

# ＜難治性疾患克服研究事業＞

## 先天性QT延長症候群の遺伝的背景に基づく治療指針の検討

研究代表者：滋賀医科大学内科学講座（循環器・呼吸器） 教授 堀江 稔

### 研究目的(背景)

先天性QT延長症候群の遺伝的背景とそれに基づく治療指針を明らかにするために、我々が1996年から集積している症例コホートで、その遺伝子異常の分布解析・機能解析を通して、その遺伝的に決定される重症度を決定し、ひいてはテーラーメイド医療への提言をする。

### 研究成果

先天性QT延長症候群の発症者612例の遺伝子解析にて責任遺伝子変異が同定できたのは310例であり、家族の変異キャリアーの293例を加えて、合計603例を対象に検討をおこなった。この603例の責任遺伝子変異が同定できたケースで、単変異のみの保有者は568症例、2変異を保有していたのは35例であった。また、発症者レベルでは、単変異保有例は284名であり、その内訳はLQT1が117名、LQT2が138名、LQT3が27名、LQT5が2名、2変異保有例が26名であった。症状の有無、発症時の年齢、心電図でのQT、QTc、RR時間を検討した。単変異群と2変異群に分けると、2変異例では、QTc時間が有意に延長し、その発症率も高く発病年齢は若年であった。β遮断薬の内服率も有意に高率であった。しかし2変異症例の家族を検討すると、その家族キャリアーの臨床像は有意に軽く、従って個々の遺伝子異常の機能障害は軽度であることが推察された。複数変異症例を有するQT延長症候群の症例では単変異症例よりきめ細かい治療が必要である。

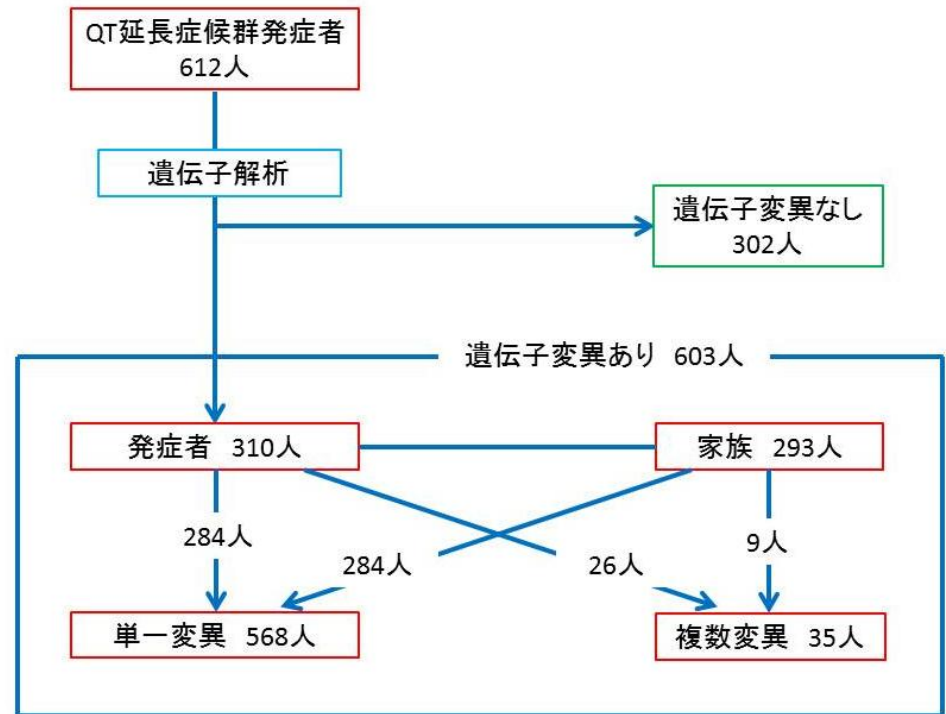


図1：我々のコホートでの遺伝子解析の結果

## 結論

遺伝子検査を網羅的に行うことにより、LQTSの代表的3原因遺伝子においてさえ、複数変異のキャリアーが8.4%も存在することが明らかとなった。この値は白人で検討された他の3つの報告とほぼ同じ頻度であるが、既報と異なり、compound mutation症例では、QTc時間の延長がsingle mutation症例よりも有意に延長し発症年齢も低いことが示された。患者さんの予後を推測する上、compoundなのかそうでないのかを明らかにすることは非常に重要であることが判明し、本症候群にける遺伝的背景に基づく治療方針の決定に寄与すると考えられた。

## 期待される成果・今後の展望

QT延長症候群の遺伝子診断に基づく治療選択では、複数変異症例を有するQT延長症候群の症例では単変異症例よりきめ細かい治療が必要であるので、ひとつの変異を発見したから検査をやめるのではなく、すくなくともLQT1,2,3については、網羅的に検索することにより、正しい診断を行い、治療に役立てることが重要である。

## 用語の説明

single mutation                      単一変異  
compound mutation                複数変異

## 分担研究者

清水 渉 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈部 医長  
伊藤英樹 滋賀医科大学 内科学講座(循環器) 助教  
牧山 武 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教

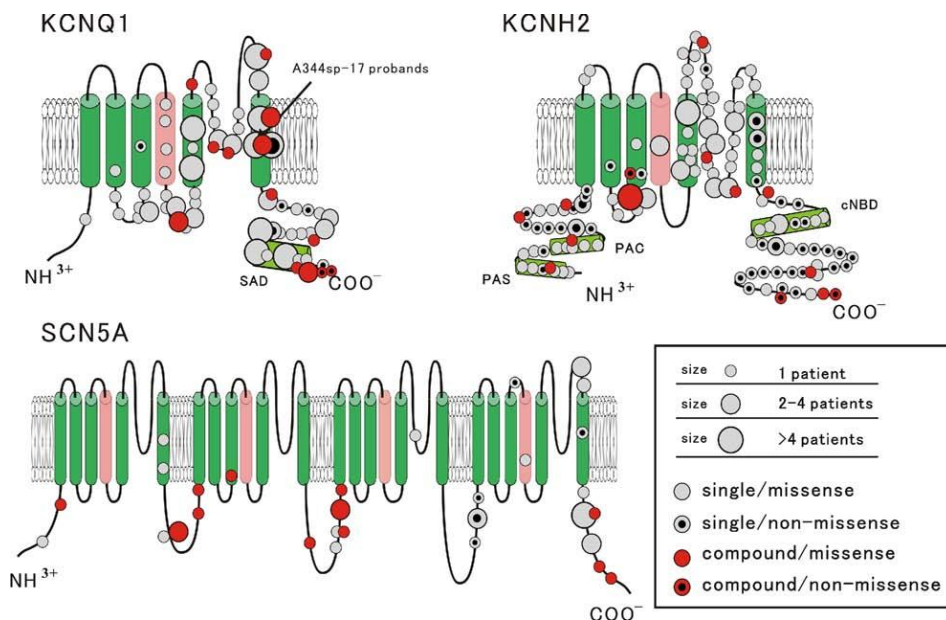


図2: 先天性QT延長症候群で最も頻度の高いLQT1(KCNQ1)、LQT2(KCNH2)、LQT3(SCN5A)における各変異の部位と頻度を表す。グレイの丸は単一変異、赤の丸は2変異以上を同時に有する患者さんを示し、丸の大きさはその頻度(何人同定できたか)を示す。すべて発端者。