

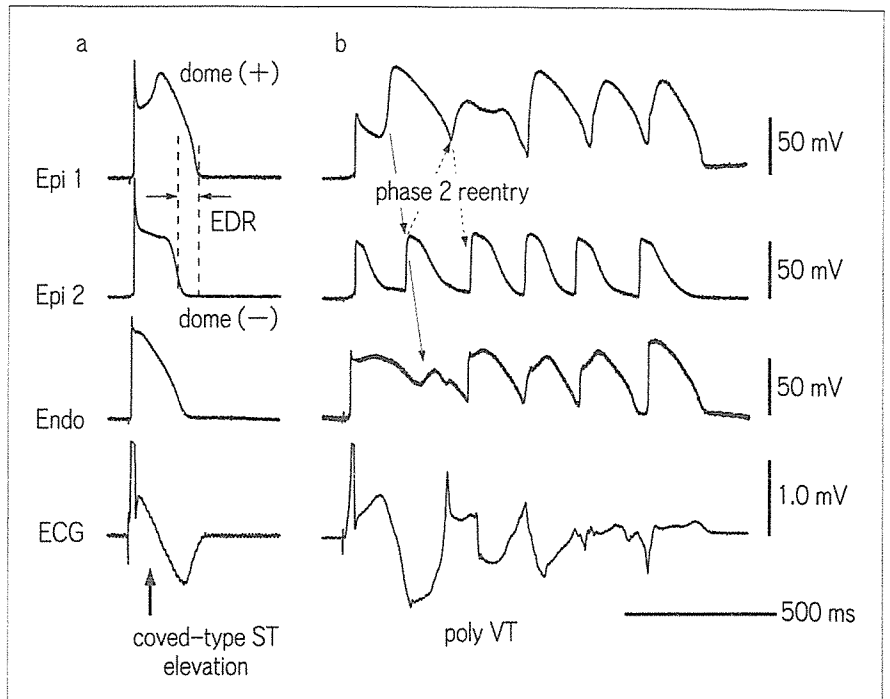
図3 動脈灌流右室心筋切片の Brugada 症候群モデルにおける covered 型 ST 上昇と phase 2 reentry による非持続型多形性心室頻拍 (VT)

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=2,000 msec).

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 covered 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12から引用)



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る。この AP 持続時間 (APD) の勾配が一定の閾値を超えると、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 (図 3b)¹²⁾。

最近、Aiba 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、本症候群における多形性心室頻拍 (VT) や VF の機序をさらに詳細に検討した^{12,13)}。第1拍目の PVC は、phase 2 reentry により発生することは共通であるが、これに引き続いて多形性 VT で自然停止するか、あるいは VF が持続するかには、脱分極 (伝導) 異常の有無が重要であることが明らかとなった (図 4, 図 5)¹³⁾。

図 4A と図 4B に、phase 2 reentry による PVC から出現した、非持続型多形性 VT 時の心外膜

側の代表的な部位の AP と、心外膜側から記録した phase map を示す。図 4C は、VT 直前の心拍の APD map を示す。phase 2 reentry による VT 第1拍目の PVC は、dome が保たれた部位と loss of dome 部位が近接する APD 勾配が大きい部位 (図 4C の矢印、図 4B の c) から出現しているが、興奮は心外膜側を数回巡回したのちに自然停止している。VT 中にリエントリーの中心である phase singularity point (図 4B の○) は1個かせいぜい2個で、部位も一定しているのがわかる。

一方、持続する VF 時には (図 5A, 5B, 5C)、多形性 VT と同様、phase 2 reentry による第1拍目の PVC は APD 勾配が大きい部位 (図 5C の矢印、図 5B の c) から出現しているが、VF の2拍目以降はリエントリー回路がくずれ、複数の phase singularity point (図 5B の○) を伴う複数の小さなリエントリー回路が共存しているのがわかる (図 5B)。図 4D と図 5D は、それぞれ多形

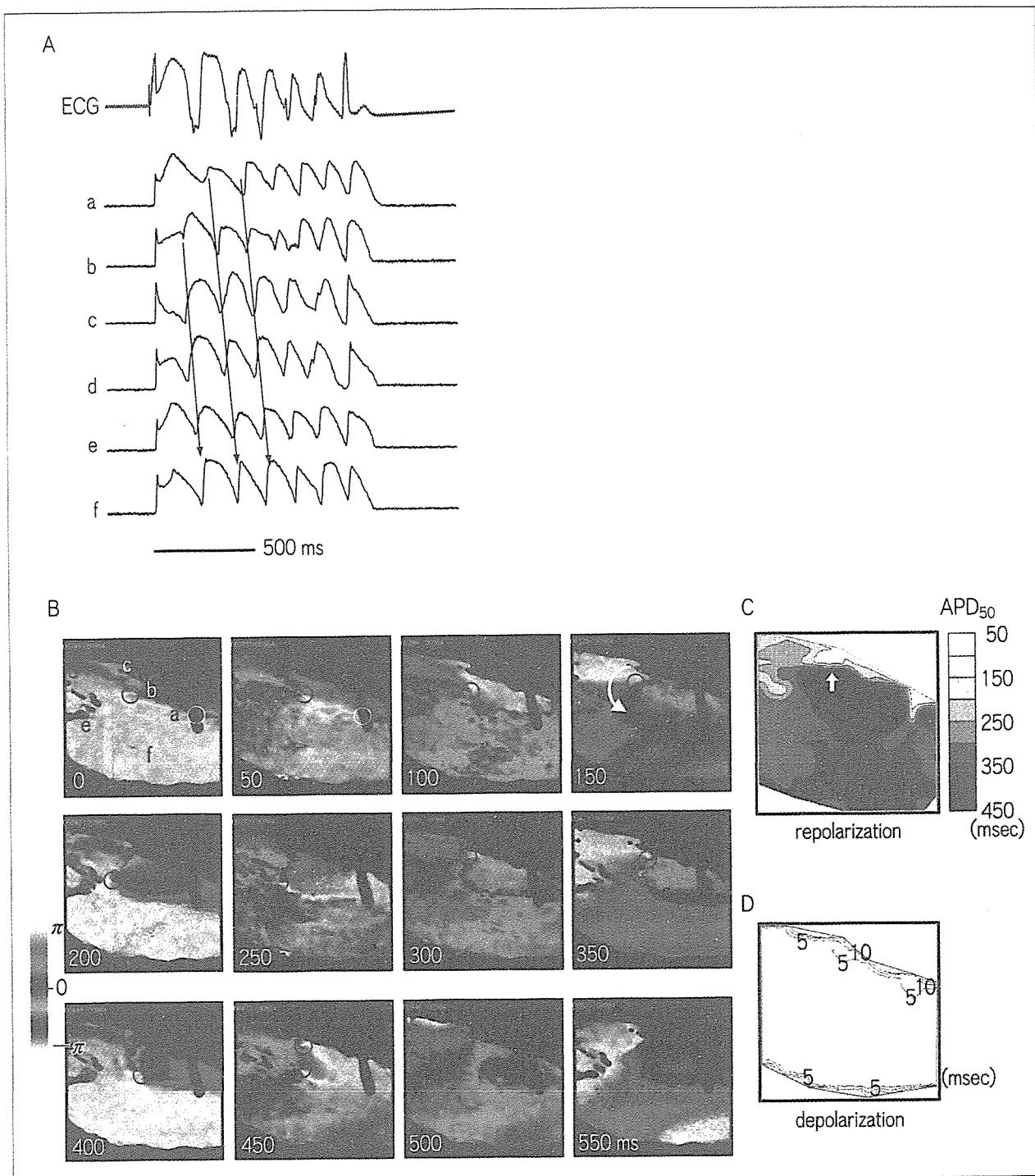


図4 高感度光マッピング法を用いた動脈灌流右室心筋切片における Brugada モデルで誘発された非持続型多形性心室頻拍 (VT)

A : 心外膜側の代表的な部位の活動電位 (AP) と心電図 (ECG)

B : 心外膜側から記録した phase map

C : VT 直前の心拍の APD map

D : VT 誘発前に心内膜側からペーシングした際の興奮伝播図

(文献13から引用)

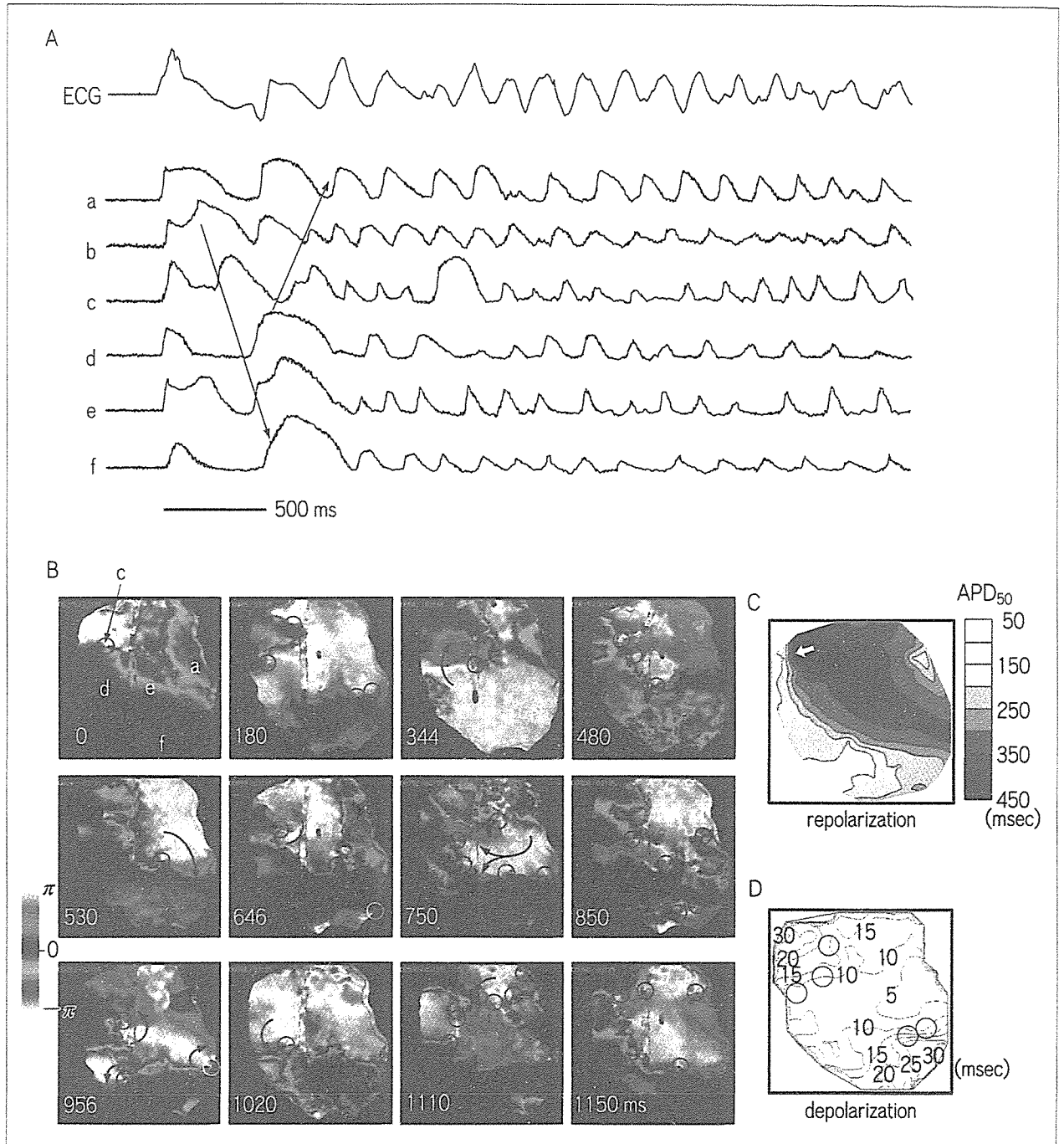


図5 高感度光マッピング法を用いた動脈灌流右室心筋切片における Brugada モデルで誘発された持続する心室細動 (VF)

A: 心外膜側の代表的な部位の活動電位 (AP) と心電図 (ECG)

B: 心外膜側から記録した phase map

C: VF 直前の心拍の APD map

D: VF 誘発前に心内膜側からペースングした際の興奮伝播図

(文献13から引用)

性 VT, VF 誘発前に心内膜側からペースングした際の興奮伝播図を示すが, 多形性 VT 前には伝導遅延がないのに対して (図 4D), VF 前には

伝導遅延を認め, とくに伝導の遅い部位 (図 5D の○) は VF 中の phase singularity point (図 5B の○) と比較的良好一致している. このことは,

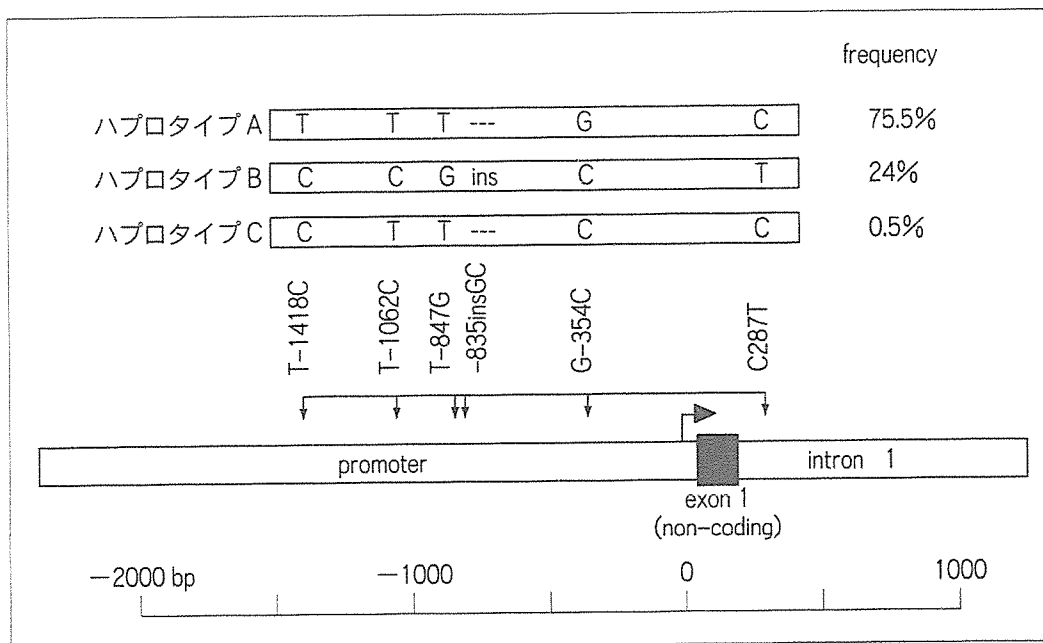


図6 SCN5A 転写領域の日本人特有の遺伝子多型 (ハプロタイプ B)

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 はもっとも頻度の多い (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17から引用)

VF の維持には, 軽度の脱分極 (伝導) 異常が必要であることを示唆するものと考えられる.

Brugada 症候群患者に認める SCN5A 変異 (Na⁺チャネル異常) による軽度の脱分極異常は, 加齢とともに進行し, 40~50歳で脱分極異常がある程度進行したのちに持続する VF が発生するために, Brugada 症候群では初回 VF 発作年齢が遅いものと推察される¹⁴⁾.

性差における男性ホルモン (テストステロン) の関与

Brugada 症候群の発生頻度は, 欧米では 8 : 2 以上, アジア地域では 9 : 1 以上と, 圧倒的に男性に多い⁴⁾. これは, 右室心外膜細胞の内因性の I_{to} 密度とこれによる AP 第 1 相 notch が, 雌のイヌに比べて雄のイヌで大きいことで説明されている¹⁵⁾. 一方, 男性ホルモンであるテストステロンは, K⁺ 電流 (I_{Ks}, I_{Kr}, I_{K1}) を増加させ, I_{Ca-L}

を減少させるため, Brugada 症候群における ST 上昇や VF などの表現型を増強する可能性がある. 著者らは, Brugada 症候群男性と年齢を一致させた対照男性で, 血中テストステロンレベルを比較検討し, Brugada 症候群男性でテストステロンレベルが有意に高く, 同時に body mass index (BMI) や体脂肪率が有意に小さいことを報告した¹⁶⁾. これらの差は, 年齢などのホルモンレベルや体脂肪に影響を及ぼす種々の因子を考慮しても有意であった. さらに, 血中テストステロンレベルと BMI や体脂肪率は, 両群ともに逆相関を示し, Brugada 症候群における男性優位の性差には男性ホルモンであるテストステロンが関与することが示唆されている.

人種差と遺伝子多型

Brugada 症候群は日本を含めたアジア地域で頻度が多く, これには人種特異的な遺伝子多型が関

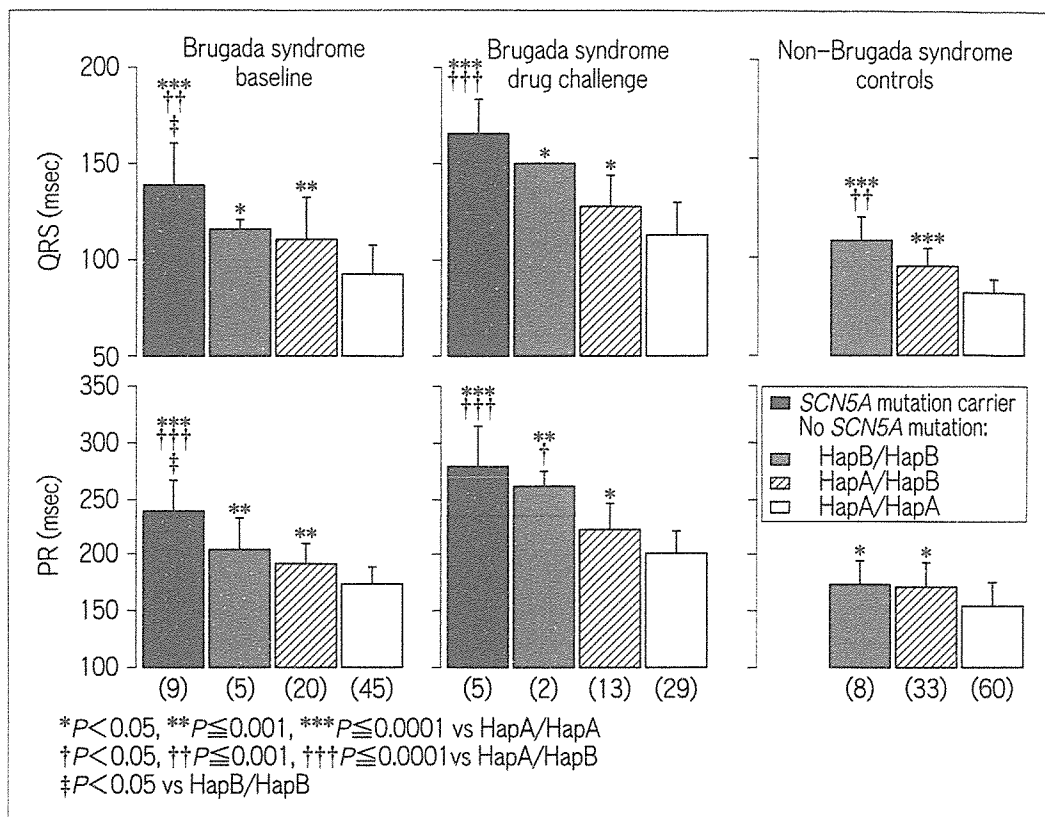


図7 Brugada 症候群患者と健常対照者の伝導指標 (QRS 時間, PR 時間) に及ぼすハプロタイプ B の影響

Brugada 症候群患者 (図左) と健常対照者 (図右) のいずれのグループにおいても, ハプロタイプ B を有する人は homozygous (HapB/HapB), heterozygous (HapA/HapB) の順に, ハプロタイプ A の homozygous (HapA/HapA) の人に比べて, 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. Brugada 症候群患者では, Na⁺ チャンネル遮断薬静注後にこの傾向はさらに顕著となっている (図中央). 黒塗りのバーは Brugada 症候群で翻訳領域に遺伝子変異を有する患者を示す.

(文献17から引用)

与する可能性が考えられていた¹²⁾. 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, 日本人 (アジア人) に特有の 6 つ連鎖する遺伝子多型 (ハプロタイプ B) を世界ではじめて同定した (図 6)¹⁷⁾. ルシフェラーゼ法を用いて測定したこのハプロタイプ B の転写活性は, 多型を有しないハプロタイプ A に比べて, 心筋細胞においては約 60% 低下していた.

このハプロタイプ B は, 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, 21~24% と同程度の頻度で認めたが, ハプロタイプ B を有する人は, homozygous (BB), hetero-

ozygous (AB) の順に, 多型を有さないハプロタイプ A の homozygous (AA) 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 (図 7)¹⁷⁾. このことは, このハプロタイプ B そのものが Brugada 症候群の発症に関係するわけではないが, 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り, 今後さらに検討の余地があるものと考えられる.

文 献

- 1) Shimizu W: The long QT syndrome: therapeutic implications of a genetic diagnosis. Cardiovasc Res 2005;

67: 347-356

- 2) 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
- 3) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M et al: Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; **106**: 2514-2519
- 4) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al: Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference; Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; **111**: 659-670
- 5) Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K et al: Diagnostic and prognostic value of type 1 Brugada electrocardiogram at higher (3rd or 2nd) V1-V2 recording in patients with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2006 (in press)
- 6) 鎌倉史郎: Brugada 症候群の予後: わが国の登録試験より. *Medical Topics Series 不整脈2005*, 杉本恒明, 井上 博編, メディカルレビュー社, 大阪, 2005, p166-176
- 7) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al: Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; **392**: 293-296
- 8) Brugada J, Brugada R, Brugada P: Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; **108**: 3092-3096
- 9) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; **105**: 1342-1347
- 10) Eckardt L, Probst V, Smits JP et al: Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment-Elevation Brugada Syndrome. *Circulation* 2005; **111**: 257-263
- 11) 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
- 12) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S: Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; **2**: 408-414
- 13) 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; **47**: 2074-2085
- 14) Shimizu W: Editorial comment: does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome)? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; **17**: 276-278
- 15) 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
- 16) Shimizu W, Matsuo K, Satomi K et al: Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *Circulation* 2004; **110**: III-500 (Abstract)
- 17) Bezzina CR, Shimizu W, Yang P et al: A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 2006; **113**: 338-344

QT 延長症候群

清水 渉

国立循環器病センター心臓血管内科

はじめに

QT 延長症候群 (long QT syndrome : LQTS) は、心電図上の QT 時間の延長と Torsades de Pointes (TdP) と称される QRS の極性と振幅

キーワード：QT 延長，突然死，イオンチャンネル，
遺伝子変異，抗不整脈薬

Review

The Long QT Syndrome

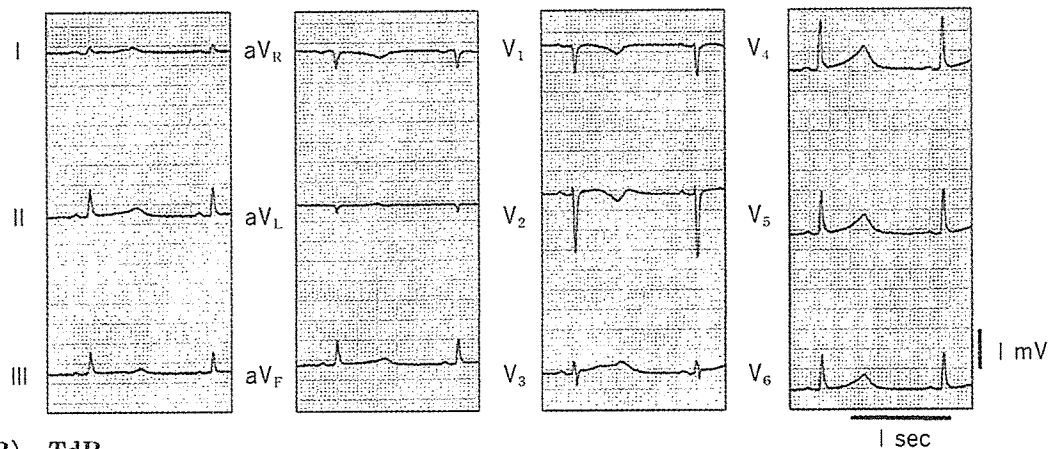
Wataru Shimizu (Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center)

〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1

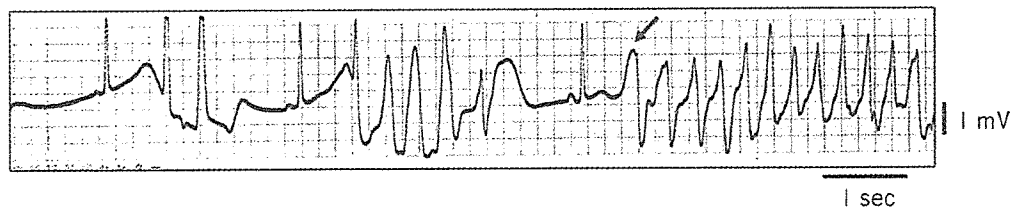
国立循環器病センター心臓血管内科；医長

が心拍ごとに刻々と変化する多形性心室頻拍を認め、失神や突然死の原因となる疾患である (図①)¹⁾。QT 延長の定義は、Bazett 式により心拍数を補正した修正 QT 時間 ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) が 440 msec 以上であり、440~460 msec は境界域とされることもある。先天性 LQTS では、多くの場合、家族 (遺伝) 性を認め、安静時から QT 時間が延長し、運動中や精神的ストレス時にさらに QT 時間が延長して TdP を引き起こす。一方、後天性 (二次性) 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

(A) QT=600 msec, QTc=548 msec



(B) TdP



図① LQT 2 型先天性 LQTS の 12 誘導心電図と TdP.

(A)：著明な QT 時間の延長 (QT=600 msec, QTc=548 msec) を認め、(B)：心室期外収縮の連発に引き続いて短-長-短の連結パターンで TdP が出現している。

表① 1993年先天性LQTSの診断基準

	点数
心電図所見	
A. QTc	
≥ 480 msec	3
460~470 msec	2
450 msec (男性)	1
B. Torsades de Pointes	2
C. 交代性T波 (T wave alternans)	1
D. Notched T波 (3誘導以上)	1
E. 徐脈	0.5
臨床症状	
A. 失神発作	
ストレスに伴う	2
ストレスに伴わない	1
B. 先天性聾	0.5
家族歴	
A. 診断の確実な先天性LQTSの家族あり	1
B. 30歳未満での突然死の家族あり	0.5

(注) QTc, 修正QT時間 (文献1より引用)

どの薬物, 低 K^+ 血症などの電解質異常, 徐脈など誘因が加わった場合にQT時間が著明に延長し, TdPを発症する。

1990年以降の分子遺伝学的研究の飛躍的な進歩により, 先天性LQTSをはじめとする遺伝性不整脈疾患の一部が, 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「イオンチャネル病」であることが判明した²⁾。現在では臨床的に先天性LQTSと診断される患者の50~70%で原因遺伝子が同定され, 遺伝子型と表現型との関連 (Genotype-phenotype correlation) が詳細に検討されている。また, 後天性LQTSの一部でも, 先天性LQTSの原因遺伝子上の変異が同定されている。

1. 先天性LQTS

① 臨床診断

全ての患者で遺伝子型が同定されるわけではなく, また, 遺伝子診断が可能な施設は限られる

ため, 臨床所見に基づいた臨床診断は依然として重要である。先天性LQTSの臨床診断は, Schwartzの診断基準に準じて行われ¹⁾, 表①に示すように臨床所見を点数化し, 合計点数が4点以上で診断確実, 2または3点は疑い, 1点以下は可能性が低いと判定する (ただし, ストレスに伴う失神発作とTdPを両方認める場合は合計2点とする)¹⁾。また, 無症候性の場合はQTc ≥ 470 msec, または男性はQTc ≥ 440 msec, 女性はQTc ≥ 460 msecで, かつ①ストレスに伴う失神, ②TdP, ③35歳以下の突然死の家族歴のうち1つ以上を認める場合に先天性LQTSと診断することもある。

② 遺伝子診断

1995年に先天性LQTS患者で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個の遺伝子型が報告されている (表②)^{2,3)}。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

表② LQTS 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 LQTS			
Romano-Ward 症候群			
LQT 1	11 (11 p 15.5)	KCNQ 1	I_{Ks} (α)
LQT 2	7 (7 q 35~36)	KCNH 2	I_{Kr} (α)
LQT 3	3 (3 p 21~23)	SCN 5 A	I_{Na} (α)
LQT 4	4 (4 q 25~27)	ANK 2	Na-K ATPase, I_{Na-Ca}
LQT 5	21 (21 q 22.1~22.2)	KCNE 1	I_{Ks} (β)
LQT 6	21 (21 q 22.1~22.2)	KCNE 2	I_{Kr} (β)
LQT 7	17 (17 q 23)	KCNJ 2	I_{K1}
LQT 8	12 (12 p 13.3)	CACNA 1 C	I_{Ca-L}
LQT 9	3 (3 p 25)	CAV 3	I_{Na}
LQT 10	11 (11 q 23, 3)	SCN 4 B	I_{Na}
Jervell & Lange-Nielsen 症候群			
JLN 1	11 (11 p 15.5)	KCNQ 1 (homozygous)	I_{Ks} (α)
JLN 2	21 (21 q 22.1~22.2)	KCNE 1 (homozygous)	I_{Ks} (β)
後天性 LQTS			
	11 (11 p 15.5)	KCNQ 1	I_{Ks}
	7 (7 q 35~36)	KCNH 2	I_{Kr}
	3 (3 p 21~23)	SCN 5 A	I_{Na}

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²⁾。LQT 1 と LQT 5 の原因遺伝子である KCNQ 1 (α サブユニット) と KCNE 1 (β サブユニット)、および LQT 2 と LQT 6 の原因遺伝子である KCNH 2 (α サブユニット) と KCNE 2 (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。LQT 3 の原因遺伝子である SCN 5 A は心筋タイプ Na^+ チャネル遺伝子であり、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。LQT 4 の原因遺伝子は Na/K ATPase や Na^+ - Ca^{2+} 交換系電流 (I_{Na-Ca})、IP 3 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 Ca^{2+} 負荷をきたす。症候の 1 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 LQT 7 (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 LQT 8 がある。LQT 7 と LQT 8 の原因遺伝子はそれぞれ KCNJ 2, CACNA 1 C 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 Ca^{2+} 電流 (I_{Ca-L}) の増強をきたす。最近同定された LQT 9 と LQT 10 の原因遺伝子は CAV 3 と SCN 4 B で、これらの遺伝子変異によりいずれも I_{Na} の増強をきたすと考えられている³⁾。

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、KCNQ 1 または KCNE 1 のホモ接合体であることも報告されている (JLN 1 と JLN 2)²⁾ (表②)。KCNQ 1 と KCNE 1 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。反対に、Romano-Ward 症候群は従来優性遺伝形式を示すと考えられていたが、イオンチャネル機能抑制が弱い遺伝子変異の場合には、ヘテロ接合では QT 時間は正常範囲で、ホモ接合となっ

て初めて QT 時間が延長し, 先天性 LQTS と臨床診断される, いわゆる劣性遺伝形式を示す Romano-Ward 症候群も報告されている⁹⁾.

③ 遺伝子型と表現型の関連

遺伝子診断される患者における各遺伝子型の頻度は, LQT 1 が 40%, LQT 2 が 30~40%, LQT 3 が 10% であり, LQT 1, LQT 2, LQT 3 の 3 つの遺伝子型で 90% 以上を占める. このため, とくに頻度の多い LQT 1, LQT 2, LQT 3 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²⁾.

(1) T 波形態異常

LQT 1 患者では幅広い (broad-based) T 波, LQT 2 患者ではノッチを伴う平低 (low-amplitude, notched) T 波, LQT 3 患者では ST 部分の長い (late-appearing) T 波が特徴的であるが例外も多い⁵⁾ (図 2). LQT 4 や LQT 7 患者では TU 波の異常を認め, とくに LQT 7 では T 波と分離した幅広く振幅の高い U 波が特徴的である. T 波形態の違いは, 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関与すると考えられて

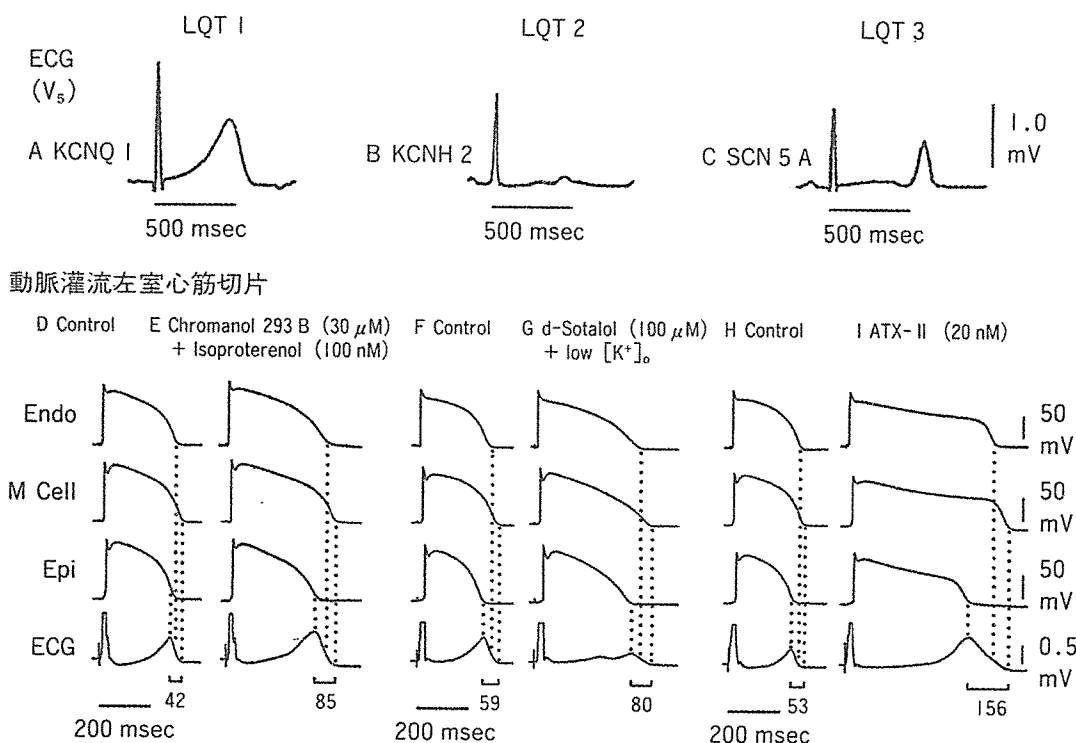


図 2 先天性 LQTS の各遺伝子型 (LQT 1, LQT 2, LQT 3) に特徴的な T 波形態と動脈灌流左室心筋切片の QT 延長モデルによる T 波形態の細胞学的成因.

A-C は, LQT 1, 2, 3 患者の V_5 誘導心電図 (ECG) の実波形, D-I は, LQT 1, 2, 3 モデルにおける心内膜 (Endo), M, 心外膜 (Epi) 細胞の活動電位と ECG の同時記録 (BCL=2,000 msec) を示す. I_{Ks} 遮断薬 (Chromanol 293B) と β 受容体刺激 (Isoproterenol) を用いた LQT 1 モデルでは, LQT 1 患者に特徴的な broad-based T 波が再現されている (A, E). I_{Kr} 遮断薬の d-sotalolol と低 K^+ 液灌流を用いた LQT 2 モデルでは, 3 つの細胞群の活動電位第 3 相が緩徐化して電位勾配が小さくなるため, LQT 2 患者に特徴的な notch を伴う low-amplitude T 波を呈している (B, G). late I_{Na} 増強薬の ATX-II を用いた LQT 3 モデルでは, 3 つの細胞群で活動電位第 2 相が著明に延長し, QRS から T 波開始点までの時間が延長する late-appearing T 波を呈している (C, I) (文献 6, 7 を改変).

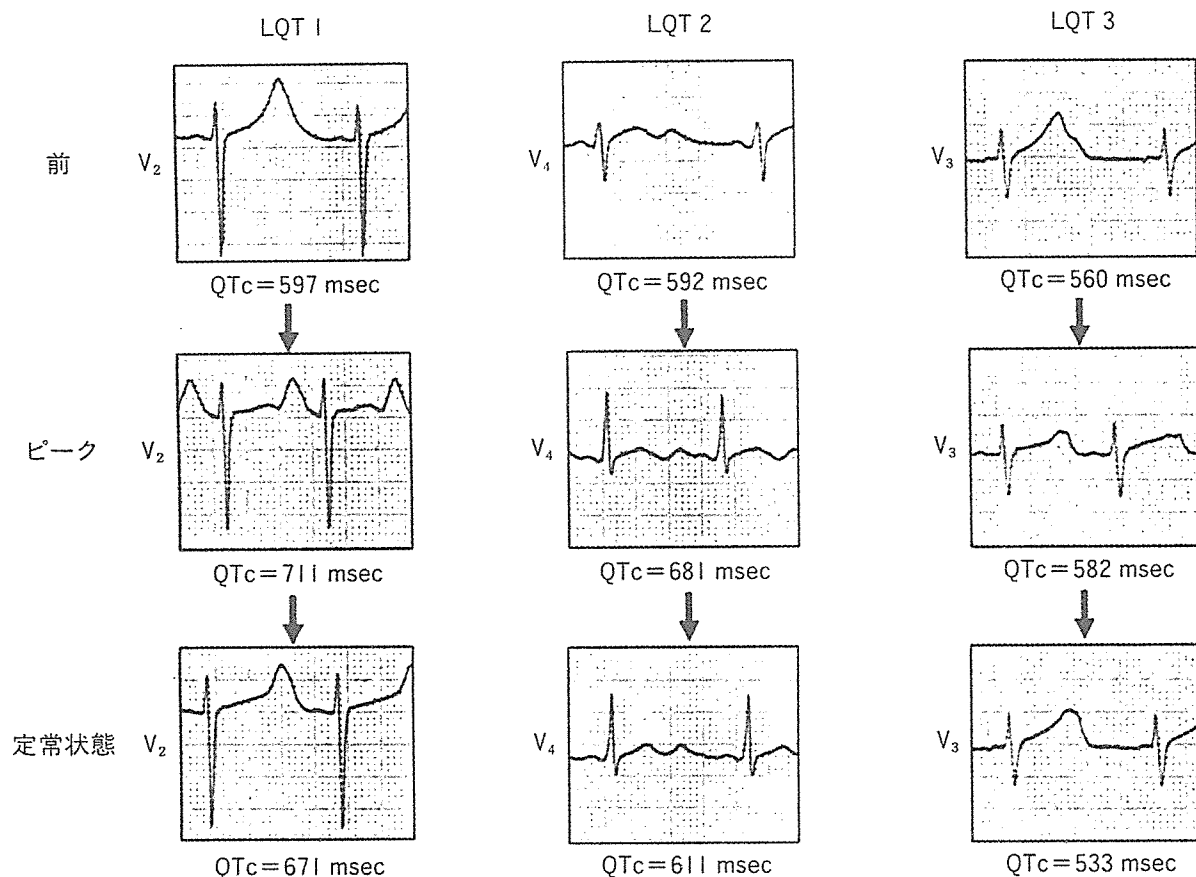
いる(図②)^{6,7)}。

(2) 心事故の誘因

LQT 1, LQT 2, LQT 3 患者では、特異的な心事故(失神発作, 蘇生に成功した心停止, 突然死)の誘因が報告されている⁸⁾, 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。LQT 1 患者では心事故の62%は運動中に起こり, 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⁸⁾。また, 水泳はLQT 1に特異的な誘因であると報告されている。LQT 2 患者では心事故の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り⁸⁾, また, 出産前後の心事故はLQT 2に特徴であることも報告されている。一方, LQT 3 患者では, 心事故の多くは睡眠中や安静時に多いとされている。LQT 4では運動後や精神的ストレス時に, LQT 7では低K⁺血症時に心事故が多いことが報告されている。

LQT 1, LQT 2, LQT 3の各遺伝子型患者に交感神経刺激薬であるエピネフリン負荷試験(0.1 μg/kg ボーラス静注+0.1 μg/kg/min 持続



図③ エピネフリン負荷試験に対するLQT 1, LQT 2, LQT 3 患者の修正QT (QTc) 時間の反応とこれによる遺伝子型の推定。

エピネフリン負荷(0.1 mg/kgのボーラス静注+0.1 mg/kg/min)により, LQT 1 患者では, 心拍数上昇に一致してQTcが著明に延長し(ピーク: 597 → 711 msec), 定常状態でもQTcの延長は持続している。(671 msec)。LQT 2 患者では, 心拍数上昇に一致してQTcは著明に延長したが(592 → 681 msec), 定常状態ではQTcはコントロールレベル付近まで短縮している(611 msec)。LQT 3 患者では, 心拍数上昇時のQTc延長は軽度で(560 → 582 msec), 定常状態のQTcはコントロールレベル以下に短縮している(533 msec)(文献9を改変)。

点滴) を行うと⁹⁾, LQT 1 患者ではエピネフリン開始直後に QTc が著明に延長し, 持続点滴中の定常状態でも QTc 延長が持続する. この定常状態での QTc 延長が, 交感神経刺激に対して最も感受性が強いことに関連すると考えられる. 一方, LQT 2 患者ではエピネフリン開始直後に一過性の著明な QTc 延長を認めるが, 定常状態では QTc はコントロールレベル近くまで短縮し, 急激な交感神経緊張時に心事故が多いことがよく説明できる. 一方, LQT 3 患者ではエピネフリン開始直後の QTc 延長は軽度で, 定常状態での QTc はコントロールレベル以下に短縮する. 反対に, このようなエピネフリン負荷試験に対する QTc の経時的な反応の違いから, 遺伝子型の推定も試みられている (図③)⁹⁾.

(3) 自然経過および予後

LQT 1, LQT 2, LQT 3 では遺伝子型特異的な予後や重症度も報告されている. 初回心事故の発症年齢は LQT 1 患者で LQT 2, LQT 3 患者に比べて若く, LQT 1 患者では 20 歳以降の初回発症は比較的少ないとされている. 初回心事故の発症年齢における性差も報告されており, 男性では女性に比べて初回心事故の発症年齢が若く, とくに LQT 1 男性では全例 15 歳以下で発症するとされている¹⁰⁾. また, 生涯心事故発生率は LQT 1, LQT 2 患者で LQT 3 患者に比べ高いが, 心事故による致死率は LQT 3 で高いことが報告されている¹¹⁾.

(4) 遺伝子型特異的治療 (表③)

LQT 1, LQT 2, LQT 3 患者では既に遺伝子型特異的治療が実践されつつある.

LQT 1 患者ではとくに運動制限が重要である. 予防薬としては β 遮断薬が第 1 選択薬で, 国際登録によれば 81% の患者で発作が抑制されるとされている⁸⁾. 水泳中の心事故が特徴的であるため, とくに未成年者では競泳, 潜水などは禁止する. 補助的抗不整脈薬 (第 2 選択薬) としては, late I_{Na} 遮断作用をもつメキシレチンは, LQT 1 や LQT 2 では QT 短縮作用は軽度であるが, M

細胞 APD を選択的に短縮させて, 貫壁性再分極時間の不均一性を減少させ⁶⁾, 有効性が期待できる. Ca^{2+} 拮抗薬のベラパミルも, 内向き電流を減少させることにより QT 時間や APD を短縮し, β 遮断薬との併用で補助的効果が期待される. 非侵襲的な治療としては, 左星状神経節遮断術, ペースメーカー治療, 植え込み型除細動器 (ICD) がある. 左星状神経節遮断術は LQT 1 患者では効果が期待できるが, 手術による侵襲も比較的大きく本邦ではあまり施行されていない. 心停止既往例や, β 遮断薬を中心とする薬物治療にもかかわらず再発を認める例では, ICD の適応となる.

LQT 2 患者でも運動制限と共に第 1 選択薬は β 遮断薬である. しかし, LQT 1 に比べて有効率が低く (59%)⁸⁾, 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. LQT 2 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. 最近, LQT 2 患者の TdP 発症直前に, 連結期が短-長-短のパターンを取ることが多いことが報告されており¹²⁾ (図①), ペースメーカー治療の有効性が示唆されている. ICD の適応は LQT 1 に準ずる.

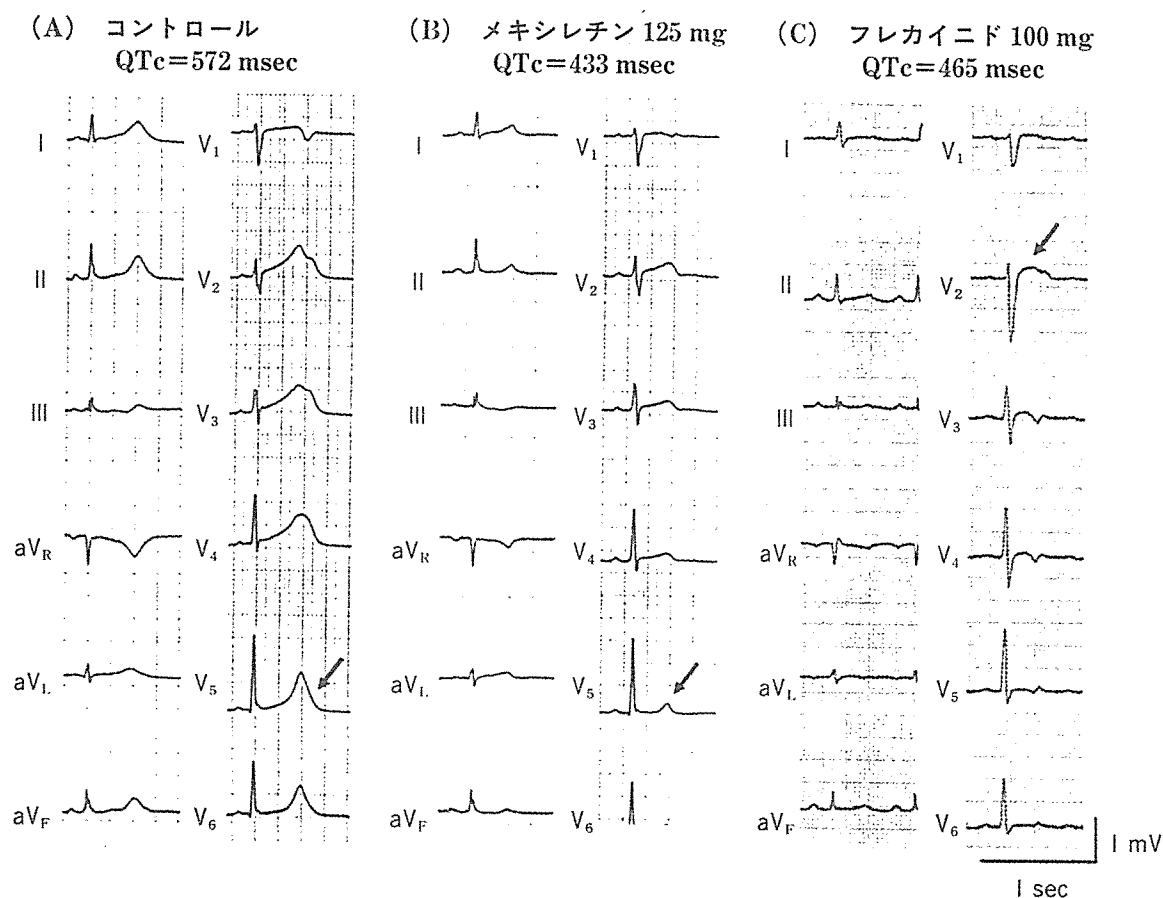
LQT 3 患者では SCN 5 A の変異による late I_{Na} 増強が原因であるため, これを遮断する IB 群のメキシレチンにより QT 時間は著明に短縮し, 第 1 選択薬と考えられる²⁾ (図④). しかし, LQT 3 患者が少ないことから臨床的なエビデンスに乏しく, メキシレチンの単独投与や, 遺伝子診断前から β 遮断薬が投与されていた患者でこれを中止するかについては, 慎重に判断する必要がある. また, LQT 3 患者では, 心拍数の増加によって QT 時間の短縮が顕著なことから⁶⁾, とくに徐脈例でペースメーカー治療が有効である. LQT 1, LQT 2 患者に比べて LQT 3 患者では致死率が高いため, 心停止既往例では積極的に ICD 植え込みを考慮する必要があると考えられる.

その他の遺伝子型やまたは遺伝子型が同定されない場合には, β 遮断薬が第 1 選択薬である.

- (5) 遺伝子変異特異的な治療, 患者指導
 最近では, 遺伝子型にとどまらず, 原因遺伝子上の変異部位別の治療の可能性も示唆されている.
- LQT 2 患者では, KCNH 2 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

表④ LQTS の治療

<p>I. 先天性 LQTS</p> <p>(1) TdP の予防 (慢性期治療)</p> <p><u>LQT 1</u></p> <p>第1 選択薬: β 遮断薬経口投与 (プロプラノロール 0.5~4 mg/kg/day など)</p> <p>第2 選択薬 (補助的抗不整脈薬): Ca^{2+} 拮抗薬経口投与 (ベラパミル 2~5 mg/kg/day など) Na^+ 遮断薬経口投与 (メキシレチン 5~10 mg/kg/day) 左星状神経節遮断術</p> <p><u>LQT 2</u></p> <p>薬物治療は LQT 1 に準ずる K^+ 製剤と K^+ 保持性利尿薬による血清 K^+ 値の上昇 恒久式ペースメーカー</p> <p><u>LQT 3</u></p> <p>Na^+ 遮断薬経口投与 (メキシレチン 5~10 mg/kg/day) 恒久式ペースメーカー</p> <p><u>その他の遺伝子型または遺伝子型が判明していない場合</u> β 遮断薬経口投与 (プロプラノロール 0.5~4 mg/kg/day など)</p> <p>* 心停止既往例や再発例では, いずれの遺伝子型でも植込み型除細動器の適応</p>	
<p>(2) TdP 発作時 (急性期治療)</p> <p><u>LQT 1</u></p> <p>第1 選択薬: β 遮断薬静注 (プロプラノロール 0.1 mg/kg) Ca^{2+} 拮抗薬静注 (ベラパミル 0.1 mg/kg)</p> <p>第2 選択薬: Na^+ 遮断薬静注 (メキシレチン 2 mg/kg など) 硫酸マグネシウム静注 (1~2 g) と持続点滴 (5~20 mg/min) K^+ チャネル開口薬静注 (ニコランジル 0.05~0.1 mg/kg) 鎮静薬 (ジアゼパム 0.1 mg/kg など)</p> <p><u>LQT 2</u></p> <p>LQT 1 に準ずる K^+ 製剤と K^+ 保持性利尿薬による血清 K^+ 値の上昇</p> <p><u>LQT 3</u></p> <p>Na^+ 遮断薬静注 (メキシレチン 2 mg/kg)</p> <p><u>その他の遺伝子型または遺伝子型が判明していない場合</u> β 遮断薬静注 (プロプラノロール 0.1 mg/kg)</p>	
<p>2. 後天性 LQTS</p> <p>(1) TdP 発作時</p> <p>原因と考えられる薬物の中止 血清電解質 (K^+, Mg^{2+} など) の補正 硫酸マグネシウム静注 (1~2 g) と持続点滴 (5~20 mg/min) 心拍数上昇 一時的ペーシング, アトロピン (0.01~0.02 mg/kg) 静注</p> <p>(2) TdP 非発作時 (TdP の予防)</p> <p>QT 延長作用のある薬物, 電解質異常, 徐脈の回避</p>	



図④ LQT 3型先天性 LQTS 患者におけるメキシレチンとフレカイニドの効果。
 (A)：メキシレチン 125 mg の静注により、修正 QT (QTc) 時間はコントロール時の 572 msec から、(B)：433 msec へと著明に短縮し、正常化している。(C)：フレカイニド 100 mg の静注でも、QTc は 465 msec まで短縮しているが、V₂ 誘導で Brugada 様の ST 上昇が誘発されている (文献 2 より引用)。

とが報告されている¹³⁾。一方、LQT 1 患者では、本邦の多施設共同試験により、KCNQ 1 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、QT 時間が長いことが報告されている (図⑤)¹³⁾。

2. 後天性 LQTS

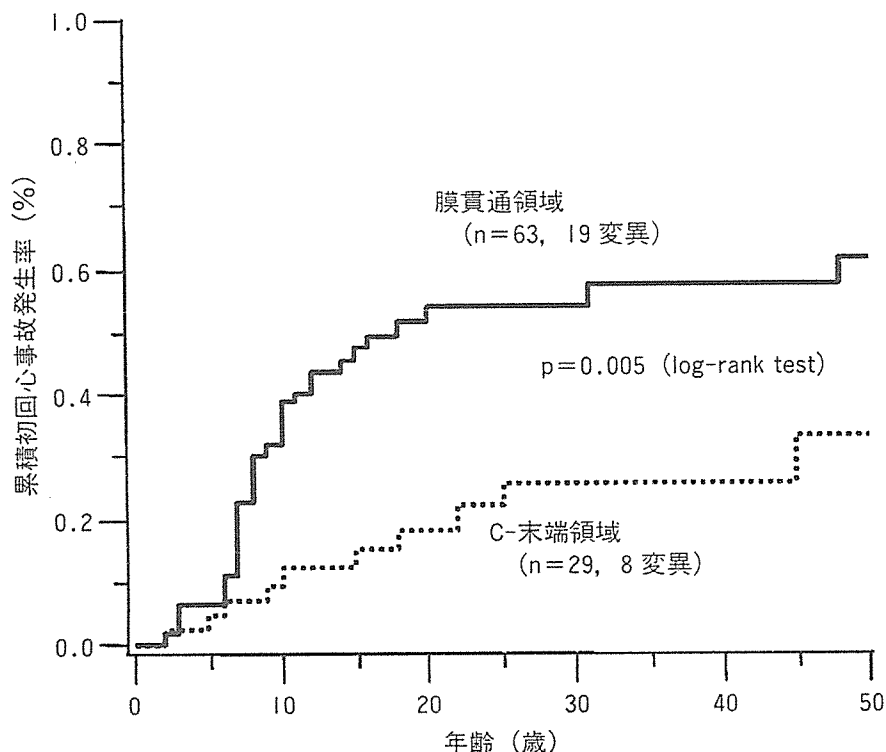
1 誘因と診断

後天性 LQTS の誘因として最も頻度の高いのは、薬物によるものである (薬物誘発性 LQTS)。原因となる薬物の種類は多岐にわたるが、その

ほとんどは I_{Kr} 遮断作用を有する薬物である (表④)。薬物による TdP 発生は必ずしも薬物の投与量や血中濃度には依存せず、性別では女性に多く、また、虚血性心疾患や心筋症などの器質的心疾患を有する患者で発症しやすい。また、低 K⁺ 血症、低 Mg²⁺ 血症などの電解質異常、房室ブロック、洞機能不全症候群などの徐脈も QT 延長の増悪因子となる (表④)。

後天性 LQTS の診断は、QT 延長の誘因が除去された後に QT 時間が正常化すればされるが、多くの症例で安静時の QT 時間は正常上限か境界域 (QTc で 420~460 msec) のことが多い。

一部の症例では、LQT 1, LQT 2, LQT 3 の



図⑤ 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 (transmembrane domain) 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 14 を改変)。

表④ 後天性 LQTS の原因

1) 薬物
抗不整脈薬
Ia 群 (キニジン, ジソピラミド, プロカインアミド, シベンゾリン, ピルメノール, ペプリジールなど)
III 群 (ソタロール, ニフェカラント, アミオダロンなど)
抗生物質 (エリスロマイシン, クラリスロマイシンなど)
抗真菌薬 (イトラコナゾールなど)
抗アレルギー薬 (テルフェナジン*, アステミゾールなど)
抗高脂血症薬 (プロブコールなど)
抗精神病薬 (ハロペリドール, クロルプロマジンなど)
三環系抗うつ薬 (イミプラミン, アミトリプチリンなど)
抗癌剤 (ドキソルビシンなど)
2) 徐脈
房室ブロック, 洞機能不全症候群
3) 電解質異常
低 K ⁺ 血症, 低 Mg ²⁺ 血症
4) 中枢神経疾患
くも膜下出血, 頭蓋内出血

*: テルフェナジンは製造発売中止

原因遺伝子である KCNQ 1, KCNH 2, SCN 5 A のおける変異が同定されており (表②), 先天性 LQTS の潜在型 (Forme Fruste) の可能性が示唆されている¹⁵⁾

② 治療 (表③)

TdP 発作時には, QT 延長の誘因の除去が重要である. すなわち, 原因薬物の中止, 電解質異常のある場合にはその補正, 徐脈が増悪因子となっている場合には, 80~100/min の一時的ペーシングやアトロピン (0.01~0.02 mg/kg) 静注で心拍数を増加させる. 静注薬としては硫酸マグネシウム (1~2 g 静注+5~20 mg/min の持続点滴) が第 1 選択である¹⁶⁾. また, 動物実験の検討から, TdP 発作時には Ca²⁺ 拮抗薬のベラパミル静注の有効性も示唆されている¹⁷⁾.

QT 時間が正常化した TdP 非発作時にも, QT 延長作用のある薬物や電解質異常, 徐脈に対して過剰な反応を示す可能性があり, 常にこれらの原因を避けるよう指導する必要がある.

文献

- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al: Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation* 1993; 88: 782-4
- Shimizu W: The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 347-56
- Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al: Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 2006; 114: 2104-12
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: A recessive variant of the Romano-Ward Long-QT syndrome?. *Circulation* 1998; 97: 2420-5
- Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-34
- Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT 2 and LQT 3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2038-47
- Shimizu W, Antzelevitch C: Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT 1 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* 1998; 98: 2314-22
- 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
- Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT 1, LQT 2 and LQT 3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1: 276-83
- Locati EH, 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: 2237-44
- Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al: Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-5
- Tan HL, Bardai A, Shimizu W, et al: Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: possible therapy implications. *Circulation* 2006; 114: 2096-103
- Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, 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* 2002; 105: 794-9
- Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in LQT 1 form of congenital long QT syndrome —Multi-center study in Japan—. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 117-25
- Donger CD, Denjoy I, Berthet M, et al: KVLQT 1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-81
- Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al: Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392-7
- Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, et al: Cellular and ionic mechanism for drug-induced long-QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 300-7

Arrhythmogenesis in the Short-QT Syndrome Associated With Combined HERG Channel Gating Defects

— A Simulation Study —

Hideki Itoh, MD*,**; Minoru Horie, MD**;
Makoto Ito, MD**; Keiji Imoto, MD*

Background This study aimed to show the mechanism how the HERG channel gating defects causes life-threatening arrhythmia in the short-QT syndrome, using a simulation model of ventricular action potentials (APs). **Methods and Results** To evaluate the electrophysiological consequences of the short-QT syndrome at the level of the cardiac AP, the Markov model of wild-type (WT) KCNH2 channel was modified to obtain a model of the KCNH2 channel with the N588K mutation associated with the short-QT syndrome. Two parameters (β_i and β_o) were changed to reconstruct the N588K mutant Markov model, which successfully reproduced the experimental results of voltage-clamp recordings. The WT and mutant models were then integrated into the Luo-Rudy theoretical model of the cardiac ventricular AP. Unexpectedly, 1 parameter change alone, which caused gain of function, could shorten the AP duration (APD) but failed to induce early after-depolarizations (EADs). Only the condition with the combined gating defects could lead to EAD.

Conclusions Although the gain of function for KCNH2 shortened APD in the short-QT syndrome, this simulation study suggested that arrhythmogenesis was associated not only with gain of function, but also with accelerated deactivation of KCNH2. (Circ J 2006; 70: 502–508)

Key Words: HERG; Short QT syndrome; Simulation

The short-QT syndrome constitutes a new primary electrical abnormality associated with sudden cardiac death.^{1,2} A part of the disorder has been linked to gain of function mutations in the cardiac channel of rapidly activating delayed rectifier currents (I_{Kr}), HERG (KCNH2).³ Heterogeneous abbreviation of the action potential duration (APD) in different cell types spanning the ventricular wall seems to create the substrate for the genesis of ventricular arrhythmia in the short-QT syndrome, as is proposed for the long-QT syndrome and Brugada syndrome.^{4–8}

Brugada et al identified the first mutation associated with the short-QT syndrome.³ The missense mutation (N588K) involving a substitution of lysine for asparagine in position 588 of KCNH2 was found to cause a remarkable gain of function in the I_{Kr} . We studied how the gain of function mutation N588K in the KCNH2 could affect APD in different cell types of the ventricular walls, and how it could be associated with life-threatening arrhythmia in the Luo-Rudy (LRd) theoretical model of the cardiac ventricular action potential (AP).^{4,5,7,9} Unexpectedly, although the gain of function of KCNH2 resulted in shortening of the APD, arrhythmogenesis was associated not only with the gain of function, but also with accelerated deactivation of the N588K HERG channel.

Methods

To evaluate the electrophysiological consequences of the N588K mutation associated with the short-QT syndrome at the level of the cardiac AP, we constructed a Markov model of the N588K mutant channel, based on the experimental data of voltage-clamp recordings of I_{Kr} heterologously expressed in TSA 201 cells.³ The wild-type (WT) and N588K Markov models were then integrated into the LRd theoretical model of the cardiac ventricular AP.⁵ The simulation programs were encoded in C++ and implemented on a personal computer running Windows XP or an HP AlphaServer running Tru64 UNIX.

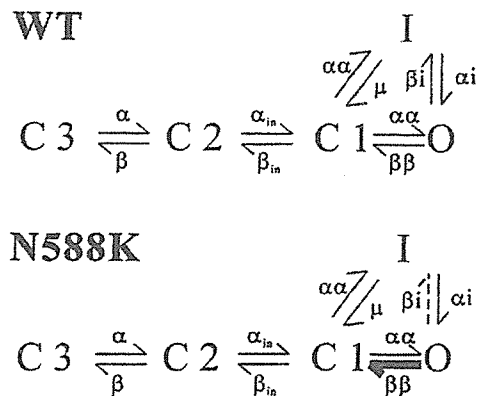


Fig 1. Schemes of the Markov models for wild-type (WT) and N588K I_{Kr} channels.⁵ The dotted line shows a decreased rate and the bold line shows an increased rate.

(Received October 24, 2005; revised manuscript received January 5, 2006; accepted January 27, 2006)

*Department of Information Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, **Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan
Mailing address: Keiji Imoto, MD, Department of Information Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Myodaiji, Okazaki 444-8787, Japan. E-mail: keiji@nips.ac.jp

The Markovian Model of the Cardiac I_{Kr}

As a prototype channel model, we used the previously published Markov model of the cardiac I_{Kr} channel (appendix of reference 4). Hodgkin-Huxley type models do not represent important properties associated with structure-function relationships of individual channels, although the Markov scheme represents distinct channel states and coupling between these states, allowing us to relate state-specific kinetic properties of ion channels to the electrophysiological behavior of the whole cell?

The Markov models of the WT and N588K mutant channels are shown in Fig 1. The model includes 3 closed states (C3, C2, C1), an open state (O), and an inactivation state (I). The transition between C2 and C1 is voltage-independent.⁴ We modified the basic Markov model as little as possible to simulate the experimental results (Table 1).³ The simulation for voltage-clamp experiments was calculated using the fourth-order Runge-Kutta method with a fixed time step of 0.020 ms.

AP Simulations

We used the dynamic LRd model of a ventricular cell with recent modifications.⁵ Simulations were conducted for isolated epicardial, endocardial, and M cells, which were simulated by varying the maximum conductance of the slowly activating delayed-rectifier potassium current (I_{Ks})⁹

Table 1 I_{Kr} Formulation

$I_{Kr} = G_{Kr} \cdot P(O) \cdot (V_m - E_K)$	
$P(O) = \text{open probability of } I_{Kr}$	
$G_{Kr} = 0.0135 \cdot [K^+]_{out}^{0.59}$	
$E_K = (R \cdot T/F) \cdot \ln([K^+]_{out}/[K^+]_i)$	
<i>N588K-mutant rates</i>	
$O \rightarrow I$	$\beta_i = 0.015 \cdot 0.656 \cdot e^{(0.006942 \cdot (V))} \cdot 4.5^{0.3} / [K^+]_{out}^{0.3}$
$O \rightarrow C1$	$\beta_{i\beta} = 4.5 \cdot 2.9537 \cdot 10^{-3} \cdot e^{(-0.02158 \cdot (V))}$

We labeled the simulated cell types with density ratios GKs:GKr=23:1, 15:1, and 7:1 as epicardial cells, endocardial cells, and M cells, respectively.⁹ The absolute value of the maximal repolarization time difference was considered as the maximal transmural dispersion of repolarization (TDR_{max}). All cells were paced over 1,000 times at any basic cycle lengths (BCL). The APD₉₀ (APD₅₀) was defined as APD at 90% (50%) repolarization.

The AP simulation was calculated using the method by Rudy et al¹⁰ (<http://www.cwru.edu/med/CBRTC/LRdOnline/development.htm>) with a flexible time step ranging from 0.002 ms to 0.100 ms.

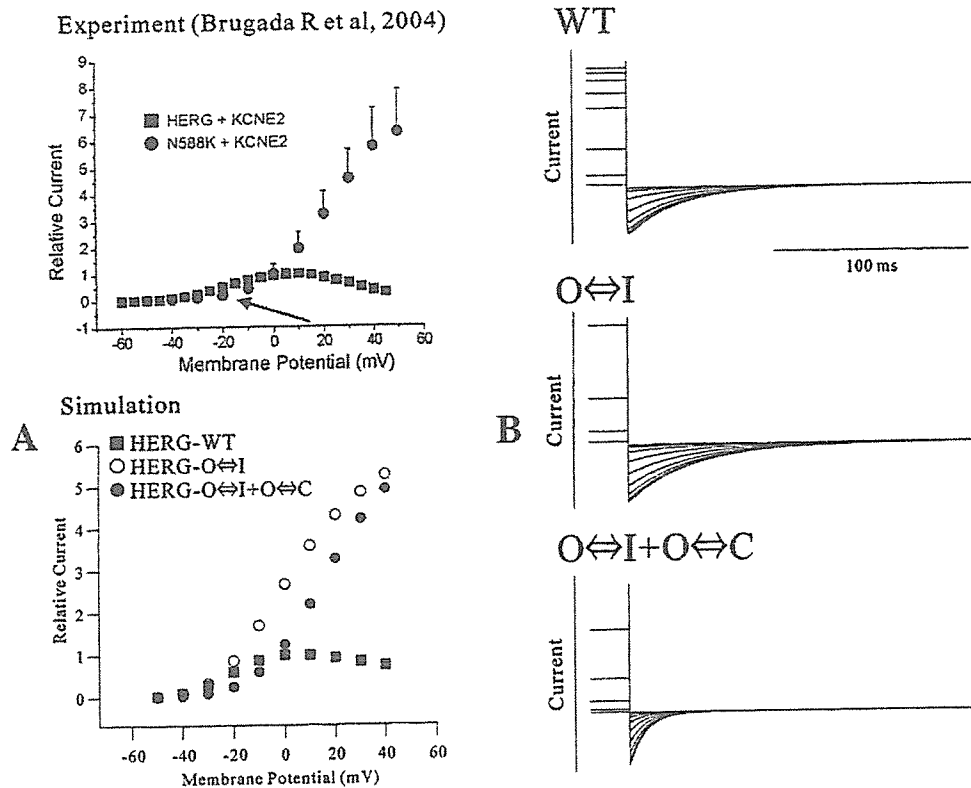


Fig 2. The experimental and simulation results for voltage-clamp protocols. (A) The peak current-voltage relationship. The simulated current-voltage relationship showed that the change of β_i alone failed to rectify significantly within a physiological range of potentials as the experimental study⁴ because the current of N588K mutant should be smaller than that of wild-type (WT) at range below 0mV (arrow). By changing $\beta_i\beta$ in addition to β_i , however, the N588K channel showed smaller currents at voltage clamps below 0mV. (B) The tail current after repolarization. Although the voltage-clamp recordings of N588K showed significantly reduced tail currents after repolarization, we could not reproduce the mutant effect by only changing β_i . The N588K channel showed reduced tail currents by additionally changing $\beta_i\beta$. The parameters used for simulation were the same as in Clancy and Rudy⁵ except for β_i and $\beta_i\beta$.

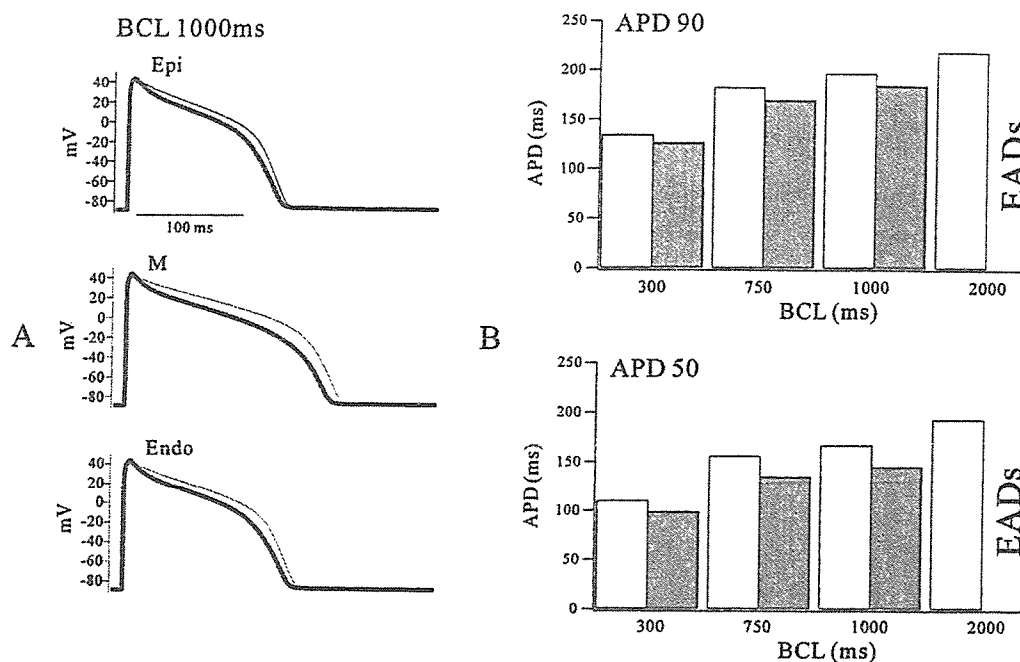


Fig 3. (A) Comparison of action potentials (AP) of wild-type (WT) and N588K on epicardial (Epi), M, and endocardial (Endo) model cells (basic cycle lengths (BCL)=1,000ms). When the I_{Kr} channels were all N588K mutants (thick lines), AP duration (APD) of each wall layers were smaller than WT (thin lines). (B) The frequency dependence of APD in M cells. The APD of N588K (black bar) were shorter than those of WT (white bar) at any BCL tested. Early after-depolarizations (EADs) occurred in the N588K M cell layer at BCL of 2,000ms.

Results

The Markov Models for *KCNH2*

The N588K mutation, a point mutation in the S5-pore segment of *KCNH2*, dramatically increases I_{Kr} .³ Based on the experimental results of voltage-clamp recordings, we looked for parameters responsible for the gating defects (Table 1).³ First, simulation study revealed that the steady-state current continued to increase linearly at membrane potentials by decreasing the transition rate from O to I (β_i). The current-voltage relationships showed that the N588K model failed to rectify significantly within a physiological range of potentials, similarly as in the experimental study (Fig 2A). A change of d_i also showed the same result as β_i . The changing rates of other gating parameters could not increase I_{Kr} currents (data not shown). These results also agree with other experimental data, which show that N588K channels do not inactivate.^{11,12} Second, although the N588K channel showed small and fast inactivating tail currents after repolarization, and smaller currents at lower membrane potential (Fig 2A, arrow), we could not reconstitute such tail currents by only changing β_i . However, by increasing the transition rate from O to C1 (β_{β}), the tail currents of the mutant channel became smaller and deactivated faster (Fig 2B). The changes of gating parameters other than β_{β} could not accelerate the deactivation of I_{Kr} currents (data not shown). The simulated N588K showed the acceleration of the rates of activation as compared with the experimental data. Zhou et al reported that high temperature accelerated the rates of activation!¹³ Therefore, we could reasonably well simulate the experimental results of the N588K mutant channel by changing the 2 parameters β_i and β_{β} , because the simulation data were performed at

physiological temperature, whereas experimental data were performed at room temperature.

McPate et al recently showed no significant difference in deactivation time-course between WT and N588K channels at physiological temperature!² These results differ from the reports of Brugada et al³ or Cordeiro et al!¹¹ First, these results might be associated with experimental conditions, in which McPate et al¹¹ studied not only at physiological temperature, but without MiRP1. Second, the balance of transient rates, which are associated with deactivation and inactivation, could determine the scale and time-course of the tail currents of I_{Kr} currents. Therefore, the changing of 2 parameters β_i and β_{β} are reasonable, because decelerated transient rate to inactivation could increase the tail currents of I_{Kr} currents, whereas accelerated transient rate to deactivation could affect oppositely. The N588K channels with decelerated transient rate to inactivation, but not significant changes of the tail currents of I_{Kr} currents, necessarily need to have accelerated deactivation at a physiological temperature.

AP Simulations for LRd Model

To study the cellular consequences of the mutation, the Markov models of WT and N588K channels were inserted into the LRd model of cardiac ventricular cells.^{4,5} The effects of the N588K mutation on AP of epicardial, endocardial, and M cells were studied for the BCL of 1,000ms. When the I_{Kr} channel was all N588K mutant, the APD of every wall layers were shorter than WT (Fig 3A). The APD of N588K was shorter than WT at any BCL (Fig 3B).

The I_{Kr} currents of WT recorded during AP stimulus displayed a hump-like waveform (Fig 4A). In contrast, N588K currents displayed a dome-like waveform and have a more

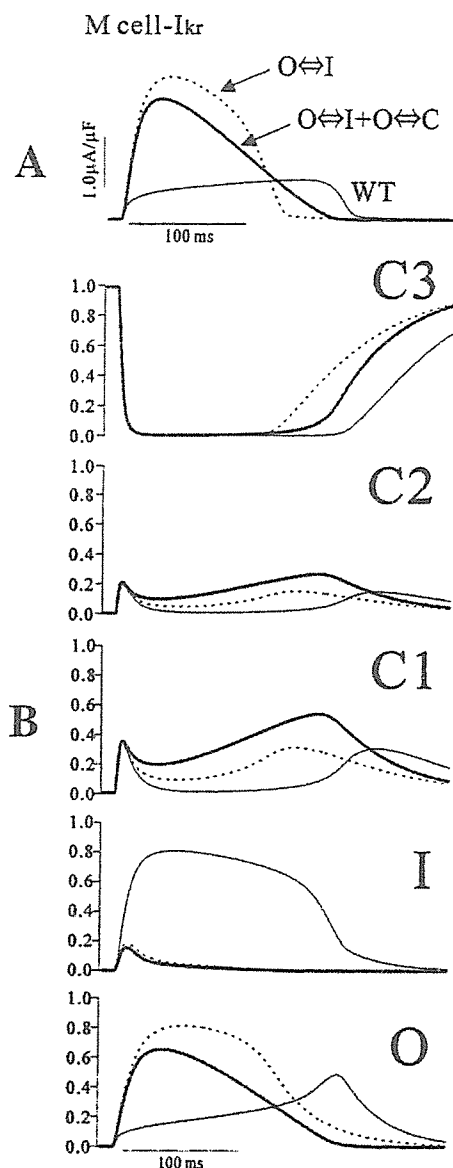


Fig 4. I_{Kr} of M cell models of wild-type (WT) and N588K. (A) The I_{Kr} currents of WT during action potential (AP) displayed a hump-like waveform. In contrast, N588K currents displayed a dome-like waveform. The change of β_i alone caused larger I_{Kr} currents than the changes of β_i plus $\beta\beta$. (B) The probabilities of residence in the indicated states over the course of AP. I_{Kr} for N588K opens greater because of the decreased open state to inactivation state (O-to-I) transition. Although the WT channel slowly deactivates (from O to C1 transition), the mutant channel deactivates faster than WT. Predictably, the probability on the closed states (is larger) with the changes of $\beta\beta$ plus β_i showed is larger than with the change of β_i alone. WT, thin lines; only changing β_i , dotted lines; changing $\beta\beta$ in addition to β_i , thick lines.

important contribution during the early phases of repolarization of the AP. These simulated I_{Kr} currents showed the same results as experimental studies? In the WT condition, the channel moves from the leftmost closed state (C3) and passes through C2 and C1 during the AP upstroke. From the C1 state, the channel can pass directly to the O state or to the I state. Once the channel opens, it rapidly inactivates. The equilibrium is reached between the O state and the I

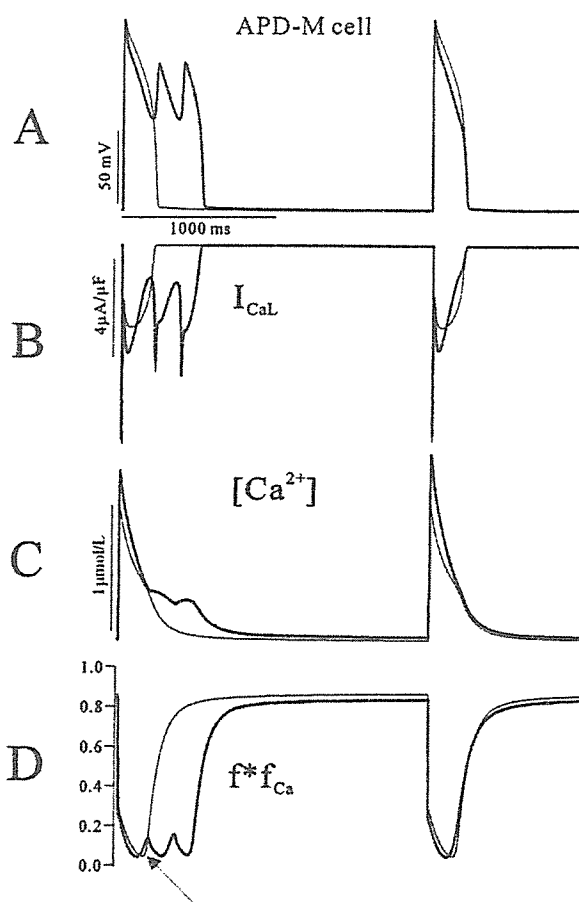


Fig 5. Ionic mechanism of early after-depolarizations in the short-QT syndrome. (A) Action potentials. (B) I_{CaL} . (C) Calcium transient. (D) A parameter of calcium channel availability, f^*f_{Ca} . The larger calcium transient (C) results in a greater initial inactivation of I_{CaL} (B,D). Wild-type, thin lines; N588K, thick lines. Arrow, the faster recovery from inactivation in the short-QT syndrome allows for the reactivation of I_{CaL} .

state, and it begins to favor recovery as the AP plateau repolarizes. As recovery from inactivation becomes more prominent, I_{Kr} increases and accelerate late repolarization of the AP? In case of the N588K mutant channel, however, I_{Kr} appears earlier and is larger because of a decreased probability of the O-to-I transition. Although the WT channel slowly deactivates (from O to C1 transition), the mutant channel deactivates faster than WT (Fig 4B). Predictably, changing β_i alone caused larger I_{Kr} currents than changing $\beta\beta$ plus β_i (Fig 4A), and the probability of populating the closed states is larger with the changes of $\beta\beta$ plus β_i than with the change of β_i alone (Fig 4B).

Early After-Depolarizations (EADs) of the Short-QT Syndrome

Although the N588K mutant channel has decreased APD, EADs occur with the BCL of 2,000ms in M cells, but not in epicardial or endocardial cells (Fig 5A). The inward currents mediated by the L-type Ca channel (I_{CaL}) are a critical determinant of AP and also of EADs. In association with the N588K mutant channel, they show a more prominent dome and greater recovery from inactivation at a membrane potential in the range of I_{CaL} activation