

QT延長症候群とBrugada症候群の性差

Gender difference in the long QT syndrome and the Brugada syndrome

清水 渉¹⁾ 里見和浩¹⁾ 栗田隆志¹⁾ 鎌倉史郎¹⁾ 小久保喜弘²⁾
友池仁暢¹⁾²⁾

《Abstract》

近年、いくつかの遺伝性不整脈疾患がイオンチャネルや細胞膜蛋白の機能をつかさどる遺伝子の異常により発症するイオンチャネル病であることが判明した。一方、性ホルモンはK⁺電流をはじめとする種々のイオン電流を修飾するため、イオンチャネル病における性差に重要な役割を果たす。先天性QT延長症候群(LQTS)、特にLQT1では、初回心事故の発生年齢は女性に比べて男性で若く、男性では思春期(15歳)以降の初回心事故発生率は急速に減少するのに対して、女性では40歳前後まで初回心事故発生率は増え続ける。思春期前の心事故発生頻度の違いには、男女の活動性の違いが関与すると考えられるが、思春期以降の性差には、男性ホルモンであるテストステロンが重要な役割を果たすと考えられる。Brugada症候群は、これまで報告されているNa⁺チャネル遺伝子のSCN5Aにおける変異はすべて常染色体優性遺伝形式をとるにもかかわらず、圧倒的に男性に頻度が多い。これには、動物実験により、右室心外膜細胞の一過性外向き電流(I_{to})密度が、女性に比べて男性で高いことが関与することが示唆されている。一方で、男性ホルモンであるテストステロンは、外向きのK⁺電流を増強し、内向きのCa²⁺電流を減少することにより、Brugada症候群を発症しやすくする方向に作用し、Brugada症候群における性差に関与すると考えられる。

● はじめに

過去10年間の分子生物学的研究の飛躍的な進歩により、いくつかの家族性不整脈疾患がイオンチャネル病であることが判明した。すなわち同定された原因遺伝子がイオンチャネルや細胞膜蛋白の機能をつかさどるために、これらの遺伝子異常によりイオンチャネルや細胞膜蛋白の機能障害を来し、病気を発症するものである。代表的な疾患としては、先天性または後天性QT延長症候群(LQTS)、Brugada症候群、進行性心臓伝導欠損(Lenegre病)、家族性洞機能不全症候群、家族性房室ブロック、カテコラミン感受性多形性心室頻拍、家族性心房細動、QT短縮症候群などが含まれる。このうち、先天性LQTSではイオンチャネルや細胞膜蛋白機能に関係する9つの遺伝子型が¹⁾、Brugada症候群ではヒト心筋Na⁺チャネルをコードするSCN5Aの異常が報告されている²⁾。また薬剤などによる後天性LQTSの一部の患者

でも、先天性LQTSの原因遺伝子であるKCNQ1、KCNH2、SCN5Aの遺伝子変異が報告されている³⁾。先天性LQTSでは、各遺伝子型と臨床病態との関連(genotype-phenotype correlation)が詳細に検討され、遺伝子診断の結果が患者の管理、治療にも反映されている¹⁾⁴⁾。一方で、性ホルモンはK⁺電流をはじめとする種々のイオン電流を修飾することが報告されており^{5)~7)}、これらのイオンチャネル病の臨床病態における性差に重要な役割を果たすことが推測される。本稿では、イオンチャネル病の代表的疾患として、先天性LQTSとBrugada症候群をとりあげ、その性差について最近の成績も含めて概説する。

● 先天性QT延長症候群

先天性LQTSの国際登録による成績によれば、初回心事故の発生年齢は女性に比べて男性で若く、男性では思春期(15歳)以降の初回心事故発生率は少なくなるのに対して、女性では40歳前後まで初回心事故

国立循環器病センター 心臓血管内科¹⁾、同 循環器病予防検診部²⁾

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine¹⁾, Department of Preventive Cardiology²⁾, National Cardiovascular Center

Wataru Shimizu¹⁾, Kazuhiro Satomi¹⁾, Takashi Kurita¹⁾, Shiro Kamakura¹⁾, Yoshihiro Kokubo²⁾, Hitonobu Tomoike¹⁾²⁾

● Key words ; 性ホルモン, イオンチャネル, 遺伝子, QT延長症候群, Brugada症候群

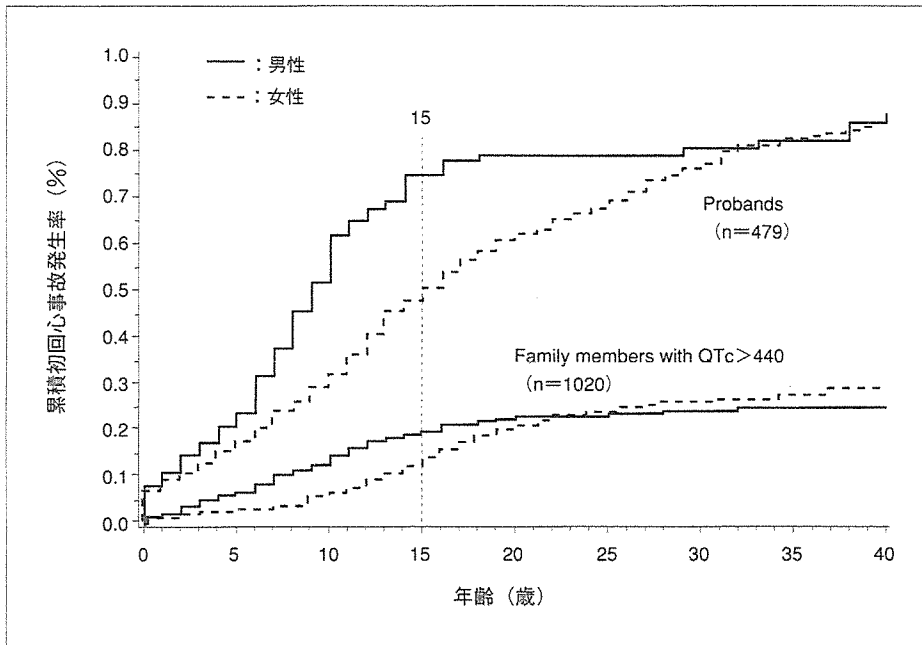


図 1
 先天性QT延長症候群における
 累積初回心事故発生率の性差
 (文献⁸⁾を改変)
 発端者(proband), 修正QT(QTc)時
 間が440ms以上の家族構成員のい
 ずれにおいても, 初回心事故の発
 生年齢は女性に比べて男性で若い.
 男性では思春期(15歳:点線)以降
 の初回心事故発生率は少なくなる
 のに対して, 女性では40歳前後ま
 で初回心事故発生率は増え続け
 る。

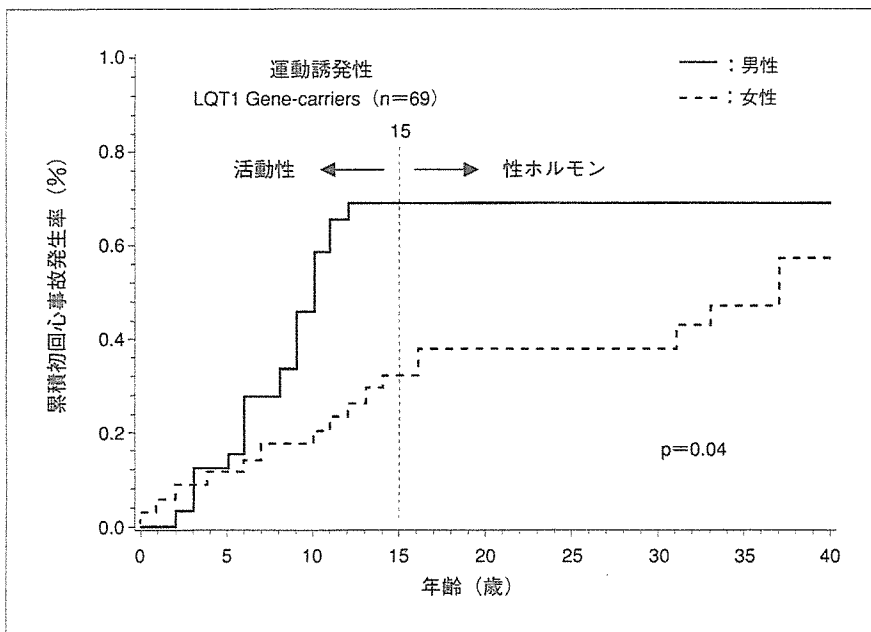


図 2
 LQT1型先天性QT延長症候群に
 おける累積初回心事故発生率の
 性差
 (文献⁸⁾を改変)
 LQT1患者の初回心事故は, 男性
 では思春期(15歳:点線)以前に全
 例で発生するのに対して, 女性
 では40歳前後まで初回心事故
 発生率は増え続ける。

故発生率は増え続ける(図1)⁸⁾。この傾向は、特に遅延整流K⁺電流(I_K)の活性化の遅い成分(I_{Ks})の機能低下によるLQT1患者で顕著で、LQT1男性では全例15歳以下で初回心事故を発症するとされている(図2)⁸⁾。LQT1は交感神経刺激に対して最も感受性の強い遺伝子型であり、失神発作や心停止などの

心事故の多くは運動中に起こることが報告されている⁴⁾⁹⁾。思春期前に女性に比べて男性において心事故の発生頻度が多いのは、特に思春期前では男性の活動性が高いことである程度説明が可能である。しかし、思春期以降に男性で初回心事故の発生頻度が急速に減少し、一方女性ではその後も一定の頻度で

ちらが原因でどちらが結果であるかは明らかでないが、低体脂肪は、Brugada症候群のリスクファクターであるか、あるいはBrugada症候群のバイスタンダーサインである可能性が示唆された。

●おわりに

性ホルモンは K^+ 電流をはじめとする種々のイオン電流を修飾するため、イオンチャネルの遺伝子異常によって発症するイオンチャネル病の臨床病態や自然経過に密接に関連する。先天性LQTSやBrugada症候群などの遺伝性不整脈疾患患者において、性ホルモンの影響を考慮することは、これらの疾患の性差や自然予後を考える上で重要である。

文 献

- 1) Shimizu W : The long QT syndrome : Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005 ; 67 : 347-356
- 2) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al : Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998 ; 392 : 293-296
- 3) Donger C D, Denjoy I, Berthet M, et al : KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997 ; 96 : 2778-2781
- 4) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al : Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome : Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001 ; 103 : 89-95
- 5) Shuba YM, Degtiar VE, Osipenko VN, et al : Testosterone-mediated modulation of HERG blockade by proarrhythmic agents. *Biochem Pharmacol* 2001 ; 62 : 41-49
- 6) Liu XK, Katchman A, Whitfield BH, et al : *In vivo* androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res* 2003 ; 57 : 28-36
- 7) Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, et al : Non-transcriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation* 2005 ; 112 : 1701-1710
- 8) Locati E H, Zareba W, Moss AJ, et al : Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome : Findings from the international LQTS registry. *Circulation* 1998 ; 97 : 2237-2244
- 9) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al : Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 633-642
- 10) Pham TV, Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, et al : Testosterone diminishes the proarrhythmic effects of dofetilide in normal female rabbits. *Circulation* 2002 ; 106 : 2132-2136
- 11) Viskin S : Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999 ; 354 : 1625-1633
- 12) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome : a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 1391-1396
- 13) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al : Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005 ; 111 : 659-670
- 14) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, et al : Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model : High resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 2006 (in press)
- 15) Shimizu W : Editorial comment. Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome)? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 (in press)
- 16) Bezzina CR*, Shimizu W*, Yang P*, et al : A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 2006 (in press) *These 3 authors equally contributed
- 17) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999 ; 100 : 1660-1666
- 18) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S : Current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005 ; 2 : 408-414
- 19) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al : Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002 ; 106 : 2004-2011
- 20) Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, et al : Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration : a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *PACE* 2003 ; 26 : 1551-1553
- 21) Shimizu W, Matsuo K, Satomi K, et al : Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *Circulation* 2004 ; 110 : III-500 (Abstract)

イオンチャネル病としての不整脈

— 遺伝子変異と遺伝子多型

Ion channelopathy



清水 渉

Wataru SHIMIZU

国立循環器病センター心臓血管内科

◎分子遺伝学的研究の進歩により、一部の遺伝性致死性不整脈疾患が心筋イオンチャネル機能や細胞膜蛋白の調節に関係する遺伝子の変異によって発症することが判明し、“イオンチャネル病”という概念が生まれた。もっとも遺伝子診断率の高い先天性 QT 延長症候群では 9 つの遺伝子型が同定されており、遺伝子型と表現型の関連が詳細に検討され、遺伝子情報が患者の治療や生活指導に還元されている。また、一塩基多型 (SNP) などの遺伝子多型の修飾因子としての役割や催不整脈性についても報告されている。



Key word : 遺伝子変異, 一塩基多型, イオンチャネル病, 突然死

先天性 QT 延長症候群 (long QT syndrome : LQTS) をはじめとするいくつかの致死性不整脈疾患では家族集積性を認め、何らかの遺伝的素因が関与することが古くから示唆されていた。1990 年代後半からの分子遺伝学的研究の飛躍的な進歩により、遺伝性を認める種々の致死性不整脈疾患患者で心筋イオンチャネル機能や細胞膜蛋白の調節に関係する遺伝子の変異が報告され、“イオンチャネル病”という概念が生まれてきた (表 1)。もっとも代表的な疾患は先天性 LQTS であり、これまでに心筋イオンチャネル機能に関連する複数の原因遺伝子が同定されている¹⁾。また、薬剤などを原因とする後天性 LQTS の一部の家系でも、先天性 LQTS の原因遺伝子上の変異が報告されている。そのほか、Brugada 症候群、進行性心臓伝導欠損 (progressive cardiac conduction defect : PCCD, Lenegre 病)、家族性洞機能不全症候群、家族性房室ブロック、カテコールアミン感受性多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : CPVT)、催不整脈性右室心筋症、家族性心房細動、QT 短縮症候群などでも遺伝子変異が報告されている。

一方、遺伝子変異のほかにもヒトゲノム上には

約 300 万個の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が存在するとされている。このうち、アミノ酸の変化を伴う (non-synonymous) SNP は 24~40 万個あるとされ、マイナーアレル頻度が 1% 以上のものは狭義の遺伝子多型と定義される。一部の遺伝子多型は疾患の原因となる遺伝子変異の修飾因子として作用したり、それ自体が催不整脈性 (不整脈の発症しやすさ) に関与する可能性も報告されている。さらに最近では、イオンチャネル遺伝子の翻訳領域だけでなく、転写領域の遺伝子変異や遺伝子多型も報告されている。

先天性 QT 延長症候群

先天性 LQTS は遺伝子診断がもっとも進んでいる疾患で、QT 時間の延長に伴って torsade de pointes (TdP) が出現し、失神や心室細動 (VF) に移行した場合には突然死の原因となる¹⁾。Romano-Ward 症候群では現在までに 9 つの遺伝子型が報告されており、遺伝子診断率は 50~70% である。すなわち、先天性 LQTS と臨床診断がついた患者あるいは家族構成員の半数以上で遺伝子型が同定されるため、とくに頻度の多い LQT1, LQT2, LQT3 患者では遺伝子型と表現型 (臨床的特徴) の

関連が詳細に検討されている。これにより遺伝子型特異的な心電図異常(T波形態), TdP(心事故)の誘因, 自然経過, 予後, 重症度の違いなどが明らかとなり, 遺伝子型に基づいた患者の生活指導がすでに可能となっている¹⁾。

また, 初期の臨床的検討や実験的 LQTS モデルによる検討から, 遺伝子型特異的な抗不整脈薬による薬物治療, ペースメーカーや植込み型除細動器などの非薬物治療も実践されつつある。さらに, LQT1 と LQT2 については原因遺伝子である *KCNQ1*, *KCNH2* 上の変異部位の違いによる重症度や QT 時間の違いも報告されており^{2,3)}, 遺伝子型にとどまらず, 今後は遺伝子変異別の患者管理や治療の可能性も示唆されている。

🍷 後天性QT延長症候群

後天性 LQTS は安静時の QT 時間は正常範囲か境界域であるが, 抗不整脈薬などの薬物, 低 K 血症などの電解質異常, 徐脈などの誘因が加わった際に二次的に著明な QT 延長をきたし, TdP を発症する。後天性 LQTS はその名のとおり遺伝的素因はないものと考えられていたが, 一部の後天性 LQTS 患者では LQT1, LQT2, LQT3 の原因遺伝子上の変異が報告されている⁴⁾(表 1)。遺伝子変異が同定される場合, 平常時の QT 時間が正常範囲か境界域であるのは遺伝子変異のイオンチャネル機能異常が軽度のため, K^+ 電流[おもに遅延整流 K^+ 電流(I_{Kr})の活性化の早い成分: I_{Kr}]遮断作用のある薬剤などの増悪因子が加わった際に, はじめて発症するものと考えられている。

🍷 Brugada症候群

V1~V2(V3)誘導心電図の coved 型 ST 上昇と VF を主徴とする Brugada 症候群では, 1998 年にヒト心筋 Na^+ チャネル α サブユニットをコードする *SCN5A* の変異が同定されている⁵⁾(表 1)。その後, *SCN5A* と同じ第 3 染色体に連鎖する Brugada 家系が報告されたが, いまだ原因遺伝子は同定されておらず, *SCN5A* が唯一の原因遺伝子である。しかし, *SCN5A* の変異が同定されるのは, Brugada 患者の 18~30% であることから, 遺伝子異常と臨床病態との関連が十分に検討されているとは

いえない⁶⁾。むしろ興味深いのは, *SCN5A* の変異が LQT3 型の先天性 LQTS 患者や, 後述する進行性心臓伝導欠損(PCCD, Lenegre 病), 家族性洞機能不全症候群, 房室ブロック患者の一部でも同定されることである。また, これら疾患の表現型を重複してもつ *SCN5A* 変異もオーバーラップ症候群として報告されている。

最近, フランスの Probst らは 16 家系 78 例の *SCN5A* 陽性の Brugada 患者において, 自然発症 coved 型 ST 上昇は 28 例(36%)にしか認めなかったにもかかわらず, 何らかの心室伝導障害を 59 例(76%)に認めたと報告している⁷⁾。この結果は Brugada 症候群と PCCD の間に, 本当にオーバーラップ症候群が存在するかどうか疑問を投げかけるものであり, 同じ Na^+ チャネル遺伝子の *SCN5A* に変異を有する両疾患は少なからず両者の表現型を合わせもつ可能性が考えられる⁸⁾。

🍷 進行性心臓伝導欠損 (PCCD, Lenegre病)

進行性心臓伝導欠損(PCCD)は, 加齢とともに His-Purkinje 刺激伝導系を含めた進行性の伝導障害を呈する疾患である。伝導障害は心房筋, 房室結節, 脚, および Purkinje 線維に及ぶため, 心電図上では P 波幅, PQ 時間, 脚ブロックを伴う QRS 時間の延長を認める。1999 年に Schott らにより, フランス人の PCCD 家系で Na^+ チャネルの機能欠損を伴う *SCN5A* のスプライシング変異がはじめて報告された⁹⁾(表 1)。 Na^+ チャネル機能異常が His-Purkinje 刺激伝導系や心室筋に強く発現する場合には種々の程度の心室伝導障害を呈し, また心房筋や房室結節に発現する場合には洞機能不全症候群, 心房停止, 房室ブロックの病態を呈するものと考えられる。

🍷 カテコールアミン感受性多形性心室頻拍 (CPVT)

カテコールアミン感受性多形性心室頻拍(CPVT)は小児期の突然死の原因として重要である。おもに運動中などの交感神経緊張時に, 特徴的な二方向性心室頻拍や多形性心室頻拍が出現し, また境界域の QT 時間延長を呈することが多いことか

表 1 イオンチャネル病の原因遺伝子とイオンチャネル機能

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャネル
先天性 QT 延長症候群			
Romano-Ward 症候群			
LQT1	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
LQT2	7(7q35-36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
LQT3	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
LQT4	4(4q25-27)	<i>Ankyrin-B</i>	Na-K ATPase, I_{Na-Ca}
LQT5	21(21q22.1-q22.2)	<i>KCNE1</i>	I_{Ks}
LQT6	21(21q22.1-q22.2)	<i>KCNE2</i>	I_{Kr}
LQT7	17(17q23)	<i>KCNJ2</i>	I_{K1}
LQT8	12(12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	I_{Ca-L}
LQT9	3p25	<i>CAV3 (caveolin-3)</i>	I_{Na}
Jervell & Lange-Nielsen 症候群			
JLN1	11(11p15.5)	<i>KCNQ1 (homozygous)</i>	I_{Ks}
JLN2	21(21q22.1-q22.2)	<i>KCNE1 (homozygous)</i>	I_{Ks}
後天性 QT 延長症候群			
	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
	7(7q35-36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
Brugada 症候群			
	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
進行性心臓伝導欠損			
	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
家族性洞機能不全症候群, 洞停止, 家族性房室ブロック			
	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
カテコールアミン感受性多形性心室頻拍			
CPVT1	1(1q42-43)	<i>RyR2</i>	RyR2
CPVT2	1(1p11-13.3)	<i>CASQ2</i>	Calsequestrin
催不整脈性右室心筋症			
ARVC1	14(14q23-24)	<i>TGF-β-3</i>	<i>TGF-β-3</i>
ARVC2	1(1q42-43)	<i>RyR2</i>	RyR2
ARVC8	6(6p24)	<i>DSP</i>	Desmoplakin
ARVC9	12(12q11)	<i>JUP</i>	Plakoglobin-2
Naxos disease	17(17q21)	<i>JUP</i>	Plakoglobin
家族性心房細動			
	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
QT 短縮症候群			
SQT1	7(7q35-36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
SQT2	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
SQT3	17(17q23)	<i>KCNJ2</i>	I_{K1}

ら、先天性 LQTS として診断される場合も比較的多い。CPVT では筋小胞体(SR)のリアノジン受容体遺伝子である *RyR2* と、カルセクエストリン 2 遺伝子(*CASQ2*)の変異が報告されている^{10,11)}(表 1)。これらの変異により心筋細胞内 Ca^{2+} 負荷をきたし、遅延後脱分極を機序として心室頻拍が発生すると考えられている。

催不整脈性右室心筋症

同定されている原因遺伝子は、リアノジン受容

体遺伝子である *RyR2* を除きイオンチャネル機能に関係するものではなく、狭義のイオンチャネル病とはいえないが、表現型のひとつに右室起源の心室性不整脈を認めるため、イオンチャネル病の範疇に加えられる。

家族性心房細動

家族性心房細動(AF)の頻度はまれであるが、2003年に家族性 AF の中国人家系で、LQT1 の原因遺伝子である *KCNQ1* のミスセンス変異(S140G)

が報告されている¹²⁾(表 1). S140G は I_{K_r} の活性化の遅い成分 (I_{K_s}) が増強する変異であり, これによって心房筋の活動電位持続時間 (APD) や不応期が短縮し, AF が発症しやすくなると考えられている.

QT短縮症候群

QT 短縮症候群 (SQTS) は QT 時間が修正 QT (QTc) 時間で 320 ms 未満ときわめて短い疾患で, APD が短い部位と極端に短い部位との間で生じる APD のばらつきにより VF を発症すると考えられている. 最近, LQT1, LQT2, LQT7 の原因遺伝子である *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNJ2* の変異が同定されているが¹³⁻¹⁵⁾(表 1), いずれも K^+ チャンネル電流が増強する変異であり, APD や QT が短縮する.

遺伝子多型の重要性

遺伝子多型は先天性 LQTS などの単一遺伝性不整脈疾患 (monogenic arrhythmia syndrome) の原因遺伝子上に比較的多く認められることから, 遺伝性不整脈疾患の修飾因子 (modifier) としての役割が示唆されている. 先天性 LQTS では不完全浸透患者, すなわち遺伝子異常をもっていながら臨床的には LQTS と診断されない患者が 10~20% 程度存在するとされている. 一方, 発端者は通常, 失神などの症状を呈して発見されることが多く, 重症例が多い. これらの同一家系内での重症度の違いや不完全浸透には, 年齢, 性別, 交感神経緊張や他の環境因子などによる修飾に加えて, 遺伝子多型が関与する可能性が考えられる. 遺伝子多型が修飾因子として原因遺伝子変異の機能を修飾するとの報告がいくつかある. Baroudi らは, Brugada 症候群患者で最初に報告された *SCN5A* のミスセンス変異である T1620 M が, 単独では Na^+ チャンネルゲート機構の軽度の異常を呈するのみであるが, *SCN5A* の遺伝子多型である R1232W と共発現させると核小胞体内で生成された Na^+ チャンネル蛋白が細胞膜に移送されない trafficking 異常が出現することを報告している¹⁶⁾.

一方, 遺伝子多型が単独で, 一般健常人と考えられる集団においても催不整脈性 (不整脈の発症し

やすさ) に関与することも報告されている. Splawski らは, アフリカ系アメリカ人の 6.8% に認める *SCN5A* の多型 S1103Y が軽度の late Na^+ 電流の増強を示し, 単独で薬剤誘発性 LQTS の発症に関係する可能性を報告している¹⁷⁾. また Kubota らは, 日本人の 11% に LQT1 の原因遺伝子である *KCNQ1* 上にミスセンス多型 (G643S) を認め, この G643S は機能的には軽度 (約 30%) の I_{K_s} 減少をきたすことを報告している¹⁸⁾. 著者らが日本国内の多施設から LQTS としてリクルートした G643S 患者 15 例中 3 例 (20%) は抗不整脈薬や徐脈を原因とする後天性 LQTS として発症しており, G643S 単独で薬剤誘発性などの後天性 LQTS のリスクとなりうる可能性がある¹⁾.

S1103Y や G643S などの遺伝子多型は, それぞれアフリカ系アメリカ人やアジア人に比較的多い人種特異的な多型である. 最近, 著者らは Na^+ チャンネル遺伝子の *SCN5A* の転写領域に, 日本人を含めたアジア人に特異的に認める 6 つ連鎖する SNP (ハプロタイプ) を同定した¹⁹⁾. ルシフェラーゼ法を用いたこのハプロタイプの転写活性量は心筋細胞では 62% 減少していた. このハプロタイプは日本人の 22% に認め, ホモ接合体, ヘテロ接合体の順に, 健常人に比べて脱分極時間の指標である PQ 時間や QRS 時間が有意に延長しており, Brugada 症候群が日本を含めたアジア地域に多いことなどの人種差や, あるいはその他の伝導異常に関連した不整脈疾患の催不整脈性に関与に関連する可能性が示唆されている¹⁹⁾.

文献

- 1) Shimizu, W. : The long QT syndrome : Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc. Res.*, **67** : 347-356, 2005.
- 2) Moss, A.J. et al. : Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation*, **105** : 794-799, 2002.
- 3) Shimizu, W. et al. : Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in LQT1 form of congenital long QT syndrome—Multi-center study in Japan. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **44** : 117-125, 2004.
- 4) Donger, C.D. et al. : KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation*, **96** : 2778-2781, 1997.

- 5) Chen, Q. et al. : Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, **392** : 293-296, 1998.
- 6) Shimizu, W. et al. : Mechanisms of disease : current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, **2** : 408-414, 2005.
- 7) Probst, V. et al. : Progressive cardiac conduction defect is the prevailing phenotype in carriers of a Brugada syndrome SCN5A mutation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006. (in press)
- 8) Shimizu, W. : Editorial comment. Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome)? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006. (in press)
- 9) Schott, J. J. et al. : Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat. Genet.*, **23** : 20-21, 1999.
- 10) Priori, S. G. et al. : Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, **103** : 196-200, 2001.
- 11) Lahat, H. et al. : A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am. J. Hum. Genet.*, **69** : 1378-1384, 2001.
- 12) Chen, Y. H. et al. : KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*, **299** : 251-254, 2003.
- 13) Brugada, R. et al. : Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*, **109** : 30-35, 2004.
- 14) Belloq, C. et al. : Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*, **109** : 2394-2397, 2004.
- 15) Priori, S. G. et al. : A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ. Res.*, **96** : 800-807, 2005.
- 16) Baroudi, G. et al. : Expression and intracellular localization of an SCN5A double mutant R1232W-T1620M implicated in Brugada syndrome. *Circ. Res.*, **90** : E11-E16, 2002.
- 17) Splawski, I. et al. : Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science*, **297** : 1333-1336, 2002.
- 18) Kubota, T. et al. : Evidence for a single nucleotide polymorphism in the KCNQ1 potassium channel that underlies susceptibility to life-threatening arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **12** : 1223-1229, 2001.
- 19) Bezzina, C. R. et al. : A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*, **113** : 338-344, 2006.

* * *

イオンチャネル異常と不整脈
—QT延長症候群とBrugada症候群を中心に—

清水 渉

要 旨

1990年代後半からの分子遺伝学的研究の進歩により、一部の致死性遺伝性不整脈疾患が心筋イオンチャネル機能や細胞膜蛋白の調節に関係する遺伝子の変異によって発症することが判明し、「イオンチャネル病」という概念が生まれた。その代表的疾患である先天性QT延長症候群ではすでに10の遺伝子型が同定されており、遺伝子診断率も50~70%と高い。このため、特に頻度の多いLQT1, LQT2, LQT3型患者では、遺伝子型と表現型(臨床病態)の関連が詳細に検討され、遺伝子情報が患者の治療や生活指導に還元されている。一方、先天性QT延長症候群以外の遺伝性不整脈疾患では、遺伝子診断率も低く、遺伝子診断は未だ研究的側面を脱しているとはいいがたい。しかし、Brugada症候群では、Na⁺チャネル遺伝子のSCN5Aの変異が報告されており、これによるNa⁺チャネル異常が、表現型である特徴的な心電図異常や心室細動にどのように関連するかが、動物実験で明らかとなっている。また最近、SCN5A上の転写領域に日本人(アジア人)に特異的に認める遺伝子多型(ハプロタイプ)が同定され、Brugada症候群の人種差に関連することも報告されている。〔日内会誌 95:2321~2329, 2006〕

Key words: 遺伝子変異, 遺伝子多型, イオンチャネル, 突然死

はじめに

ヒト、ゲノムプロジェクトが2003年に終了し、ポストゲノム時代として、多くの内科系疾患においてゲノム情報が臨床応用されつつある。循環器系疾患の中では、1990年代後半から、遺伝子情報に基づく致死性遺伝性不整脈の病態解明が飛躍的に進み、新しい展開を迎えている。先天性QT延長症候群(LQTS)をはじめとするいくつかの致死性不整脈疾患では家族集積性を認め、何らかの遺伝的素因が関与することが古くから示唆されていた。これらの致死性遺伝性不整脈患者で、心筋の活動電位を形成するイオンチャネル、細胞膜蛋白、あるいは受容体などを

コードする遺伝子上の変異が次々と報告され、これによりイオンチャネル機能障害をきたし、致死性不整脈を発症して心臓突然死の原因となることから、「イオンチャネル病」という概念が生まれてきた(表)。

イオンチャネル病の代表的疾患は先天性LQTSであるが、薬剤などを原因とする後天性(二次性)LQTSの一部の患者でも、先天性LQTSの原因遺伝子上の変異が報告されている。その他、Brugada症候群、進行性心臓伝導欠損(Lenegre病)、家族性洞機能不全症候群、洞停止、家族性房室ブロック、カテコラミン感受性多形性心室頻拍、催不整脈性右室心筋症、家族性心房細動、QT短縮症候群、などでも遺伝子変異が報告されている。最も遺伝子診断が進んでいる先天性LQTSでは、これまでに心筋イオンチャネル機能に関連する複数の原因遺伝子が同定されており、

表. イオンチャネル病の原因遺伝子とイオンチャネル機能

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャネル
先天性 QT 延長症候群 Romano-Ward 症候群			
LQT1	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
LQT2	7 (7q35 ~ 36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
LQT3	3 (3p21 ~ 24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
LQT4	4 (4q25 ~ 27)	<i>Ankyrin-B</i>	Na-K ATPase, I_{Na-Ca}
LQT5	21 (21q22.1 ~ q22.2)	<i>KCNE1</i>	I_{Ks}
LQT6	21 (21q22.1 ~ q22.2)	<i>KCNE2</i>	I_{Kr}
LQT7	17 (17q23)	<i>KCNJ2</i>	I_{K1}
LQT8	12 (12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	I_{Ca-L}
LQT9	3 (3p25)	<i>CAV3</i>	I_{Na}
LQT10	11 (11q23.3)	<i>SCN4B</i>	I_{Na}
Jervell&Lange-Niel- sen 症候群			
JLN1	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1 (homozygous)</i>	I_{Ks}
JLN2	21 (21q22.1 ~ q22.2)	<i>KCNE1 (homozygous)</i>	I_{Ks}
後天性 QT 延長症候群			
	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
	7 (7q35 ~ 36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
	3 (3p21 ~ 24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
Brugada 症候群	3 (3p21 ~ 24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
進行性心臓伝導欠損	3 (3p21 ~ 24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
家族性洞機能不全症候 群, 洞停止, 家族性房室 ブロック	3 (3p21 ~ 24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
カテコラミン感受性多 形性心室頻拍			
CPVT1	1 (1q42 ~ 43)	<i>RyR2</i>	RyR2
CPVT2	1 (1p11 ~ 13.3)	<i>CASQ2</i>	Calsequestrin
催不整脈性右室心筋症			
ARVC1	14 (14q23 ~ 24)	<i>TGFβ-3</i>	TGFβ-3
ARVC2	1 (1q42 ~ 43)	<i>RyR2</i>	RyR2
ARVC8	6 (6p24)	<i>DSP</i>	Desmoplakin
ARVC9	12 (12q11)	<i>JUP</i>	Plakoglobin-2
Naxos disease	17 (17q21)	<i>JUP</i>	Plakoglobin
家族性心房細動	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
QT 短縮症候群			
SQT1	7 (7q35 ~ 36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
SQT2	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
SQT3	17 (17q23)	<i>KCNJ2</i>	I_{K1}

遺伝子型と表現型の関連 (Genotype-phenotype correlation) が詳細に検討され, 遺伝子診断によって得られた遺伝子情報に基づいた治療や生活指導がすでに実践されている¹⁾.

一方, 遺伝子変異の他に, ヒトゲノム上には約 300 万個の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が存在するとされている. このうち, アミノ酸の変化を伴う (non-synonymous) SNP は 24 万~40 万個あるとされ, マイナーアレル頻度が 1% 以上のものは狭義の遺伝子多型と定義される. 一部の遺伝子多型は, 疾患に直接関係する遺伝子変異の修飾因子として作用したり, あるいはそれ自体が僅不整脈性 (不整脈の発症しやすさ) に関与する可能性が報告されている.

1. 先天性QT延長症候群

先天性LQTSは, 心電図上のQT時間の延長とTorsade de Pointes (TdP) と称される多形性心室頻拍を認め, 失神や心室細動 (VF) に移行した場合には突然死の原因となる疾患である.

1) 遺伝子型

1995年に最初の原因遺伝子が同定されて以来, 常染色体優性遺伝のRomano-Ward症候群では7つの染色体上に10の遺伝子型が報告されている (表). いずれの遺伝子型でも, 心室筋活動電位プラトー相の外向き電流が減少 (loss of function) するか, または内向き電流が増加 (gain of function) することにより活動電位持続時間 (APD) が延長し, 共通の表現型である心電図上のQT延長を呈する¹⁾. LQT1とLQT5の原因遺伝子であるKCNQ1 (α サブユニット) とKCNE1 (β サブユニット), およびLQT2とLQT6の原因遺伝子であるKCNH2 (α サブユニット) とKCNE2 (β サブユニット) は, それぞれ複合体を形成して遅延整流K⁺電流 (I_K) の活性化の遅い成分 (I_{Ks}) および速い成分 (I_{Kr}) の機能を示し, これらの遺伝子変異により I_{Ks} または I_{Kr} の減少をきたす.

LQT3の原因遺伝子であるSCN5Aは心筋タイプNa⁺チャンネル遺伝子であり, その異常により活動電位プラトー相で流れるlate Na⁺電流 (I_{Na}) が増強する. LQT4の原因遺伝子はNa/K ATPaseやNa⁺-Ca²⁺交換系電流 (I_{Na-Ca}), IP3受容体などの細胞膜蛋白発現に関係する巨大膜蛋白であり, その変異により細胞内Ca²⁺負荷をきたす. 症候の一つとしてQT延長を認めるものに, 周期性四肢麻痺と骨格異常を合併するLQT7 (Andersen-Tawil症候群), 先天性心奇形, 合指症, 免疫不全, 自閉症などを合併するLQT8がある. LQT7とLQT8の原因遺伝子はそれぞれKCNJ2, CACNA1Cで, これらの遺伝子変異により内向き整流K⁺電流 (I_{K1}) の減少, L型Ca²⁺電流 (I_{Ca-L}) の増強をきたす. 最近同定されたLQT9とLQT10の原因遺伝子はCAV3とSCN4Bで, いずれも I_{Na} 機能に関係するものと考えられている.

一方, 常染色体劣性遺伝形式をとり, 両側性感音性難聴を伴うJervell&Lange-Nielsen症候群の一部の家系は, KCNQ1またはKCNE1のホモ接合体であることも報告されている (JLN1とJLN2) (表). KCNQ1とKCNE1は内耳の内リンパ液産生にも関与するため, これらのホモ接合により難聴と重症のQT延長を合併する (表).

先天性LQTSの遺伝子診断率は50~70%であり, 先天性LQTSと臨床診断がついた患者あるいは家族構成員の半数以上で遺伝子型が同定される. 遺伝子診断される患者の中における各遺伝子型の頻度は, Romano-Ward症候群のLQT1が40%, LQT2が30~40%, LQT3が10%であり, LQT1, LQT2, LQT3の3つの遺伝子型で90%以上を占める.

2) 遺伝子型と表現型の関連

頻度の多いLQT1, LQT2, LQT3患者では, 遺伝子型と表現型の詳細な検討により, 遺伝子型特異的な心電図異常 (T波形態), TdPによる心事故の誘因, 自然経過, 予後, 重症度の違いなどが明らかとなっている¹⁾. また, 遺伝子型特異的な薬物治療, 非薬物治療も実践されつつあ

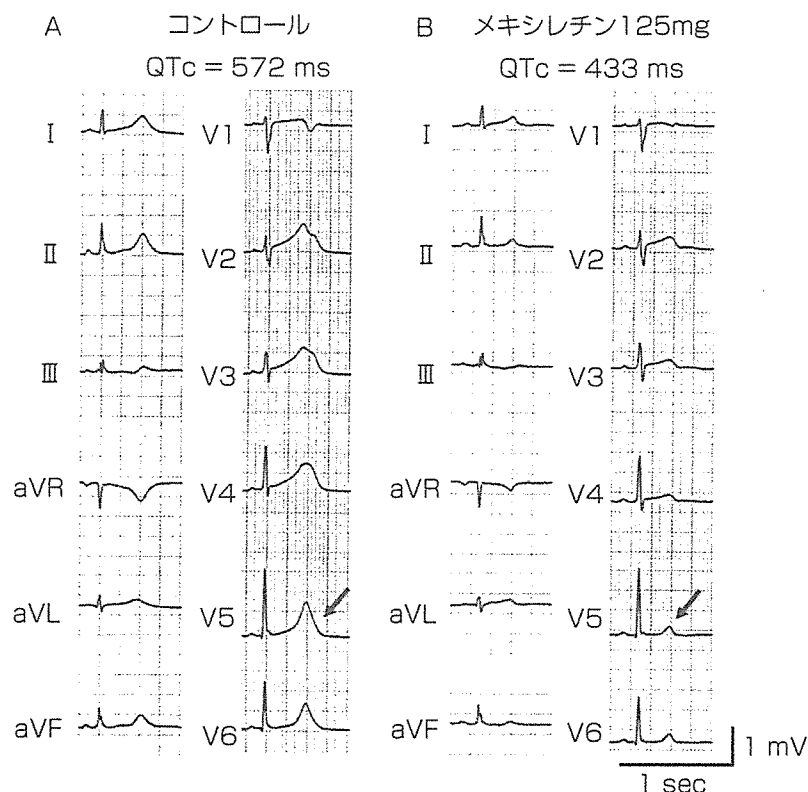


図 1. LQT3 型先天性 QT 延長症候群患者におけるメキシレチンの効果
メキシレチン 125mg の静注により、修正 QT (QTc) 時間はコントロール時の 572ms (A)
から 433ms へと著明に短縮し、正常化している (B)。(文献 1 を改変)

る。

(1) 遺伝子型特異的な T 波形態

LQT1 患者では幅広い (broad-based) T 波、LQT2 患者ではノッチを伴う平低 (low-amplitude, notched) T 波、LQT3 患者では ST 部分の長い (late-appearing) T 波が特徴的である²⁾。これらの異常 T 波の違いには、心室筋の心外膜細胞から心筋中層に存在する APD の長い Mid-myocardial (M) 細胞、さらに心内膜細胞にかけての貫壁性の活動電位プラトー相の電位勾配が、各遺伝子型で障害されるイオンチャンネルの違いにより異なるためと考えられる^{3,4)}。

(2) 遺伝子型特異的な TdP の誘因

LQT1、LQT2、LQT3 患者では特異的な TdP 発作の誘因が報告されており⁵⁾、これには交感神経刺激に対する各遺伝子型の再分極過程の反応性の違いが関与すると考えられる。LQT1 患者における失神発作、心停止、突然死などの心事故

の 62% は運動中に起こり、特に水泳中に多いことが特徴で、LQT1 は交感神経刺激に対して最も感受性が強い遺伝子型である。LQT2 患者の心事故の 43% は、情動ストレス (恐怖や驚愕)、睡眠中の雑音 (目覚まし時計など) による覚醒時など、急激に交感神経が緊張する状態で起こる。また LQT2 女性では出産前後の心事故が多いことも報告されている。これに対して、LQT3 では交感神経刺激はむしろ抗不整脈的に作用し、LQT3 患者の心事故の多くは、交感神経緊張が低下している睡眠中や安静時に多い。

(3) 遺伝子型特異的な治療

LQT1、LQT2、LQT3 患者では遺伝子型特異的な治療がすでに実践されている。

LQT1 では、運動制限とともに β 遮断薬の有効性が最も高い。水泳中の心事故が多いため、特に未成年者では競泳、潜水などは禁止する必要がある。補助的抗不整脈薬としては、late I_{Na} 遮断

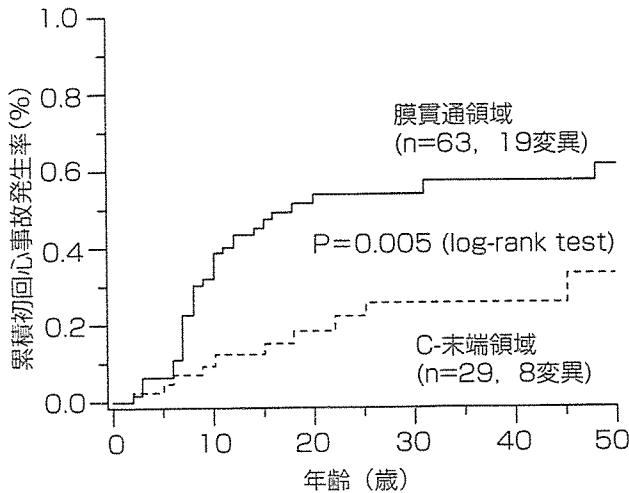


図2. 日本人のLQT1患者における*KCNQ1*遺伝子上の変異部位別の心事故発生率
膜貫通領域に変異を有する患者 (n = 63, 19変異) では, C末端領域に変異を有する患者 (n = 29, 8変異) に比べて, 累積初回心事故発生率が有意に高い (log-rank, P = 0.005). (文献7を改変)

作用をもつメキシレチンは, LQT1やLQT2ではQT短縮作用は軽度であるが貫壁性再分極時間の不均一性を減少させ³⁾, またCa²⁺拮抗薬のベラパミルも, 内向き電流を減少させてQT時間を短縮させ, β遮断薬との併用で補助的効果が期待できる。

LQT2でも運動制限とともに第一選択薬はβ遮断薬であるが, LQT1に比べて有効率が低く(59%), 他の抗不整脈薬(メキシレチン, ベラパミル)の併用が必要な場合が多い。また, LQT2患者では, K⁺製剤とK⁺保持性利尿薬の併用による血清K⁺値の上昇により, QT時間が有意に短縮することが報告されている。

LQT3ではlate I_{Na}を遮断するメキシレチンによりQT時間は著明に短縮し, 第一選択薬と考えられる(図1)。しかし, LQT3患者数が少ないことから臨床的なエビデンスに乏しく, メキシレチンを単独で第一選択薬として使用すること, あるいは遺伝子診断前からβ遮断薬が投与されている患者でこれを中止することなどは慎重に判断する必要がある。

心停止既往例や, 薬物治療にもかかわらず再発を認める例では, いずれの遺伝子型でも植込み型除細動器の適応となる。また, 生涯心事故発生率はLQT3ではLQT1, LQT2に比べて低いが, 致死率は逆に高いことが報告されており, 特にLQT3型ではICDの適応を考慮する必要がある。

3) 遺伝子変異部位別の重症度評価と治療の可能性

最近では, 各原因遺伝子上の遺伝子変異部位別の臨床病態の違いも報告されている。Mossらは, LQT2の*KCNH2*遺伝子上のpore領域に変異を有する患者では, それ以外の領域に変異を有する患者に比べて, 心事故の発生率が高いことを報告している⁶⁾。一方, LQT1患者では, 日本の多施設共同研究で, *KCNQ1*遺伝子上の膜貫通(transmembrane domain)領域に変異を有する患者では, C末端領域に変異を有する患者に比べて, 臨床診断率, 心事故発生率が高く, QTc時間が長く, さらにトレッドミル運動負荷に対するQTc時間の延長も顕著であることが報告されている(図2)⁷⁾。これらの結果は, 今後さらに症例を増やして検討することにより, 遺伝子型にとどまらず, 遺伝子変異部位別の治療や患者管理の可能性を示唆するものである。

2. Brugada症候群

Brugada症候群は, 右前胸部誘導(V1~V3)心電図における特徴的なST上昇とVFを主徴とする症候群であり⁸⁾, 特徴的なST上昇には, 上向きに凸のcoved型(入江型)と下向きに凸のsaddle back型(馬鞍型)がある。Brugada症候群の診断には, Type 1すなわち, J点またはST部分における0.2mV以上のcoved型ST上昇(図3A)に加えて, (1)VFの確認, (2)自然停止する多形性心室頻拍, (3)突然死(45歳以下)の家族歴, (4)coved型ST上昇の家族歴, (5)電気生理学的検査でのVF誘発, (6)失神発作, または(7)夜

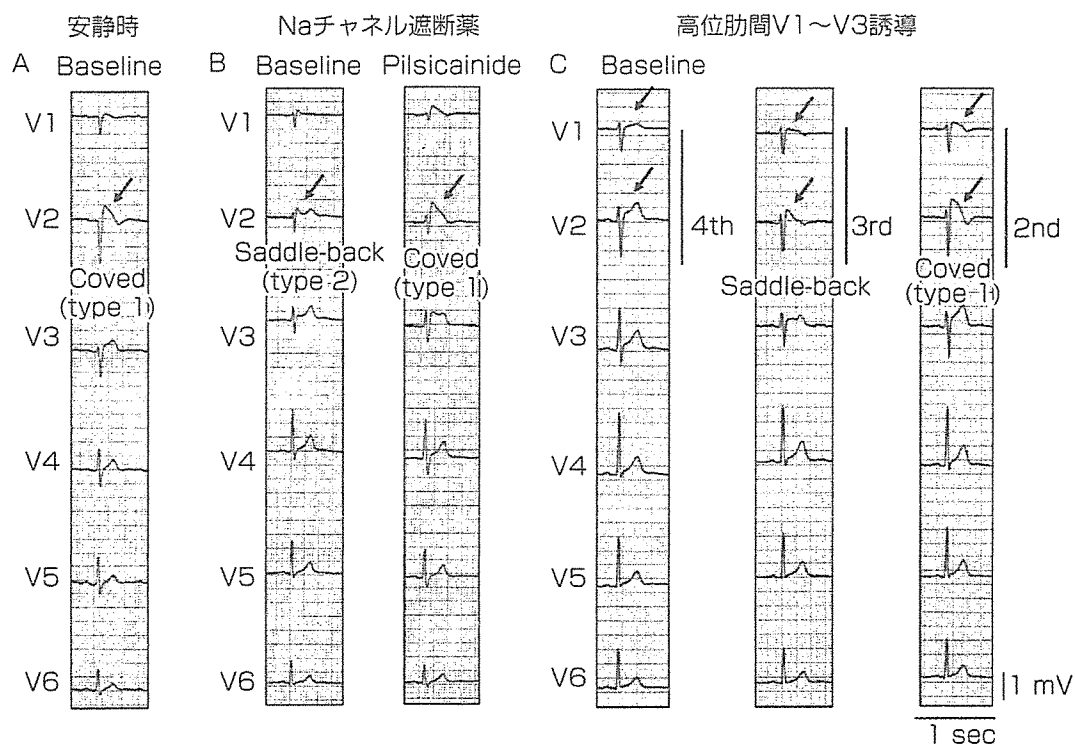


図3. Brugada 症候群患者の V1 ~ V6 誘導心電図

- A. 症例 1. 安静時から V2 誘導で coved 型 ST 上昇を呈する (type 1).
 B. 症例 2. 安静時には V2 誘導で saddle back 型 ST 上昇 (type 2) を呈しているが, pilsicainide 40mg の静注により coved 型 (type 1) の著明な ST 上昇を認めている.
 C. 症例 3. 安静時心電図で, 通常第 4 肋間における V1, V2 誘導心電図記録では Brugada 様の ST 上昇を認めないが, 第 3, 2 肋間で V1, V2 誘導心電図を記録すると典型的な coved 型 ST 上昇 (type 1) を呈している.

間苦悶様呼吸のうち 1 つ以上を認める必要がある⁹⁾. Coved 型 ST 上昇は, 安静時 (図 3A), または Na⁺チャネル遮断薬 (flecainide, ajmaline, pilsicainide など) の静注または内服後 (図 3B) のいずれに認めてもよい. また最近では, 高位肋間で記録した V1 ~ V3 誘導 (V1, V2 が第 3 または 2 肋間) で coved 型 ST 上昇を認める場合も, Brugada 症候群と同様の不整脈源性を有するものと考えられている (図 3C).

1) 遺伝子変異

Brugada 症候群では, ヒト心筋 Na⁺チャネル α サブユニットをコードする SCN5A の変異が報告されている. Na⁺チャネルの機能異常には, Na⁺チャネルの機能欠損, Na⁺チャネルゲート機構の異常, 細胞内蛋白移送の異常 (trafficking defect) などが報告されているが, Brugada 症候群患者に

認める SCN5A 変異に共通する機能異常は fast I_{Na} の減少 (loss of function) である¹⁰⁾.

2) 遺伝子変異と臨床病態

Brugada 症候群では, SCN5A が唯一の原因遺伝子であり, SCN5A の変異が同定されるのは臨床的に Brugada 症候群と診断される患者の 18 ~ 30% であるため, 遺伝子変異と臨床病態との関連が十分に検討されていない. SCN5A 陽性の Brugada 患者では, SCN5A 陰性の Brugada 患者に比べて, 心電図上の脱分極指標である PQ 時間や QRS 幅, あるいは HV 時間が延長していることが報告されている¹¹⁾.

3) 遺伝子背景にもとづいた ST 上昇と VF の成因

Brugada 症候群における ST 上昇や VF の発生には, 右室心筋細胞の貫壁性電位勾配が重要な役

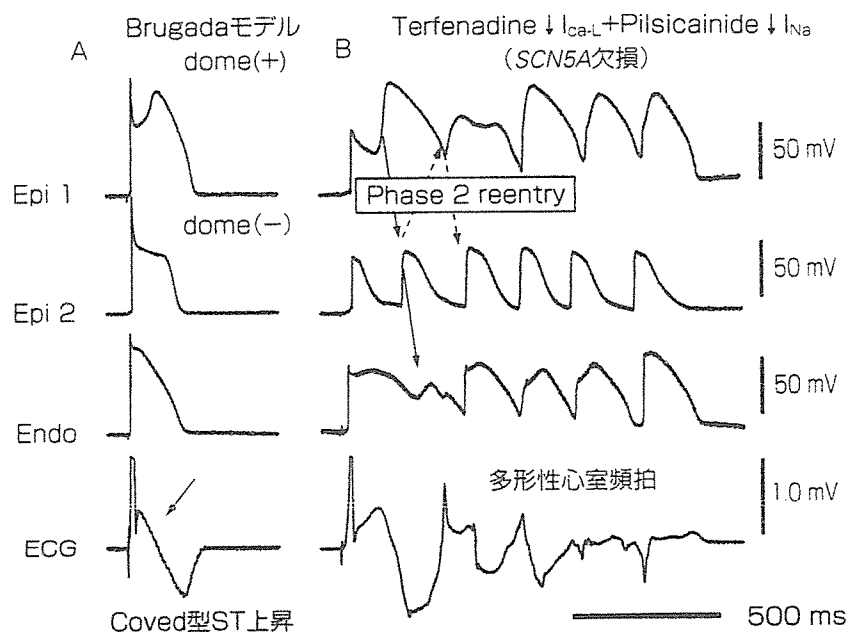


図4. 動脈灌流右室心筋切片のBrugada症候群モデルにおけるcoved型ST上昇とphase 2 reentryによる非持続型多形性心室頻拍(VT)

I_{Ca-L} 拮抗薬のTerfenadineとfast I_{Na} 遮断薬のPilsicainideを用いたBrugada症候群モデルで、いずれも近接する心外膜細胞2カ所(Epi 1, Epi 2)および心内膜細胞(Endo)の活動電位と心電図(ECG)の同時記録を示す(BCL = 2,000msec)。

A: Epi 1では深い活動電位第1相notch(矢印)とdomeのタイミングの遅延を認め、Endoとの電位勾配が逆転している。またEpi 2ではdomeが消失しており、ECG上Brugada症候群に典型的なcoved型ST上昇と終末陰性T波を認める(矢印)。

B: Epi 1～Epi 2間での電位勾配によって、phase 2 reentryにより非持続型多形性(VT)が誘発されている(点線)。(文献10から引用)

割を果たす¹²⁾(図4)。心外膜細胞と心内膜細胞の活動電位(AP)波形の最大の違いは、一過性外向き K^+ 電流(I_{to})によるAP第1相のnotchであり、特に右室の心外膜細胞では深いnotchを認めるのに対して、心内膜細胞ではnotchを認めない。右室心外膜細胞の第1～2相にかけてのnotchとdomeの形成には、 I_{to} 以外にもいくつかの電流系が複雑に関与し、 I_{to} や他の外向き K^+ 電流(I_{Ks} , I_{Kr} , ATP感受性 K^+ 電流 [$I_{K,ATP}$]など)が増加、または内向き電流(I_{Ca-L} , fast I_{Na})が減少した場合に、心外膜細胞のnotchがさらに深くなりdomeが消失する(loss of dome)。心内膜細胞ではこのような変化は起こらないため、心外膜-心内膜細胞間で大きな電位勾配が生じ、J波およびこれに引き続くST部分が上昇する^{10,12)}

(図4A)。さらに、このdomeの消失は心外膜細胞間で不均一に生じるため、近接する心外膜細胞領域でdomeが消失する細胞とdomeが保たれる細胞を認める場合、これらの細胞間で大きな再分極時間のバラツキが生じ、phase 2 reentryを機序として、VF第1拍目の心室期外収縮(PVC)が出現すると考えられている(図4B)¹⁰⁾。

最近、著者らは動脈灌流右室心筋切片のBrugadaモデルに、膜電位感受性色素を用いた高感度光マッピング法を応用し、phase 2 reentryによるPVCに引き続いてVFが持続するには、軽度の脱分極(伝導)異常が必要であることを報告している¹³⁾。Brugada症候群患者で認めるSCN5Aの変異による Na^+ チャネル異常(伝導異常)は、加齢とともに進行すると考えられ¹⁴⁾、このことが

SCN5A プロモーター領域の日本人特有の遺伝子多型

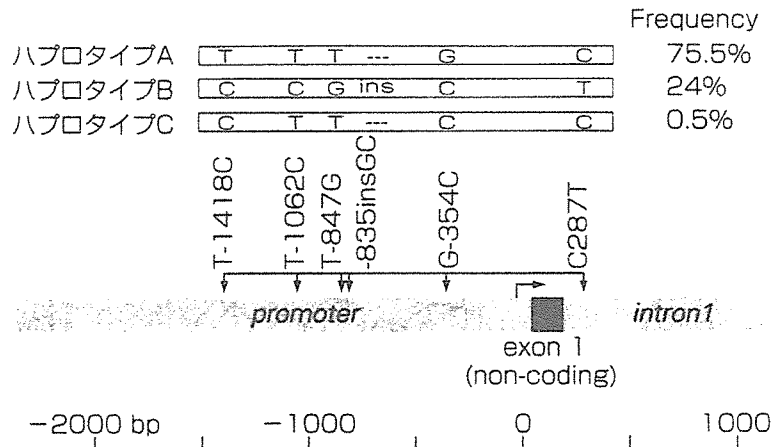


図5. SCN5A 転写領域の日本人特有の遺伝子多型 (ハプロタイプB)

日本人の24%では, Brugada症候群の原因遺伝子であるSCN5A上の転写(プロモーター)領域に, 6つ連鎖する遺伝子多型(ハプロタイプB)を認める. ハプロタイプAは最も頻度が多い(75.5%)ハプロタイプ, ハプロタイプCは, 6つのうち1つだけ塩基が変化する例外的な(0.5%)ハプロタイプである.(文献15から引用)

Brugada症候群の初回VF発作年齢が40~50歳と遅いことに関係すると考えられる.

4) 遺伝子多型と人種差

遺伝子多型は人種特異的であることはよく知られており, Brugada症候群が日本を含めたアジア地域で頻度が多いことには, 何らかの人種特異的な遺伝子多型が関与する可能性が示唆される. 最近著者らは, Brugada症候群の原因遺伝子であるSCN5A上の翻訳領域ではなく転写(プロモーター)領域に, 6つ連鎖する遺伝子多型(ハプロタイプB)を日本人(アジア人)においてのみ, その21~24%に同定した(図5)¹⁵⁾. ルシフェラーゼ法を用いて測定したハプロタイプBの心筋細胞における転写活性は, ハプロタイプAに比べて62%低下していた. さらに, Brugada症候群患者と健常対照者のいずれのグループにおいても, このハプロタイプBを有する人は, homozygous (B/B), heterozygous (A/B)の順に, homozygous (A/A)に比べて, 心電図上の脱分極指標であるQRS時間とPR時間が有意に延長していた¹⁵⁾. このことは, このハプロタイプBが, Brugada症候群が日本人をはじめとするアジア人に

頻度が多いことに関与する可能性を示唆するものである.

文 献

- 1) Shimizu W: The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 67:347-356, 2005.
- 2) Moss AJ, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 92: 2929-2934, 1995.
- 3) Shimizu W, et al: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 96: 2038-2047, 1997.
- 4) Shimizu W, et al: Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT1 form of the long QT syndrome. Effects of β adrenergic agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 98: 2314-2322, 1998.
- 5) Schwartz PJ, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103: 89-95, 2001.
- 6) Moss AJ, et al: Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation* 105: 794-799, 2002.

- 7) Shimizu W, et al : Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in LQT1 form of congenital long QT syndrome—Multi-center study in Japan—. *J Am Coll Cardiol* 44 : 117–125, 2004.
 - 8) Brugada P, et al : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome : a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 20 : 1391–1396, 1992.
 - 9) Wilde AA, et al : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation* 106 : 2514–2519, 2002.
 - 10) Shimizu W, et al : Mechanisms of disease : current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2 : 408–414, 2005.
 - 11) Smits JP, et al : Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome : electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol* 40 : 350–356, 2002.
 - 12) Yan GX, et al : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 100 : 1660–1666, 1999.
 - 13) Aiba T, et al : Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model : High resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 47 : 2074–2085, 2006.
 - 14) Shimizu W : Editorial comment. Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome) ? *J Cardiovasc Electrophysiol* 17 : 276–278, 2006.
 - 15) Bezzina CR, et al : A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 113 : 338–344, 2006.
-

Brugada 症候群の最新の知見

国立循環器病センター心臓血管内科 しみず わたる 清水 渉

はじめに

1990年代後半からの分子遺伝学的研究の進歩により、先天性QT延長症候群やBrugada症候群などの致死性不整脈疾患は、心筋イオンチャネル機能や細胞膜蛋白の調節に関係する遺伝子の変異によって発症することが判明し、「イオンチャネル病」という概念が生まれた¹⁾。イオンチャネル病では、原因遺伝子上の変異が特定のイオンチャネルの機能異常をきたし、これによって種々の表現型（心電図学的、電気生理学的）を呈すること、また、パッチクランプ法やトランスジェニック動物、ノックアウト動物などのイオンチャネル病モデルを使って、遺伝子変異の機能解析が比較的簡単にできることなどから、遺伝情報と臨床情報との関連が検討されている。

Brugada 症候群とは

1992年にPedroとJosepのBrugada兄弟は、明らかな器質的心疾患を有さず、12誘導心電図のV₁からV₂(V₃)誘導における特徴的なST上昇と心室細動(VF)を主徴とする新しい症候群を、特発性VFとしてはじめて系統立てて報告した²⁾。その後、彼らの名をとってBrugada症候群と呼ばれるようになった。VFの初回発作の平均年齢は40~50歳であるが、必ずしもVFが確認

されていないとしても、VFによると思われる失神発作や突然死の家族歴、家族に同様のST上昇を認める場合には疑いが強くなる。本症候群は、圧倒的に男性に多く(M/F=8:1~10:1)、また日本を含めたアジア地域に多いのが特徴である。特徴的なST上昇とは、上向きに凸のcoved型(入江様)と下向きに凸のsaddle back型(馬鞍様)である(図1)。これに類似したST上昇は、急性心筋梗塞(とくに右室梗塞)、急性心筋炎、解離性大動脈瘤、急性肺塞栓症、催不整脈性右室異形成、早期再分極症候群などでも認められることから、これらの疾患を否定する必要がある。

診断基準

2002年の第1回Brugada症候群同意会議報告書では³⁾、ST上昇として3つのパターン、すなわちcoved型でJ点またはST部分が基線から0.2 mV以上上昇するtype 1(図1a)、saddle back型でくぼみの部分が0.1 mV以上上昇するtype 2(図1b)、saddle back型でくぼみの部分が0.1 mV未満のtype 3が提唱された。しかし、とくにcoved型がVFの発生に密接に関連することから、2005年度の第2回報告書では、Na⁺チャネル遮断薬(flecainide, ajmaline, pilsicainideなど)の存在の有無にかかわらず(図1b)、coved型ST上昇(Type 1)を認める場合を狭義の

[Key words] ST上昇, 心室細動, 遺伝子変異, 遺伝子多型, 性差

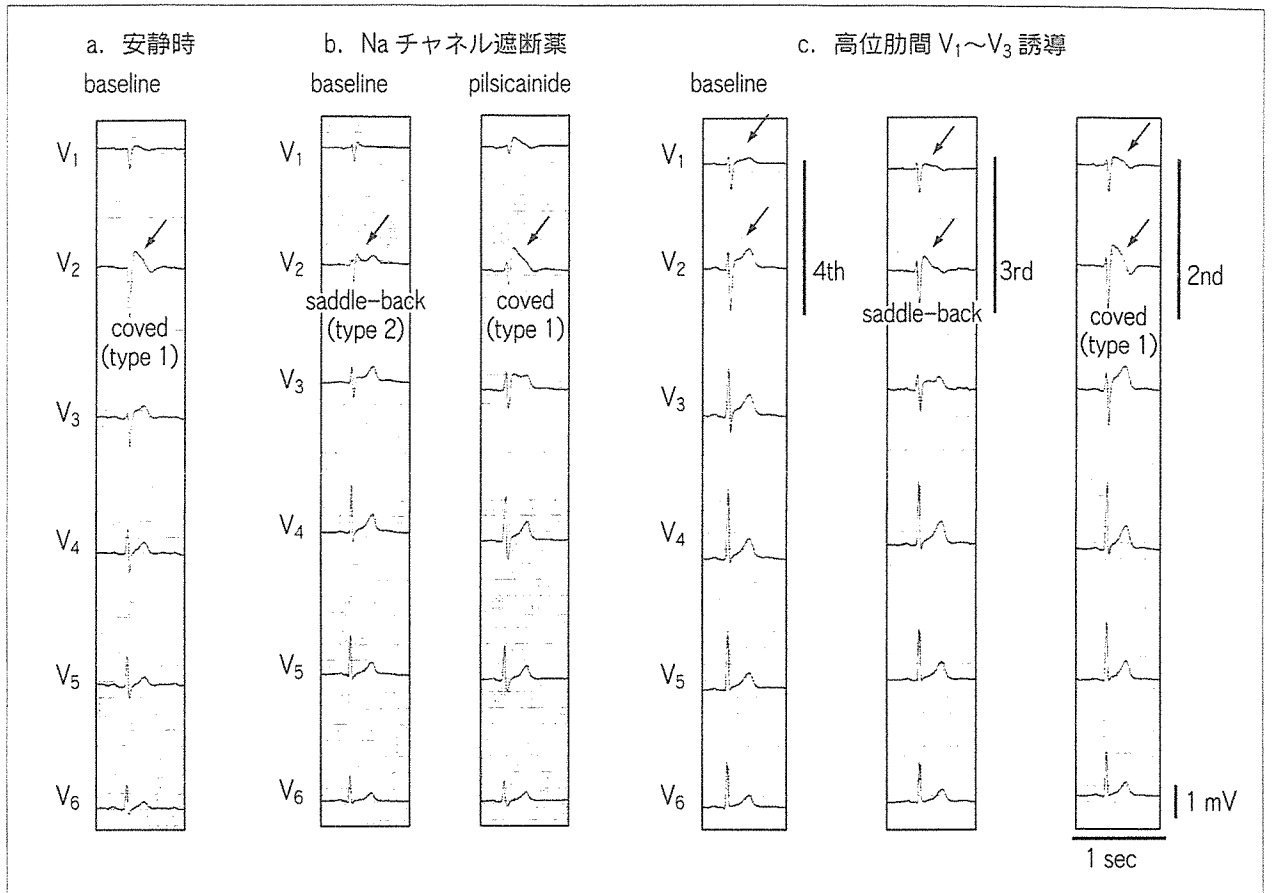


図1 Brugada 症候群患者の $V_1 \sim V_6$ 誘導心電図

- a: 症例1. 安静時から V_2 誘導で covered 型 ST 上昇を呈する (type 1).
 b: 症例2. 安静時には V_2 誘導で saddle back 型 ST 上昇 (type 2) を呈しているが, pilsicainide 40 mg の静注により covered 型 (type 1) の著明な ST 上昇を認めている.
 c: 症例3. 安静時心電図で, 通常の第4肋間における V_1, V_2 誘導心電図記録では Brugada 様の ST 上昇を認めないが, 第3, 2肋間で V_1, V_2 誘導心電図を記録すると典型的な covered 型 ST 上昇 (type 1) を呈している.

Brugada 症候群としている⁴⁾.

type 1 の covered 型 ST 上昇に加え, ① VF の確認, ②自然停止する多形性心室頻拍, ③突然死 (45歳以下) の家族歴, ④ covered 型 ST 上昇の家族歴, ⑤電気生理学的検査での VF 誘発, ⑥失神発作, または⑦夜間苦悶様呼吸のうち1つ以上を認める場合に Brugada 症候群と診断される³⁾. また, 高位肋間で記録した $V_1 \sim V_3$ 誘導 (V_1, V_2 が第3または第2肋間) で covered 型 ST 上昇を認める場合も (図 1c), Brugada 症候群と同様の不整脈源性を有するものと考えられている⁵⁾.

しかし, わが国の厚生労働省委託研究13指-1「特発性心室細動 (Brugada 症候群) の病態とそ

の治療法に関する研究」の中間報告では, 薬物 (Na^+ チャンネル遮断薬) 負荷を行っても type 1 を呈さない type 2, type 3, あるいは分類不能の ST 上昇患者が約35%登録されており, それらの予後は type 1 と同様であった⁶⁾. これはただ単に covered 型 type 1 心電図が捕えられていない可能性は否定できないが, 今後さらなる経過観察が必要である.

遺伝子変異

1998年に, ヒト心筋 Na^+ チャンネル α サブユニットをコードする *SCN5A* の変異がはじめて報告

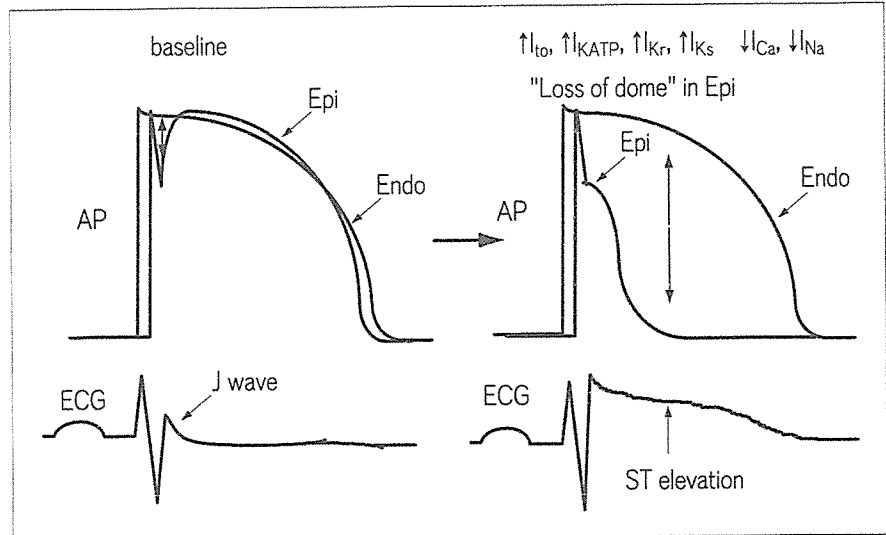


図2 Brugada 症候群における ST 上昇の機序

され⁷⁾, その後, *SCN5A* と同じ 3 番染色体に連鎖する Brugada 家系も報告されたが, いまだ原因遺伝子は同定されておらず, *SCN5A* が唯一の原因遺伝子である. しかし *SCN5A* の変異が同定されるのは Brugada 患者の 18~30% であることから, 遺伝子診断率が 50~70% ですでに 10 個の遺伝子型が同定されている先天性 QT 延長症候群に比べて, 遺伝子異常と臨床病態との関連が十分に検討されているとはいえない.

リスク階層化

欧米からのいくつかの報告によれば, VF, 心停止確認例または失神例などの有症候例では, その後の心事故発生率が高く, また自然発生 type 1 心電図を呈する例では, 薬物負荷後に type 1 心電図を呈する例に比べて予後がわるいとされている^{8~10)}. しかし, 電気生理学的検査での VF の誘発, 加算平均心電図, *SCN5A* 変異の有無などの予後予測因子としての意義については否定的な報告が多い.

一方, 「特発性心室細動 (Brugada 症候群) の病態とその治療法に関する研究」の中間報告では, 無症候例でも自然発生 type 1 を呈し, さらに突然死や type 1 心電図の家族歴を有する例では, 心事故の発生が多く, 家族歴の重要性が示唆

されている⁶⁾.

ST 上昇と VF の機序—高感度光マッピング法を用いた最新の知見—

Brugada 症候群における ST 上昇や VF の発生には, 右室心筋細胞の貫壁性電位勾配が重要な役割を果たすことが, 動脈灌流右室心筋切片を用いた実験的 Brugada 症候群モデルから証明されている^{11,12)} (図 2). 心外膜細胞, とくに右室の心外膜細胞では, 一過性外向き K^+ 電流 (I_{to}) による活動電位 (AP) 第 1 相の深い notch を認めるのに対して, 心内膜細胞では notch を認めない. この notch と dome の形成には, I_{to} 以外にもいくつかの電流系が複雑に関与し, I_{to} や他の外向き K^+ 電流 (遅延整流 K^+ 電流 [I_K] の活性化の遅い成分 [I_{Ks}] および速い成分 [I_{Kr}], ATP 感受性 K^+ 電流 [$I_{K,ATP}$] など) が増加, または内向き電流 (L 型 Ca^{2+} 電流 [I_{Ca-L}], fast Na^+ 電流 [I_{Na}]) が減少した場合に, 心外膜細胞の notch がさらに深くなり dome が消失する (loss of dome). 心内膜細胞ではこのような変化は起こらないため, 心外膜-心内膜細胞間で大きな電位勾配が生じ, J 波およびこれに引き続く ST 部分が上昇する^{11,12)} (図 2, 図 3a). さらに, この dome の消失は心外膜細胞間で不均一に生じるた