Watanabe H, Furushima H. Long QT Syndrome with Nocturnal Cardiac Events Caused by a KCNH2 Missense Mutation (G604S). *Intern Med*. 2012;51:1857-1860 査読有

18. 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 査読有

19. Hasegawa K, Sato A, Watanabe H, Furushima H, Chinushi M, Aizawa Y. Early repolarization and its modification by preexcitation in two patients with intermittent Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:e231-233 査読有

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*. 2012;14:675-681 査読有

21. 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;35:e239-242 査読有

22. Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, Chinushi M, Furushima H, Horie M, Kaneko Y, Imaizumi T, Okubo K, Watanabe I, Shinozaki T, Fukuda K, Joo K, Haissaguerre M. Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1948-1953 査読有

〔学会発表〕(計9件)

1. 渡部裕 学術諮問委員会提言シンポジウム CPVT の薬物療法 2014 年日本心電学会 2014 年7月22日 ザ・プリンスパークタワー東京(東京都港区)

2. 渡部裕 シンポジウム「遺伝性不整脈 最新の話」 CPVT の話題 2014 年日本不整脈学会 2014 年7月22日 ザ・プリンスパークタワー東京(東京都港区)

3. Watanabe H. Ion Channel Mutations Associated with ERS and Other J Wave Syndromes. *Cardiac Electrophysiology Society (CES) Meeting: Early Repolarization*. Heart Rhythm 2014, the Heart Rhythm Society's 35th Annual Scientific Sessions. 2014/5/7. San Francisco, CA (USA).

4. Watanabe H. Inherited Arrhythmic Syndromes: Diagnostic and Prognostic Lessons. Heart Rhythm 2014, the Heart Rhythm Society's 35th Annual Scientific Sessions. 2014/5/9. San Francisco, CA (USA).

5. Watanabe H. Genetics, underlying Mechanisms, and Clinical Characteristics in Early Repolarization Syndrome. 6th Asia Pacific Heart Rhythm Society Meeting. 2013/10/4 HongKong (China)

6. Watanabe H. Gender differences in Risk Factors of Atrial Fibrillation. 6th Asia Pacific Heart Rhythm Society Meeting. 2013/10/5 HongKong (China)

7. Watanabe H. Genetic Background, Clinical Characteristics, and Treatment of Early Repolarization Syndrome. 18th

World Congress on Heart Disease. 2013/7/27 Vancouver (Canada)

8. Watanabe H. Latest advances in CPVT diagnosis and management. Prevention of SCD in CPVT. 7th Asia Pacific Heart Rhythm Society Meeting. 2011/10/30 New Delhi (India)

9. Watanabe H. Idiopathic VF (IVF), Early repolarization syndrome (ERS). Relation to Brugada syndrome. 7th Asia Pacific Heart Rhythm Society Meeting. 2011/10/30 New Delhi (India)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/car/>

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

(2) 研究分担者

佐藤 光希 (SATO, Akinori)
新潟大学医歯学総合病院 助教
研究者番号: 40600044