

平成 29 年 8 月 30 日現在

機関番号：14202  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2013～2016  
課題番号：25460406  
研究課題名(和文) 心筋イオンチャネル病の遺伝疫学と生殖に関する研究  
  
研究課題名(英文) Genetic epidemiology in the ion channel disease  
  
研究代表者  
伊藤 英樹 (Itoh, Hideki)  
  
滋賀医科大学・医学部・講師  
  
研究者番号：30402738  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：日本と欧州3ヶ国(フランス、ドイツ、オランダ)のQT延長症候群679家系3782例の家系調査を実施した。1892変異アレルのうち1155変異アレル(61%)が母系伝達であった。特にLQT1家系のKCNQ1変異アレルでは66%と、KCNH2とSCN5Aの変異アレルより有意に母系伝達が高率であった。また haploinsufficiency、非dominant negativeタイプと比較して、dominant negativeタイプあるいはその他の変異で母系遺伝が優位に高率であった。KCNQ1変異アレルの伝達乖離は変異チャネルの機能変化の程度が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied 3782 genotyped members from 679 European and Japanese LQTS families (2748 carriers). LQTS alleles were more of maternal than paternal origin (61 vs 39%,  $P < 0.001$ ). For LQT1, maternal transmission differs according to the variant level of dysfunction with 68% of maternal transmission for dominant negative or unknown functional consequence variants vs 58% for non-dominant negative and variants leading to haploinsufficiency,  $P < 0.01$ . An excess of disease-causing alleles of maternal origin, most pronounced in LQT1, was consistently found across ethnic groups. This observation does not seem to be linked to an imbalance in transmission of the LQTS subtype-specific grandparental allele, but to the potential degree of potassium channel dysfunction.

研究分野：循環器内科

キーワード：QT延長症候群 遺伝子 KCNQ1

1. 研究開始当初の背景

心筋イオンチャネルの遺伝子変異は心臓不整脈の原因のみならず、心外臓器の病態変化の原因となる。これは心筋イオンチャネルが多臓器に発現分布していることが原因である。心筋カリウムチャネルの遺伝子変異が原因の QT 延長症候群には女性が多いことが報告されている (Imboden M, et al. N Engl J Med 2006; 355: 2744-51)。生殖に参与するイオンチャネル群を明らかにすることで、遺伝カウンセリングや生殖医療への応用が期待されるものと考えられる。

2. 研究の目的

心臓イオンチャネル病の家系を調査し、変異アレルの伝達と発現蛋白の機能異常との関連を検討すること。

3. 研究の方法

KCNQ1, KCNH2, SCN5A の遺伝子変異を有する先天性 QT 延長症候群タイプ 1 (LQT1), タイプ 2 (LQT2), タイプ 3 (LQT3) を対象とし、日本と欧州 3 ヶ国 (フランス、ドイツ、オランダ) の 679 家系 3782 例の家系調査を実施した。本研究で解析した家系データは欧州遺伝学会の Leiden Open Variation Database (LOVD3.0) に登録されている (<http://www.lovd.nl/3.0/home>)。

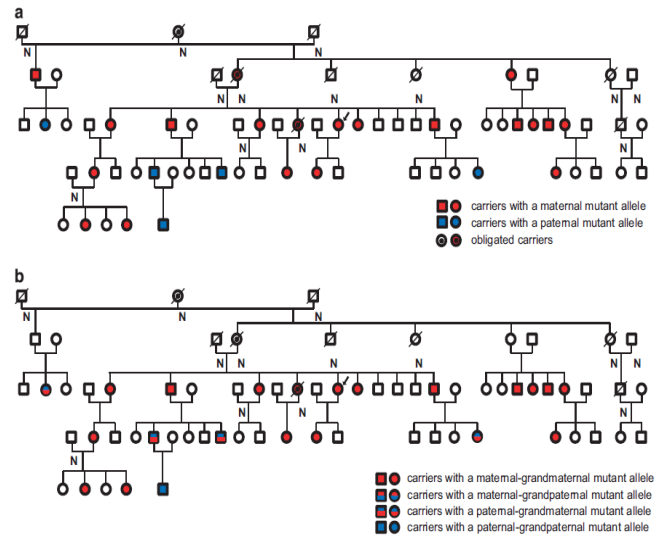
以下の項目が検討された。

- (1) 2 世代間の変異アレルの伝達
- (2) 3 世代間の変異アレルの伝達と正常コントロールとの比較
- (3) 機能異常と変異伝達の関係

4. 研究成果

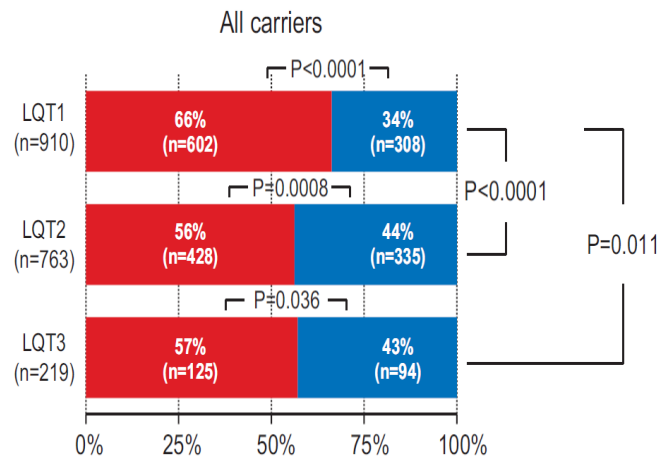
2748 症例の保因者は非保因者より有意に女性が高率であった (57% vs. 51%,  $p=0.0004$ )。下記に KCNQ1 変異による代表的な QT 延長症候群家系を示す (図 1)。

図 1 KCNQ1, R555C 変異の一家系。25 症例の保因者のうち女性は 18 例であった。



(1) 2 世代間の変異アレルの伝達

1892 変異アレルのうち 1155 変異アレル (61%) が母系伝達であった。特に LQT1 家系の KCNQ1 変異アレルでは 66% と、KCNH2 と SCN5A の変異アレルより有意に母系伝達が高率であった。



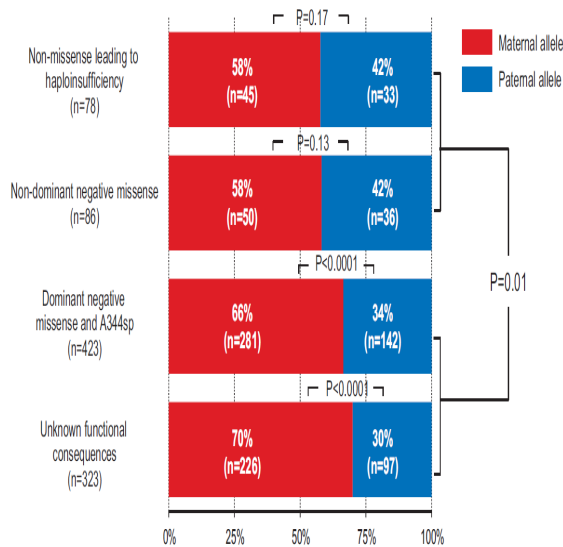
(2) 3 世代間の変異アレルの伝達と正常コントロールとの比較

LQT1 と LQT2 家系では正常コントロールと比較して、母方祖母からの変異アレルの伝達が 39% と 35% と有意に高率であった。

(3) 機能異常と変異伝達の関係

LQT1 の変異では、haploinsufficiency、非 dominant negative タイプと比較して、dominant negative タイプあるいはその他の変異で母系遺伝が優位に高率であった (58% vs. 68%,  $p < 0.01$ ) (図 3)。

図 2 変異タイプ別母胎別伝達率



以上より、KCNQ1 変異アレルの伝達乖離には変異チャネルの機能変化の程度が関与しており、受精卵の成熟過程において KCNQ1 の発現、カリウムチャネルの機能が関与している可能性が示唆された。

## 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)

[雑誌論文](計 39 件)

- Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome.

Heart 2017, in press. 査読有  
doi: 10.1136/heartjnl-2016-310617.

- Yamagata K, Horie M, et al. (2 番目) Genotype-Phenotype Correlation of *SCN5A* Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry.

*Circulation* 6: 2255-2270, 2017. 査読有  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027983.

- Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H. Contribution of a *KCNH2* variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote.

*J Cardiol* 70: 74-79, 2017. 査読有  
doi: 10.1016/j.jcc.2016.09.010.

- Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced  $Ca^{2+}$  release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia.

*Heart Rhythm* 14: 98-107, 2017.  
査読有  
doi: 10.1016/j.hrthm.2016.10.015.

- 伊藤英樹. 疾患・病態別にみた医薬品の禁忌 循環器疾患. 月刊薬事, 2017. 査読無
- 伊藤英樹. 滋賀医科大学 遺伝性不整脈研究室の紹介. Remudy 通信/筋強直性ジストロフィー特別版 1 号. 2017. 査読無
- Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M. Pediatric cohort with phenotypic variability of *ANK2* mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes.

*Circ J* 80: 2435-2442, 2016. 査読有

- Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Kawamura M, Ohno S, Itoh H, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T.

- Patient-specific human induced pluripotent stem cell model assessed with electrical pacing validates S107 as a potential therapeutic agent for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.
- PLoS One* 11: e0164795, 2016. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0164795.
9. Turker I, Makiyama T, Vatta M, **Ito H**, Ueyama T, Shimizu A, Ai T, **Horie M**. A novel *SCN5A* mutation associated with drug Induced Brugada type ECG.

*PLoS One* 11: e0161872, 2016. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0161872.

  10. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, **Ito H**, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T, **Horie M**. Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome.

*Int J Cardiol* 223: 540-542, 2016. 査読有  
doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.215.

  11. Freyermuth F, Rau F, Kokunai F, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day J, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, **Horie M**, Imoto K, Lee KY, Swanson M, Lopez de Munain A, Inada S, **Ito H**, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi M, Charlet N. Splicing misregulation of *SCN5A* contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy.

*Nature Communications* 7: 11067, 2016. 査読有  
doi: 10.1038/ncomms11067.

  12. **Ito H**, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, **Horie M**. The genetics underlying acquired long QT syndrome. Impact for genetic screening.

*Eur Heart J* 37: 1456-64, 2016. 査読有  
doi: 10.1093/eurheartj/ehv695.

  13. Hayashi K, Konno T, Fujino N, **Ito H**, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Tada H, Tsuda T, Tanaka Y, Saito T, Ino H, Kawashiri M, Ohta K, **Horie M**, Yamagishi M. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations.

*JACC Clin Electrophysiol* 2: 279-287, 2016. 査読有  
doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.003

  14. **Ito H**, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Shimizu W, Wilde AAM, Schulze-Bahr E, **Horie M**, Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in Long QT syndrome. Preferential maternal transmission of *KCNQ1* variants linked to channel dysfunction.

*European Journal of Human Genetics* 24: 1160-6, 2016. 査読有  
doi: 10.1038/ejhg.2015.257.

  15. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, **Ito H**, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, **Horie M**. Pediatric cohort with long QT syndrome: *KCNH2* mutation carriers have late onset but severe symptoms.

*Circ J* 80: 696-702, 2016. 査読有  
doi: 10.1253/circj.CJ-15-0933.

  16. Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, **Ito H**, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Miyamoto K, Noda T, Sugano Y, Kanzaki H, Anzai T, Kusano K, Yasuda S, **Horie M**, Ogawa H. Practical Applicability of Landiolol, an Ultra-short-acting 1-selective Blocker, for Rapid Atrial and Ventricular Tachyarrhythmias with Left Ventricular Dysfunction.

*J Arrhythmia* 32: 82-8, 2016. 査読有  
doi: 10.1016/j.joa.2015.09.002.

  17. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, **Ito H**, Hayashi H, **Horie M**. Multigenerational Inheritance of Long

- QT Syndrome Type 2 in a Japanese Family.
- Intern Med* 55: 259-62, 2016. 査読有  
doi:10.2169/internalmedicine.55.6014.
18. **Itoh H**, Dochi K, Shimizu W, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukuyama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Guicheney P, **Horie M**. A common mutation of long QT Syndrome type 1 in Japan.
- Circ J* 79: 2026-30, 2015. 査読有  
doi: 10.1253/circj.CJ-15-0342.
19. Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, **Itoh H**, Makiyama T, Yoshida Y, **Horie M**. Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism.
- Clin Genet* 87: 279-83, 2015. 査読有  
doi: 10.1111/cge.12357.
20. **伊藤英樹**. Electrocardiography A to Z-心電図のリズムと波を見極める。Torsade de pointesとは? 168, 日本医師会雑誌特別号 生涯教育シリーズ 2015. 査読無
21. **伊藤英樹**. Electrocardiography A to Z-心電図のリズムと波を見極める。QT 延長症候群. 218-219, 日本医師会雑誌特別号 生涯教育シリーズ 2015. 査読無
22. **伊藤英樹**. Electrocardiography A to Z-心電図のリズムと波を見極める。遺伝子診断. 285, 日本医師会雑誌特別号 生涯教育シリーズ 2015. 査読無
23. **伊藤英樹**, 藤居祐介, **堀江稔**. 不整脈治療 update 第4巻 Short-coupled variant of torsade de pointesとはどのような疾患か. 175-180, 医薬ジャーナル社 2015. 査読無
24. Fukuyama M, Wang Q, Kato K, Ohno S, Ding WG, Toyoda F, **Itoh H**, Kimura H, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, **Horie M**. Long QT Syndrome Type8: Novel CACNA1C Mutations Causing QT Prolongation and Variant Phenotypes.
- Europace* 16: 1828-37, 2014. 査読有  
doi: 10.1093/europace/euu063.
25. Hasegawa K, Ashihara T, Kimura H, Jo H, **Itoh H**, Yamamoto T, Aizawa Y, **Horie M**. Long-term pharmacology therapy of Brugada syndrome: Is attenuation of J waves a marker of drug efficacy?
- Intern Med* 53: 1523-6, 2014. 査読有
26. Wang Q, Ohno S, Ding WG, Fukuyama M, Miyamoto A, **Itoh H**, Makiyama T, Wu J, Kimura H, Bai J, Toyoda F, Hasegawa K, Naiki N, Hayashi H, Matsuura H, **Horie M**. Gain of function *KCNH2* mutations in patients with Brugada syndrome or Brugada-like ECG pattern.
- J Cardiovasc Electrophysiol* 25: 522-30, 2014. 査読有  
doi: 10.1111/jce.12361.
27. Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, **Itoh H**, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, **Horie M**, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1.
- Neurology* 82: 1058-64, 2014. 査読有  
doi: 10.1212/WNL.0000000000000239.
28. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, **Itoh H**, **Horie M**. Nonsense-Mediated mRNA Decay due to a CACNA1C Splicing Mutation in a Patient with Brugada Syndrome.
- Heart Rhythm* 11: 629-34, 2014. 査読有  
doi: 10.1016/j.hrthm.2013.12.011.
29. Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, **Itoh H**, Makiyama T, Ushinohama H, Makita N, **Horie M**. Exon-3 Deletion of RYR2 Encoding Cardiac Ryanodine Receptor is Associated with Left Ventricular Non-Compaction.
- Europace* 16: 1646-54, 2014. 査読有  
doi: 10.1093/europace/eut382.
30. Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, **Itoh H**, Ding WG, Toyoda F, Makiyama T, Aoki H, Nakamura Y, Delisle BP, Matsuura H, **Horie M**. A novel missense mutation identified

in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open  $I_{Ks}$  channels.

*Heart Rhythm* 11: 67-75, 2014. 査読有  
doi: 10.1016/j.hrthm.2013.09.073.

31. Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Aiba T, Nakano Y, Shimizu W, Matsuura H, Makita N, Horie M.  
A rare KCNE1 polymorphism, D85N, as a genetic modifier of long QT syndrome.

*Journal of Arrhythmia* 30: 161-6, 2013.  
査読有

32. Kato K, Makiyama T, Wu J, Ding WG, Kimura H, Naiki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura H, Horie M.  
Cardiac channelopathies associated with infantile fatal ventricular arrhythmias. From the cradle to the bench.

*J Cardiovasc Electrophysiol* 25: 66-73, 2013. 査読有  
doi: 10.1111/jce.12270.

33. Duchatelet S, Crotti L, Peat RA, Denjoy I, Itoh H, Berthet M, Ohno S, Fressart V, Monti MC, Crocamo C, Pedrazzini M, Dagradi F, Vicentini A, Klug D, Brink PA, Goosen A, Swan H, Toivonen L, Lahtinen AM, Kontula K, Shimizu W, Horie M, George AL, Trégouët DA, Guicheney P, Schwartz PJ.

Identification of a *KCNQ1* Polymorphism Acting as a Protective Modifier against Arrhythmic Risk in Long QT Syndrome.

*Circ Cardiovasc Genet* 6: 354-61, 2013.  
査読有  
doi: 10.1161/CIRCGENETICS.

34. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, Sumitomo N, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M.

Genetic Background of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Japan.

*Circ J* 77: 1705-13, 2013. 査読有

35. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Kimura H,

Makiyama T, Itoh H, Ito M, Horie M.  
L-Type calcium channel mutations in Japanese patients with inherited arrhythmias.

*Circ J* 77: 1799-806, 2013. 査読有

36. Ohno S, Nagaok I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Shimizu A, Horie M.

Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia.

*Circ J* 77: 1534-42, 2013. 査読有

37. Bezzina CR, Horie M, et al. (30 番目)  
Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death.

*Nat Genet* 45, 1044-9, 2013.  
doi: 10.1038/ng.2712.

38. 伊藤英樹. 致死性不整脈診療の最前線.  
先天性QT延長症候群. 62-67, 最新医学  
2013. 査読無

39. 伊藤英樹. レジデントノート 心電図  
の読み方トレーニング.  
見逃すな! 薬物中毒と電解質異常.  
89-94, 羊土社 2013. 査読無

[図書](計 1 件)

- 1) 伊藤英樹. 不整脈症候群.  
QT延長症候群の臨床診断. 19-23, 南江  
堂 2015. 査読無  
伊藤英樹. 不整脈症候群.  
後天性QT延長症候群. 38, 南江堂 2015.  
査読無

[その他]

ホームページ:

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 英樹 (ITO, Hideki)  
滋賀医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 3 0 4 0 2 7 3 8

### (2) 研究分担者

堀江 稔 (HORIE, Minoru)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 9 0 1 8 3 9 3 8