

2015 年度 AMED 発症メカニズム研究領域 「オーダーメイド医療の実現プログラム」
「心臓突然死の発症リスク遺伝子の解明と階層化システムの確立」

研究開発代表者：長崎大学分子生理学 教授 蒔田直昌 (課題 ID: 15663808)

研究の概要

本研究は、遺伝子変異陽性率が低く致死率が高い BrS/IVF と、先行研究の全エクソン解析で新たな候補遺伝子が同定された LQTS を中心に新規リスク遺伝子を探索し、個人の突然死のリスクレベルを層別化するシステムを構築する。

● プロジェクト A: 致死性不整脈症候群のゲノム解析

A01. LQTS 新規候補遺伝子のパネルを用いたディープシーケンシング

本研究分担者の田中らが全エクソン解析で最近解明した LQTS の新規候補遺伝子のパネルを作成し、遺伝子変異陰性 LQTS 患者 800 人をスクリーニングする。

A02. BrS/IVF 300 人の全エクソン解析

心筋 Na チャネル遺伝子(SCN5A)に変異がないことを確認した BrS と IVF 症例を対象にする。発端者とその家族 300 人の全エクソン解析を行い、公共ゲノムバリエーションデータベースと有害度予想アルゴリズムでフィルタリングし、疾患遺伝子候補をリストアップする。さらに、候補遺伝子スクリーニング用のパネルを作成し、全エクソン解析が行われない別の BrS・IVF 発端者 300 人に対してディープシーケンスを行い、新規疾患遺伝子を同定する。

● プロジェクト B: 突然死のリスク層別化

1. 機能解析

候補遺伝子の遺伝子解析には、細胞発現系または患者の iPS 由来疾患心筋細胞を用いる。細胞生理学的機能を正常と比較し、致死性不整脈の発症メカニズムを詳細に解析する。また候補遺伝子が多岐にわたり狭小化が困難な場合は、「パスウェイ解析」で共通の分子メカニズムを推測する。

2. 前向き解析

上記のゲノム解析で同定された新規リスク遺伝子候補の中から、突然死と関連するものを選択するために、解析したすべての BrS 症例を初診時までさかのぼり、そこから一定期間前向きに致死性イベントの有無を観察する。遺伝的リスク因子とイベントの関連を多変量解析し、関連があるリスクを数値化・層別化し、個人の客観的な遺伝的リスクレベルに基づく「心臓突然死のオーダーメイド予防医療」の実現をめざす。