

令和3年7月6日

報道各位

国立循環器病研究センター  
日本医療研究開発機構

## ブルガダ症候群における突然死の遺伝的リスクを解明

国立循環器病研究センター（大阪府吹田市、理事長：大津欣也、略称：国循）の蒔田直昌研究所副所長らの研究チームは、心臓突然死の原因のひとつであるブルガダ症候群において機能低下型 *SCN5A* 変異が突然死の遺伝的リスクとなることを世界で初めて示しました。本研究成果は欧州の科学誌「European Heart Journal」に令和3年7月5日付で online 掲載されました。

### ■背景

ブルガダ症候群(BrS)は心電図 V<sub>1-3</sub> 誘導の ST 上昇を特徴とし、重症不整脈の発症によって突然死をきたす稀な遺伝性不整脈で、一見して健康な青壮年男性が夜間突然死する「ぼっくり病」との関連が疑われています。約 15%の症例では心筋 Na イオンチャンネル *SCN5A* 変異が同定されますが、我々はこの変異が突然死の遺伝的リスクとなることを 2017 年に明らかにしました。しかし、この中には Na チャンネルになんら影響をもたらさない機能的に良性のバリエーションが含まれている可能性があったため、実験的に機能低下を示す悪性 *SCN5A* 変異を選んで遺伝的リスクを正確に検証する必要性がありました (図)。また *SCN5A* 以外の遺伝子について、レアバリエーション (注 1) が持つ遺伝的リスクはこれまで検討されていませんでした。

### ■研究方法と成果

415 名の日本人 BrS 患者から同定した 55 個の *SCN5A* 変異が心筋 Na チャンネルに機能的な影響を与えるかどうかを「パッチクランプ法」(注 2) という電気生理学的な解析法と文献検索を用いて調べ、45 個が機能低下型変異であると判断して、長期生命予後を比較しました (図)。その結果、機能低下型変異を持つ BrS 患者 45 人の致死性不整脈の発生率(年間 7.9%)は、それを持たない 370 人(年間 2.1%) や BrS 全体(415 人、年間 2.5%)より有意に高く、また 55 個の *SCN5A* 変異保有者 60 人の致死性不整脈発生率(年間 5.1%)よりも高いことが分かりました。このことから、機能低下型 *SCN5A* 変異が突然死の確実な遺伝的リスクであること、*SCN5A* 変異に実験的に機能低下を見出すことにより遺伝的リスクとして重みづけが可能になることが初めて明らかになりました。さらに、別の BrS 288 名の全エクソン解析により、*SCN5A* 以外のレアバリエーションについて検討しましたが、突然死のリスクとなる遺伝子は *SCN5A* 以外にないことが分かりました。

### ■今後の展望と課題

現在知られている *SCN5A* 変異の約 70%は臨床的意義が不明ですが、機能解析による重症度評価の確立によって、BrS 患者の個別リスク予測が可能になります。また BrS の 85% を占める *SCN5A* 陰性症例の病因を解明するために、全ゲノムシーケンスなどによるさらなる網羅的ゲノム研究が望まれます。

■発表論文情報

著者：Taisuke Ishikawa,\* Hiroki Kimoto,\* Hiroyuki Mishima, Kenichiro Yamagata, Soshiro Ogata, Yoshiyasu Aizawa, Kenshi Hayashi, Hiroshi Morita, Tadashi Nakajima, Yukiko Nakano, Satoshi Nagase, Nobuyuki Murakoshi, Shinya Kowase, Kimie Ohkubo, Takeshi Aiba, Shimpei Morimoto, Seiko Ohno, Shiro Kamakura, Akihiko Nogami, Masahiko Takagi, Matilde Karakachoff, Christian Dina, Jean-Jacques Schott, Koh-ichiro Yoshiura, Minoru Horie, Wataru Shimizu, Kunihiro Nishimura, Kengo Kusano, Naomasa Makita

題名：Functionally-Validated *SCN5A* Variants Allow Interpretation of Pathogenicity and Prediction of Lethal Events in Brugada Syndrome

掲載誌：European Heart Journal

European Heart Journal オンライン版に 2021 年 7 月 5 日掲載されました。

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab254> (巻・号・頁未定)

■ <発表者>

国立研究開発法人国立循環器病研究センター  
研究所／創薬オミックス解析センター  
〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町 6 番 1 号  
TEL：06-6170-1070 FAX：06-6170-1602  
E-mail：makitan“AT”ncvc.go.jp

■ <AMED 事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)  
ゲノム・データ基盤事業部 ゲノム医療基盤研究開発課  
ゲノム創薬基盤推進研究事業事務局  
〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目 7 番 1 号 読売新聞ビル 22F  
TEL：03-6870-2228 FAX：03-6870-2244  
E-mail：genomic-medicine“AT”amed.go.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。

■謝辞

本研究は、下記機関より資金的支援を受け実施されました。

文部科学省科学研究費 (JP18KK0245, JP18H02808, JP20K08416)

国立研究開発法人日本医療研究開発機(AMED) (JP21kk0305011)

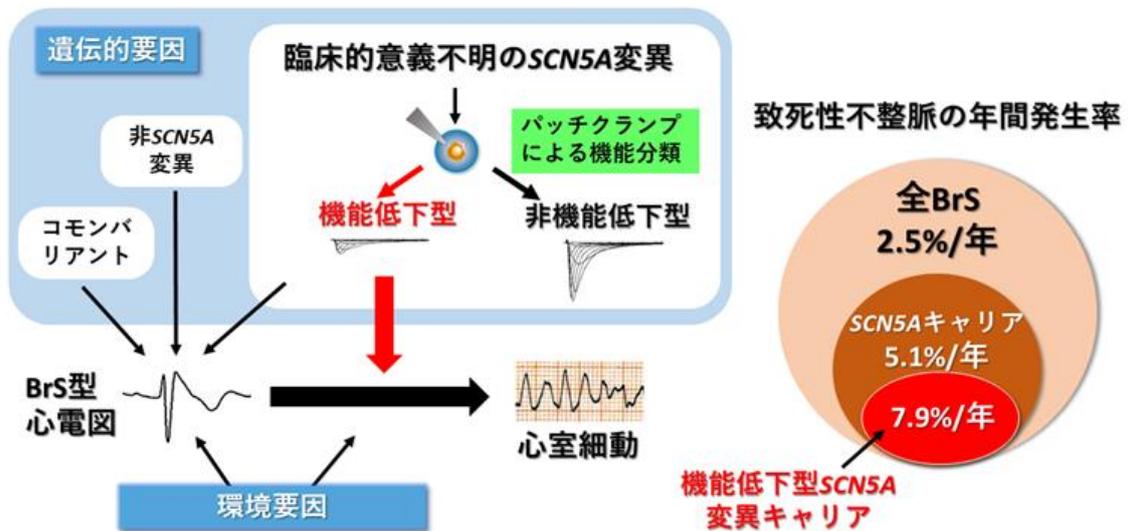
<注釈>

(注1) 集団中に極めて低い頻度で存在する遺伝子バリエーションのことで、病気の原因となる悪性バリエーションであることが比較的多い。

(注2) パッチクランプ法とは電気生理学的な実験方法のひとつである。先端がとても細かいガラス電極を細胞に近づけたり差し込んだりして、細胞のイオンチャネル等を介した電流を記録する方法。本研究では、ヒト心筋 Na チャネルの変異遺伝子を強制的に導入した細胞を用いている。

<図表>

図. BrS型心電図には種々の遺伝的要因と環境要因が関わるが、突然死の遺伝的リスクは永く不明であった。2017年に我々は *SCN5A* 変異が有用であることを示した。さらに本研究では *SCN5A* 変異のうち、機能低下型の *SCN5A* 変異を持つ患者群を再評価したところ、致死性不整脈の年間発生率が 5.1%/年から 7.9%/年に上昇したことなどから、BrS患者の予後予測において、機能低下型の *SCN5A* 変異に着目することが特に重要であることが分かった。



※この報道資料は、大阪科学・大学記者クラブの皆様にお届けしています。

**【報道機関からの問い合わせ先】**

国立循環器病研究センター (代表)06-6170-1070  
総務課広報係(内線 31120) 大谷・榊崎