

## 平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

研究開発代表者 (所属機関・氏名)	国立大学法人長崎大学 蒔田直昌
研究開発課題名	心臓突然死の発症リスク遺伝子の解明と層別化システムの構築

### 1. 研究開発の目的

本研究開発の目標は、我が国における心臓突然死の病因を解明し、個人の客観的リスクに応じた心臓突然死の予防医療を実現することである。その目標のために、遺伝性致死性不整脈患者のゲノムを網羅的シーケンス法で解析して、未知の疾患遺伝子を同定し、心臓突然死のリスクを客観的に層別化するシステムを構築する。

### 2. 研究開発の概要

心臓突然死のあらたな病因を解明し、リスクに応じた心臓突然死の予防医療を実現するために、3年間でQT延長症候群(LQTS)800例を疾患パネルのディープシーケンス(A-01)と、ブルガダ症候群(BrS)・特発性心室細動(IVF)300例の全エクソン解析を行う(A-02)。リスク遺伝子の候補は、細胞発現系・iPS心筋細胞を用いて機能を評価し、候補を絞り込む。さらに、予後良好な無症候性BrSと予後不要な有症候性BrSの間で、変異・レアバリアントの頻度のサブ解析と致死性イベントの調査を用いた多変量解析から、致死性イベントに関連する遺伝的素因を明らかにし、心臓突然死のリスクを客観的に層別化するシステムを構築する。

### 3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

#### プロジェクト A: 致死性不整脈症候群のゲノム解析

##### 1. A-01: LQTS のディープシーケンス

遺伝子変異が同定されていないLQTS発端者800人を集積し、約100個の疾患遺伝子パネルを作成し網羅的にシーケンスすることが目的である。初年度150人の集積を目標としていたが、2016年4月現在、約600人のゲノムが集積された。候補遺伝子パネルと増幅プライマーのデザインは終了し、納入待ちの状態である。これらの試薬類が納入され次第、ディープシーケンスを開始する。

##### 2. A-02: BrS・IVF の全エクソン解析

有症候性BrS発端者300人の全エクソン解析をすることが目的である。これまでに約300例の症例が集積された。全エクソン解析は現在までに48例(長崎大学)で解析が終了し、88例(長崎大学48例、国立循環器病センター40例)で解析中である。今後136例のデータを統合し解析する予定であり、さらに15-200例の全エクソン解析を進める。なお、本年度の研究進捗から有症候BrSのゲノムを十分確保できるめどがたった。本研究では突然死の病因を効率よく解明するため、疾患の定義と遺伝的要因の関与が不明瞭な特発性心室細動を研究対象から除外し、有症候性BrSに限定する。

#### プロジェクト B: 突然死のリスク層別化

A-02の研究で用いるBrSには匿名化された臨床データが添付されている。無症候性BrSと有症候性BrS

サブグループの致死性イベントの臨床経過と、プロジェクト A-02 で明らかになる疾患遺伝子候補のレアバリエーションや変異の頻度や臨床要因で多変量解析を行い、致死性不整脈の発症に影響を与える遺伝的要因が明らかにする。