

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)

研究の目的

本研究の目的は、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。その目的のために、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。

我が国では毎年約 6~8 万人が心臓突然死している。遺伝性不整脈に対する診断・治療の遅れは、患者の生活の質を極端に低下させ、突然死のリスクを押し上げるが、一方で、過剰な予防医療は、患者に強い精神的肉体的ストレスを与え、国家に社会経済的圧迫をもたらす。心臓突然死を適切に予防するためには、個人のリスクを発症前に正確に把握し、リスクレベルに応じた予防医療を実現することが重要である。

● 原因解明が進んだ致死性不整脈と未解明の不整脈

本研究チームは現在約 5,400 例の遺伝性不整脈患者のゲノム DNA と臨床データを保存している (QT 延長症候群(LQTS): 約 3,000 例、ブルガダ症候群(BrS):約 1,300 例、特発性心室細動 (IVF) :約 220 例)。遺伝子研究が最も進んでいる LQTS では変異判明率は 8 割以上で、その情報は遺伝型特異的な治療法の選択や予後予測に広く活用されている。一方、BrS や IVF は我が国では罹患率が高いにもかかわらず、遺伝子変異の判明率は極めて低く、予後予測を可能にする要因として認められているのは、失神や致死性イベントのみである。したがって現時点では、これらの不整脈に対する発症前予防 (一次予防) は実現していない。これは BrS や IVF の疾患固有の特徴だと考えることもできるが、**BrS や IVF に対してこれまで体系的な網羅的ゲノム解析がなされた実績がないことが最大の原因**だと思われる。

● 突然死の遺伝的リスクとは何か、予知・予防は可能なのか

本研究は、我が国で初めての心臓突然死に関するゲノム疫学研究である。心臓突然死の一次予防を実現するために、以下の基本方針で研究を進める。

1. オールジャパンの布陣で集積した致死性不整脈患者のゲノム DNA を大規模に解析し、未知の疾患原因遺伝子を探索する。
2. 患者 iPS 心筋細胞を用いた機能解析によって疾患の原因となるゲノム変異を同定する。同定した遺伝的リスクを層別化して前向き研究で検証し、個人のリスクレベルに応じた個別化予防医療の実現につなげる。