

心筋細胞の活動電位幅（心電図のQT間隔に対応する）は黄体期では男性と女性に大きな違いを認めないが、卵胞期では男性に比べて女性で5%程度長くなる。

これにQT延長をもたらす薬剤を加えた状態を想定すると、Noble博士らのモデル同様、男性ではEC₅₀の3倍程度投与しないと不整脈が出現せず、卵胞期女性ではEC₅₀程度で不整脈が出現するが、黄体期女性ではEC₅₀の2倍程度で不整脈の出現がみられる。これらから、QT延長をもたらす薬剤の安全投与量は、男性ではEC₅₀の2倍程度、黄体期女性では1倍程度、卵胞期女性では1/2倍程度と算出される。

後編では性周期における非ゲノム作用によるイオンチャネル制御のみを考慮したプロトタイプを提示したものであり、ゲノム作用やイオンチャネル以外のシグナル分子に対する性ホルモンの作用も考慮した完成型を作成することが臨床応用には必須である。また、妊娠や生殖年齢による性ホルモン濃度変化に対応したモデルにすることにより、より正確性（accuracy）、予言性（predictability）の高い性差医療が展開されることが期待される。

おわりに

本稿から分かるように性差医療の臨床応用は端緒についたばかりである。壮年男性の突然死の原因となるブルガダ症候群や、不整脈の中で最も頻度が高く、高率に脳梗塞の合併を来す心房細動に対する性差医療の臨床応用が、次なる課題であるとともに発展が期待される領域といえる。

本論文中の性ホルモン非ゲノム作用に関連した研究は、厚

生労働科学研究費補助金（H18-ゲノム一般-002）の助成を得て行われた。

参考文献

- 1) Hashiba K : Hereditary QT prolongation syndrome in Japan; genetic analysis and pathological findings of the conducting system. Japanese circulation journal 42 (10) : 1133-1150, 1978.
- 2) 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 97 (22) : 2237-2244, 1998.
- 3) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S : Mechanisms of disease; current understanding and future challenges in Brugada syndrome. Nature clinical practice 2 (8) : 408-414, 2005.
- 4) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al : Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. Jama 271 (11) : 840-844, 1994.
- 5) Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, et al : Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. Jama 285 (10) : 1322-1326, 2001.
- 6) Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, et al : Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. Pacing Clin Electro-physiol 29 (6) : 607-613, 2006.
- 7) Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al : Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. Circulation 97 (5) : 451-456, 1998.
- 8) Nakagawa M, Katou S, Ichinose M, Nobe S, Yonemochi H, Miyakawa I, et al : Characteristics of new-onset ventricular arrhythmias in pregnancy. Journal of electrocardiology 37 (1) : 47-53, 2004.
- 9) 古川哲史 : 突然死の性差-前編-研究の現状. 性差と医療 3 (11), 1169-1172, 2006.
- 10) Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al : Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. Jama 270 (21) : 2590-2597, 1993.
- 11) Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, et al : Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. Circulation 112 (12) : 1701-1710, 2005.



Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope

Naomasa Makita, MD, PhD,* Naokata Sumitomo, MD, PhD,[†] Ichiro Watanabe, MD, PhD,[‡] Hiroyuki Tsutsui, MD, PhD*

From the *Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan, [†]Division of Pediatrics, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan, and [‡]Division of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Introduction

Brugada syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by ST elevation in the right precordial leads and syncope or sudden death due to malignant ventricular arrhythmias.¹ Brugada syndrome typically predisposes men aged 30 to 50 years to syncope. Mutations in the gene encoding the cardiac sodium channel α -subunit *SCN5A* have been identified in 20% to 30% of Brugada syndrome patients. The ECG signature of Brugada syndrome is dynamic and often concealed, and the prevalence of a Brugada-type ECG in the juvenile population is very low.² The most common cause of syncope in young individuals is neurally mediated syncope, a disorder of regulation of autonomic tone triggered by a wide variety of stimuli, including orthostatic and emotional stress. The prognosis of neurally mediated syncope in young individuals is generally benign. By definition, Brugada syndrome and neurally mediated syncope are distinct causes of syncope; however, several case reports have suggested an association between these conditions.^{3–6} Furthermore, a clinical study showed that the head-up tilt test was positive in 35% of patients with a coved-type ST elevation.⁷ In this report, we present the first case of neurally mediated syncope with a subclinical *SCN5A* mutation that manifested as Brugada syndrome during adolescence. This report emphasizes the genetic and clinical heterogeneity of Brugada syndrome and suggests that some individuals with neurally mediated syncope manifest Brugada syndrome in an age-dependent manner, pos-

sibly influenced by multiple factors, including hormonal and genetic substrates.

Case report

A 17-year-old male patient was referred for evaluation of recurrent syncope. Medical examination performed when the patient was 8 years old revealed nonspecific intraventricular conduction delay and first-degree AV block (Figure 1A). Physical examination, chest x-ray film, echocardiography, and treadmill exercise testing were normal, and no ST elevation or arrhythmias were observed at that time. Six months later, he experienced the first episode of syncope during prolonged standing. Because the syncopal attacks typically occurred while the patient was in an upright posture or was under emotional stress, his condition was diagnosed as neurally mediated syncope, although it was not proved at that time. At age 11 years, saddleback ST elevation became apparent in leads V_2 – V_3 (Figure 1B). At age 17 years, a coved-type ST elevation was recorded from the third intercostal space (Figure 1C).

Upon admission, a provocation test using intravenous administration of the sodium channel blocker pilsicainide 50 mg was performed to test for conversion of saddleback ST elevation to coved-type elevation in the standard right precordial leads. Pilsicainide significantly augmented the J wave and ST elevation in lead V_2 (0.2 mV) but did not convert the ECG to coved-type (Figure 2A). Signal-averaged ECG was positive for late potentials. The patient experienced an 8.3-second episode of sinus arrest during venipuncture before electrophysiologic study (EPS). EPS showed sinus nodal dysfunction (corrected sinus node recovery time = 833 ms, sinoatrial conduction time measured by Narula method = 473.5 ms) and AV nodal dysfunction (Figure 2B). Ventricular fibrillation was induced by double extrastimuli from the right ventricular apex (Figure 2C). Head-up tilt test provoked hypotension followed by 12 seconds of sinus arrest, indicating a mixed type I neurally mediated syncope.

The patient had no family history of sudden cardiac death, but his mother had sick sinus syndrome with first-

KEYWORDS Brugada syndrome; Neurally mediated syncope; *SCN5A*; Tilt test (Heart Rhythm 2007;xx:xxx)

Supported by grants from MEXT Japan (18590757) and the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (Cardiovascular Diseases; 16B-3, Health Sciences, H18-Research on Human Genome-002). **Address reprint requests and correspondence:** Dr. Naomasa Makita, Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita-15, Nishi-7, Kita-Ku, Sapporo 060-8638, Japan. E-mail address: makitan@med.hokudai.ac.jp. (Received September 29, 2006; accepted October 26, 2006)

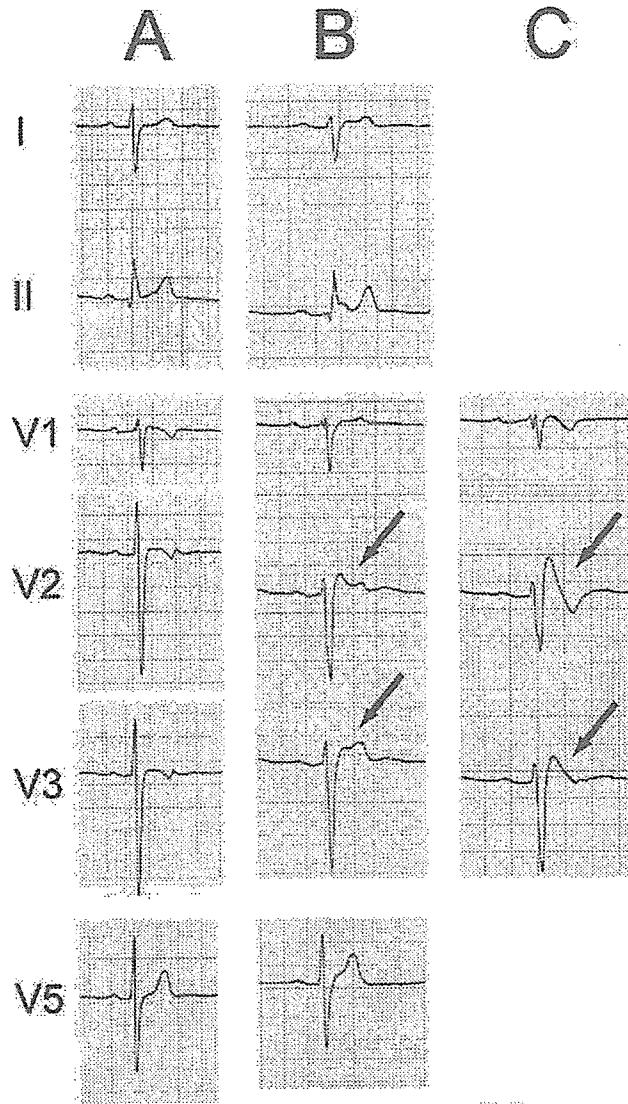


Figure 1 Age-dependent ECG changes in the proband. **A:** ECG recorded at age 8 years showed nonspecific intraventricular conduction delay without ST elevation. **B:** Saddleback ST elevation was evident in leads V_2 - V_3 at age 11 years. **C:** Coved-type ST elevation was observed in leads V_1 - V_3 recorded from the third intercostal space at age 17 years.

degree AV block, and his asymptomatic brother had first-degree AV block and nonspecific intraventricular conduction delay (Figure 3A). Genetic screening revealed a novel *SCN5A* mutation at exon 2 resulting in a premature stop codon (Q55X) in the proband, his mother, and his brother (Figures 3A and 3B). This mutation is predicted to prematurely truncate the N-terminal of the sodium channel (Figure 3C). The heterologously expressed mutant Q55X channel showed no observable sodium current (Figure 3D).

An implantable cardioverter-defibrillator was recommended to the proband, but the patient declined. He has been treated with cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, to prevent severe bradycardia⁸ and possible arrhythmias due to Brugada syndrome.⁹ The proband's mother and brother did not agree to undergo EPS or pharmacologic testing.

Discussion

In the present case, the mode of syncope and the results of clinical examination, which included head-up tilt test, strongly favored the diagnosis of neurally mediated syncope before age 11 years. However, the clinical manifestation gradually changed to Brugada syndrome during adolescence. In this case, spontaneous coved-type ST elevation, inducible VF, and loss-of-function *SCN5A* mutation all are consistent with the diagnosis of Brugada syndrome that potentially could give rise to lethal arrhythmias. Some patients with Brugada syndrome, like the present case, exhibit only a coved-type ST elevation when the ECG is recorded from a higher intercostal space in the presence or absence of sodium channel blockers.^{10,11} Therefore, the proband suffered from two apparently distinct conditions: neurally mediated syncope and Brugada syndrome. The autonomic nervous system has been implicated in both diseases,^{12,13} and several case reports have described patients exhibiting clinical phenotypes of both neurally mediated syncope and Brugada syndrome.³⁻⁵ Furthermore, a study demonstrated that 12 (35%) of 34 patients with a coved-type ST elevation showed a vasovagal response to head-up tilt test.⁷ These observations suggest an association between neurally mediated syncope and Brugada syndrome rather than a simple coincidence. Identification of the causes of syncope in such patients often is difficult, so treatment of these patients remains a therapeutic challenge.⁵ Our report provides for the first time a genetic and biophysical basis that supports an association between neurally mediated syncope and Brugada syndrome.

The ECG signature of Brugada syndrome is dynamic and often concealed. The age-dependent manifestation of Brugada syndrome correlates well with previous observations that the ECG penetrance in mutation carriers of Brugada syndrome is considerably lower in children than in adults (17% vs 100%, respectively).¹⁴ In a large family with overlapping phenotypes of Brugada syndrome and long QT syndrome due to the *SCN5A* mutation 1795insD, QT prolongation was recognized from birth onward, whereas ST elevation became apparent only after 5 years.¹⁵ We speculate that at least some episodes of syncope that occurred before age 11 years in the present case were caused by arrhythmias due to the concealed Brugada syndrome substrate. Autonomic and hormonal influences, including testosterone, may be other candidates for age-dependent manifestation of the Brugada-syndrome phenotype, as indicated by a case report of the disappearance of the Brugada-type ECG pattern after surgical castration for prostate cancer.¹⁶ Moreover, based on the observation that *SCN5A* is expressed not only in the myocardial cells but also in intracardiac ganglia,¹⁷ it is speculated that the nonsense mutation of *SCN5A* provides not only the substrate for Brugada syndrome in the myocardium but also an imbalance in intracardiac ganglia activity, which in turn results in autonomic dysfunction implicated in both Brugada syndrome and neurally mediated syncope. Alternatively, genetic mod-

62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114

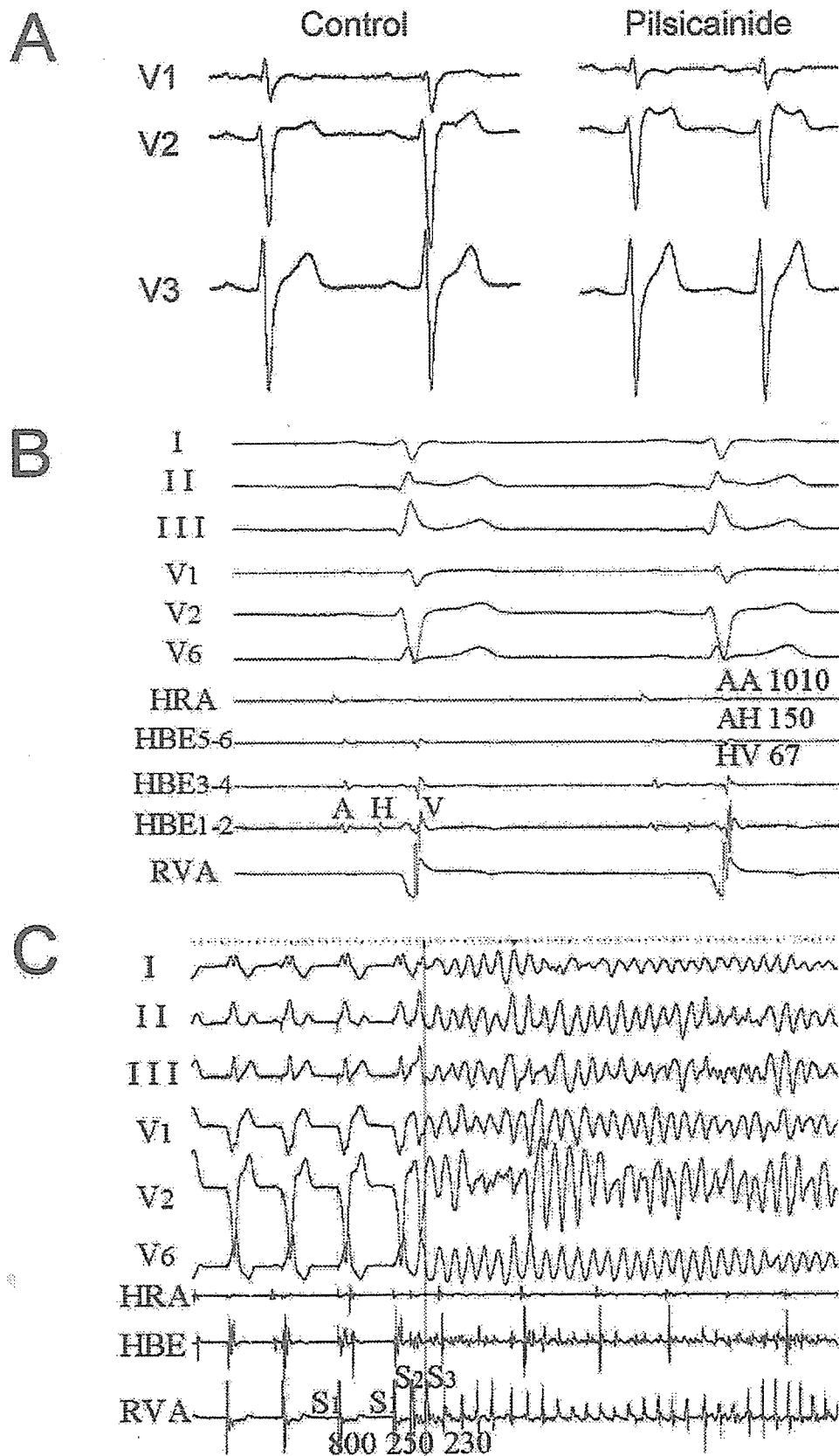


Figure 2 Provoction test with a sodium channel blocker and electrophysiologic study. **A:** Intravenous administration of pilsicainide 50 mg augmented the J wave and induced ST elevation in lead V₂. However, none of the standard right precordial leads converted to a coved-type. **B:** Intracardiac recording showing prolonged AA, AH, AV, and PR intervals. **C:** Ventricular fibrillation induced from the right ventricular apex by double extrastimuli (S1S2 = 800 ms, S1S2 = 250 ms, S2S3 = 230 ms).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114

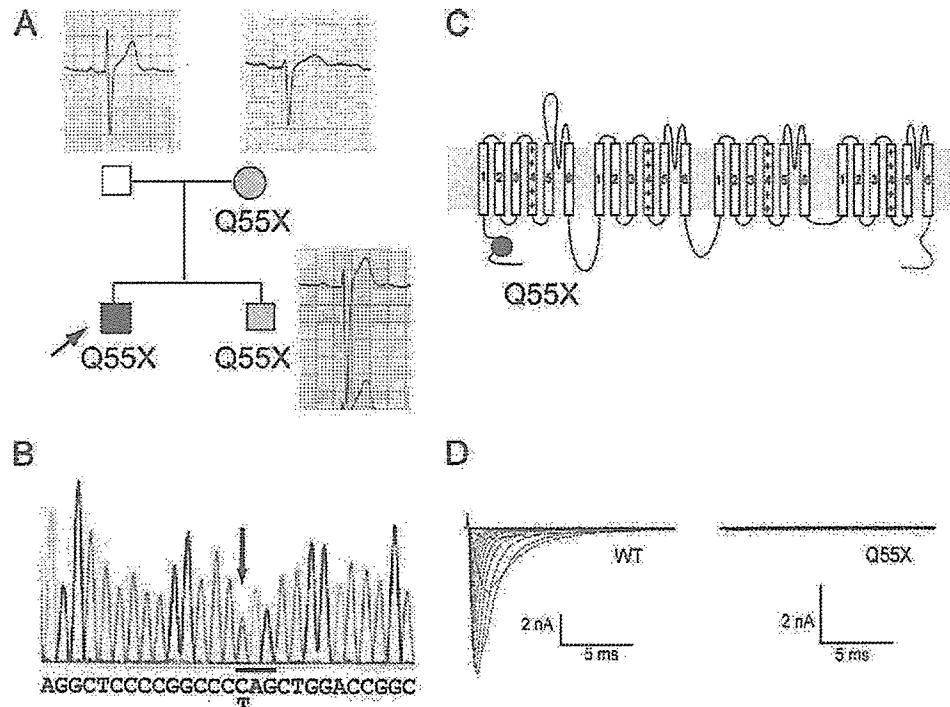


Figure 3 ECG and genetic evaluation of the pedigree and functional characterization of the mutation. **A:** Pedigree of the family with Brugada syndrome. Arrow indicates the proband. Lead V₂ ECGs are shown. Open symbol indicates the unaffected individual. Closed and shaded symbols indicate genetically affected individuals with and without symptoms, respectively. **B:** Sequence electropherogram of *SCN5A* of the proband shows heterozygous nonsense mutation (arrow) of a stop codon (TAG) for Gln-55 (CAG). **C:** Predicted topology of Nav1.5 and the location of Q55X. **D:** WT and Q55X channels were transiently transfected into tsA-201 cells, and the whole-cell sodium current was recorded as previously described.¹⁸ Representative current traces elicited by test pulses (from -90 to +60 mV in 10-mV steps) from a holding potential of -120 mV are shown.

ifiers other than *SCN5A* may contribute to the age-dependent manifestation of the Brugada syndrome phenotype as well as the apparent phenotype-genotype dissociation observed between the proband and two mutation carriers.

Conclusion

We demonstrated a novel nonsense *SCN5A* mutation in a patient with Brugada syndrome that previously was diagnosed as neurally mediated syncope. The functional consequences of *SCN5A* mutations are diverse, possibly influenced by multiple factors including age, hormones, and genetic modifiers. The prognosis of neurally mediated syncope may not necessarily be benign, because at least some patients with neurally mediated syncope, such as the present case, may also have Brugada syndrome due to a subclinical genetic substrate that may give rise to lethal arrhythmias.

Acknowledgments

We thank Dr. Alfred George, Jr., for critical reading of the manuscript and for providing comments. We also thank M. Fukuoka and N. Ohashi for technical assistance.

References

- Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. 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.
- Yoshinaga M, Anan R, Nomura Y, Tanaka Y, Tanaka Y, Sarantuya J, Oku S,

Nishi S, Kawano Y, Tei C, Arima K. Prevalence and time of appearance of Brugada electrocardiographic pattern in young male adolescents from a three-year follow-up study. *Am J Cardiol* 2004;94:1186-1189.

- Marquez MF, Rivera J, Hermsillo AG, Iturralde P, Colin L, Moragrega JL, Cardenas M. Arrhythmic storm responsive to quinidine in a patient with Brugada syndrome and vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:870-873.
- Patruno N, Pontillo D, Anastasi R, Sunseri L, Giamundo L, Ruggeri G. Brugada syndrome and neurally mediated susceptibility. *Ital Heart J* 2005;6:761-764.
- Samniah N, Iskos D, Sakaguchi S, Lurie KG, Benditt DG. Syncope in pharmacologically unmasked Brugada syndrome: indication for an implantable defibrillator or an unresolved dilemma? *Europace* 2001;3:159-163.
- Patruno N, Pontillo D. Brugada syndrome and vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:215.
- Yokokawa M, Sato Y, Kitamura S, Tanaka K, Nagai T, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with type 1 Brugada ECG. *Heart Rhythm* 2006;3:S58.
- Atarashi H, Endoh Y, Saitoh H, Kishida H, Hayakawa H. Chronotropic effects of cilostazol, a new antithrombotic agent, in patients with bradyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:534-539.
- Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:698-701.
- Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungstana K. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J* 2001;22:2290-2296.
- Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:396-404.
- Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Col Cardiol* 1996;27:1061-1070.

13. Wichter T, Matheja P, Eckardt L, Kies P, Schafers K, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Borggrefe M, Schober O, Breithardt G, Schafers M. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation* 2002;105:702-706.
14. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, Seidl K, Wichter T, Wolpert C, Borggrefe M, Haverkamp W. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Hum Mutat* 2003;21:651-652.
15. Beaufort-Krol GCM, van den Berg MP, Wilde AAM, van Tintelen JP, Viersma JW, Bezzina CR, Bink-Boelkens MTE. Developmental aspects of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome on the basis of a single SCN5A mutation in childhood. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:331-337.
16. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1551-1553.
17. Scornik FS, Desai M, Brugada R, Guerchicoff A, Pollevick GD, Antzelevitch C, Perez GJ. Functional expression of "cardiac-type" Nav1.5 sodium channel in canine intracardiac ganglia. *Heart Rhythm* 2006;3:842-850.
18. Makita N, Sasaki K, Groenewegen WA, Yokota T, Yokoshiki H, Murakami T, Tsutsui H. Congenital atrial standstill associated with coinheritance of a novel SCN5A mutation and connexin 40 polymorphisms. *Heart Rhythm* 2005;2:1128-1134.

UNCORRECTED PROOF

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
5362
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114

心臓突然死の疫学, 予知, 治療, 予防

2. 心臓突然死の分子遺伝学基盤

蒔田直昌* 佐々木孝治* 筒井裕之*

致死性不整脈症候群の一部には心筋イオンチャネルの遺伝子変異が同定されるが、それぞれの患者の臨床像(表現型)は、様々な修飾因子や環境因子の影響を受けるため、時として遺伝子型と合致しないことがある。我々は家族性の心房停止症例において、心筋 Na⁺チャネル遺伝子 SCN5A に重篤な機能異常を有する新たな変異 L212P を同定した。発端者の父親は変異キャリアでありながら正常心電図を示していた。コネクシン40 (Cx40) は心房伝導を規定する因子の一つであるが、その発現量を規定する遺伝子多型を解析したところ、発端者は父親から L212P を、母親から Cx40 多型を遺伝していることが判明した。Cx40 多型は単独では心電図異常をきたさないが、心房に発現するイオンチャネルの機能を修飾する因子と推測される。致死性不整脈の分子病態を解明するには、今後 Cx40 などの様々な修飾因子・調節因子の解析も必要になると考えられる。(心電図, 2006; 26: 118~124)

I. はじめに

心臓突然死の約9割は虚血性心疾患・心筋症・心不全・心筋炎などの基礎心疾患に合併するが、残りの約1割は遺伝性致死性不整脈に代表されるように基礎心疾患を伴わない。

Keywords

- イオンチャネル
- 遺伝子変異
- 遺伝子多型
- 再分極予備能
- コネクシン

*北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

近年、遺伝性致死性不整脈の原因遺伝子が次々と明らかにされてきており、その多くは、K⁺・Na⁺・Ca²⁺チャネルなどの心筋イオンチャネルの遺伝子変異による(表1)。しかしこれらのイオンチャネル病においても、その臨床像は必ずしも遺伝子変異の部位と機能異常によって一義的に決定づけられるとは限らない。同じ遺伝子変異をもつ個体が同一の臨床像を示すとは限らないのは、遺伝性不整脈の臨床像は修飾因子や環境因子の影響を強く受けるためと推測される。性・ホルモン・自律神経トーン・電解質などは、心臓の刺激伝導や再分極に影響を与える最も重要な修飾因子・環境因子である。一方、イオンチャネルやギャップジャンクションなどの遺伝子

Molecular and genetic basis of sudden cardiac death
Naomasa Makita, Koji Sasaki, Hiroyuki Tsutsui

表1 心筋イオンチャネル病

遺伝子	電流・チャネル	loss-of-function	gain-of-function
<i>KCNQ1</i>	遅延整流K (IKs)	LQT1・後天性LQTS	家族性AF・SQT2
<i>KCNH2</i>	遅延整流K (IKr)	LQT2・後天性LQTS	SQT1
<i>KCNE1</i>	遅延整流K (IKs)	LQT5・後天性LQTS	
<i>KCNE2</i>	遅延整流K (IKr)	LQT6・後天性LQTS	
<i>KCNJ2</i>	内向き整流K (IK1)	LQT7 (Andersen症候群)	SQT3
<i>SCN5A</i>	Na (INa)	Brugada症候群・CCD・SSS・AVブロック・心房停止	LQT3・後天性LQTS
<i>ANK2</i>	アンキリンB	LQT4	
<i>RyR2</i>	リアノジン受容体		カテコラミン感受性VT
<i>CASQ2</i>	カルセクエストリン		カテコラミン感受性VT
<i>CACNA1C</i>	L型Ca (ICa)		Timothy症候群

LQT: long QT syndrome, SQT: short QT syndrome, CCD: cardiac conduction disturbance

に存在する不顕性変異や遺伝子多型も、遺伝性不整脈の重要な修飾因子であることが最近判明してきた。

本稿では、致死性不整脈の遺伝子基盤に関する最近の知見について、自験例を含めて概説する。

II. イオンチャネル遺伝子の不顕性変異・多型

QT延長症候群 (long QT syndrome : LQTS) は、心電図QT時間の延長を特徴とする心筋再分極過程の異常で、torsades de pointes (TdP) などの重篤な心室性不整脈の発生によって失神や突然死をきたす症候群である。LQTSは先天性と後天性(二次性)に大別され、現在までに7つの原因遺伝子が同定されている(表1)。心筋イオンチャネルの変異によって、外向きK⁺電流 (I_{Ks}, I_{Kr}, I_{K1})を減少・消失, または内向きNa⁺電流・Ca²⁺電流の増加が引き起こされ, それによって活動電位持続時間が延長することが先天性LQTSの分子病態である。

一方、通常は正常心電図を示すが、薬物や低K血症などの電解質代謝異常・徐脈などの誘因を契機に、QT延長やTdPを呈するものを後天性LQTSと総称する。後天性LQTSの誘因の多くは、直接的・間接的にI_{Kr}を抑制することによってQTを延長する。テルフェナジン・エリスロマイシン・シサプリドなどの代表的な「QT延長薬剤」は*KCNH2*(HERG)

チャネルをブロックすることが知られており、低K血症はそのブロックを増強する。しかし、薬剤性後天性LQTSのなかには、薬物代謝異常や薬物相互作用などによる薬物血中濃度の増加では説明できない症例も少なくない。むしろ薬剤のターゲットであるK⁺チャネルやNa⁺チャネルそのものに、なんらかの遺伝的異常が存在するという仮説も成り立つ。

実際、キニジンや抗生剤によってQT延長をきたした症例を遺伝子検索したところ、*KCNE2*にいくつかの遺伝子多型・変異が見つかった。これらの異常チャネルではI_{Kr}が正常より小さいだけでなく、薬剤感受性も変化していた^{1), 2)}。同様に、Keatingらのグループは、*SCN5A*の遺伝子多型S1102Yが重症不整脈のリスクファクターであることを示した³⁾。我々も、シサプリドによって発症した後天性LQTS症例に*SCN5A*変異L1825Pを同定した⁴⁾。このように、後天性LQTSの少なくとも一部には、なんらかの遺伝子異常をもちながら通常はその機能異常が顕性化せず、薬剤などの二次的要因を受けた時に初めてQT延長が顕性化するものがある。遺伝子異常を有しながらそれが顕性化しない機序として再分極予備能 (repolarization reserve)⁵⁾が提唱されている。再分極相の外向き電流は多くのK⁺チャネルによって構成されており、そのうちの一つになんらかの遺伝

Fam: 4 - penetrance 14% (25%)

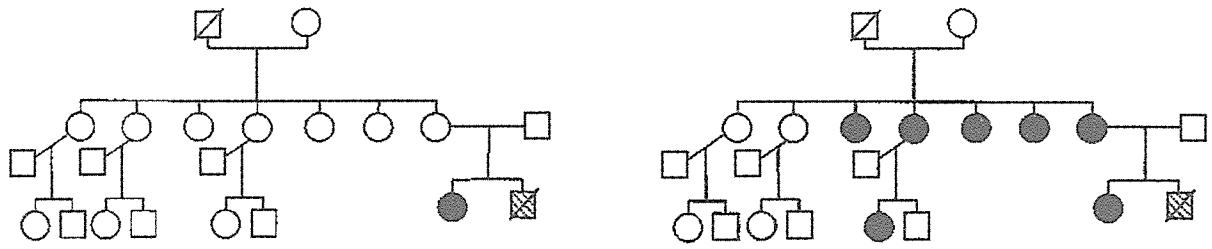


図1 不完全浸透(incomplete penetrance)

心電図診断(左)では発端者(●)のみが異常であるが、遺伝子解析(右)をすると家系内にさらに6人の変異キャリアがいることが分かる。

的異常があっても、他のK⁺電流によって代償されてQT延長は顕性化しないが、このような状況でさらにI_{Kr}をブロックする薬剤が投与されると代償機構が破綻して、QT延長が顕性化するという論理である。

先天性LQTSでは、原因遺伝子の種類によって不整脈の発生誘因や治療法が大きく異なるため、変異を同定し遺伝子型に合った治療を行うことが望まれる。また、発端者の遺伝子異常が判明すれば、家系内に心電図異常のない変異キャリアがいるかどうかは容易にスクリーニングできる。事実、後天性LQTSの少なくとも一部は、不顕性変異キャリアが二次的な要因でQT延長を発症するものと考えられる。LQTSでは変異キャリアが臨床的にQT延長と判断される確率(遺伝的浸透率)は30%と低い⁹⁾(図1)。これは、遺伝子変異の一部は再分極予備能によってQT延長が不顕性化されるとも考えられるし、変異キャリアが実際にQT延長という表現型を現すには、変異以外の別な要因が重要な役割を果たしているとも考えられる。いずれにしても、不顕性キャリアはたとえ心電図異常がなくてもハイリスクグループとして扱われるべきであり、薬剤投与などに際しても十分な注意が必要である。

最近Crottiらは、*KCNH2*変異A1116VによるLQT2家系におけるQT延長の顕性化には、*KCNH2*の多型K897Tの合併が関与していることを報告した(図2)⁷⁾。この家系には発端者(II-7)のほかに、3人のA1116V変異キャリア(II-5, III-1, III-2)がいるが、

いずれも心電図異常は軽微であった。さらに遺伝子解析をすると、発端者だけが変異A1116Vのほかに、対立遺伝子上に*KCNH2*多型K897Tを有していた。パッチクランプ法で電流を測定すると、A1116V変異チャンネルの電流密度は正常より低い(図2B)、dominant negative suppressionをきたす多くのLQT2変異ほど強い機能異常ではないことが分かった。A1116VとK897Tをヘテロでもつ状態を再現するために、2つの*KCNH2*サブユニットを共発現させて電流密度を比較すると、その大きさは、正常+正常>正常+K897T>正常+A1116V>A1116V+K897Tの順となり、変異と多型の組み合わせが最もI_{Kr}を低下させることが判明した(図2C)。K897Tは正常人にもみられる遺伝的なバリエーションであり、それ単独ではQT延長をきたすほどの著明な機能異常を示さないが、A1116Vのような機能異常を有する変異との組み合わせで機能異常が助長される。このことから多型K897TはLQT2の遺伝的修飾因子であると判断できる。

LQT3やBrugada症候群の原因遺伝子である*SCN5A*は、心室筋のみならず心房筋や刺激伝導系にも発現しており、洞不全症候群(SSS)⁸⁾や房室ブロック⁹⁾、心房停止などの上室性不整脈にも変異が報告されている。Bensonらは先天性SSS家系の遺伝子解析を行い、いくつかの*SCN5A*変異を同定した⁸⁾(図3)。図3のSSS家系では2つの*SCN5A*変異G1408R・P1298Lが、それぞれ父方・母方の家系から別々に

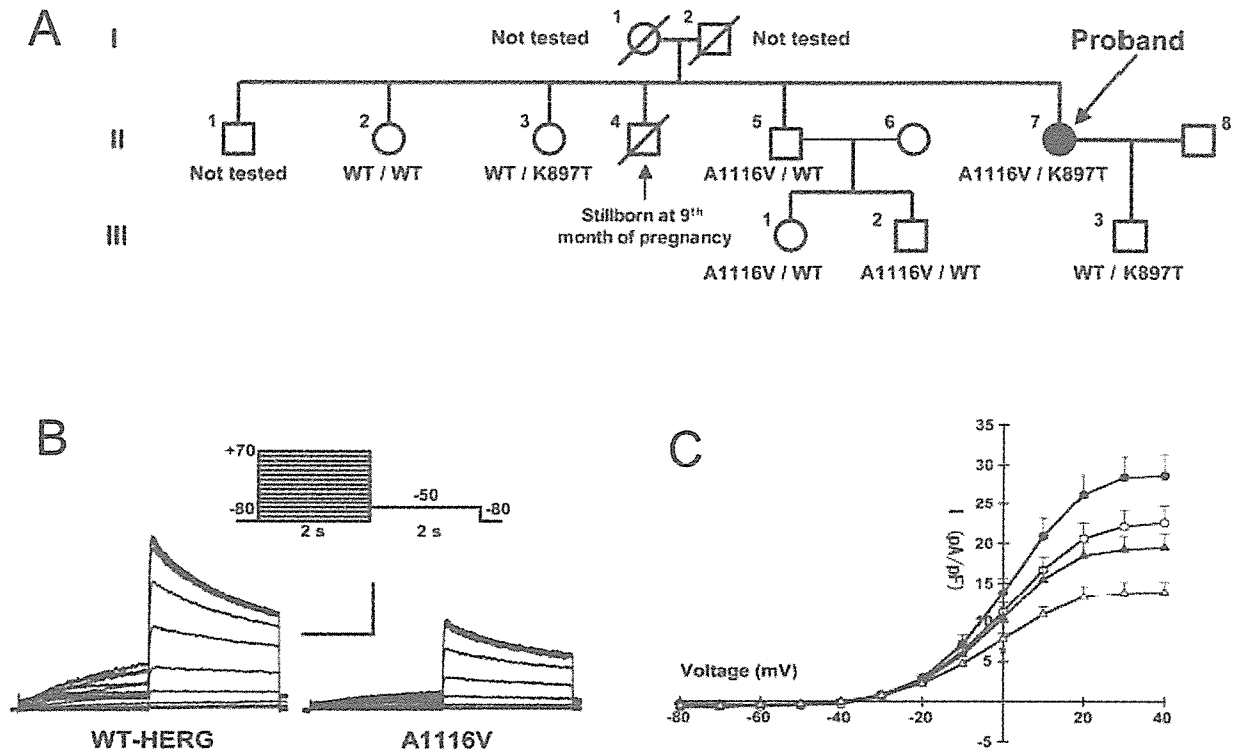


図2 LQT2の遺伝的修飾因子である *KCNH2* の多型 K897T

- A: 家系の遺伝子解析結果. 発端者 II-7 のほかに3人が *KCNH2* 変異 A1116V を有するが, 発端者だけ A1116V と K897T をヘテロで有する.
- B: 正常と A1116V 変異チャンネルの whole cell 電流.
- C: 2つの *KCNH2* チャンネルの共発現実験. テール電流値を示す. 正常 + 正常 (●), 正常 + K897T (○), 正常 + A1116V (▲), A1116V + K897T (△).

遺伝され, 両方の対立遺伝子を劣性遺伝形式で受け継いだ個体 (IV-6, IV-7, IV-9) が SSS を発症している. G1408R はすでに Brugada 症候群・家族性心臓ブロック (CCD) に同定された *SCN5A* 変異で, チャンネルとしての機能を全くもたないことがすでに報告されている. 父方の家系の一部に複数存在する G1408R 変異キャリアが, 正常または軽微な心電図異常しか示さないという事実は興味深い.

III. ギャップジャンクションの遺伝子多型

心房停止は徐脈, P 波の消失, 房室接合部補充収縮を特徴とするまれな不整脈である. Groenewegen らは進行性心房停止家系に *SCN5A* 変異 D1275N を同定した¹⁰⁾. しかし, 家系内には D1275N を有しながら

正常心電図を示す「無症候性変異キャリア」が存在し, またパッチクランプ法で測定した D1275N の機能異常は軽微であるため, それだけでは心房停止の臨床像を十分に説明することができなかった. そこで, 心房の伝導に関与するいくつかの遺伝子を検索したところ, 心電図異常を有する者は全員, D1275N のほかに心房特異的なギャップジャンクションコネキシン 40 (Cx40) の遺伝子多型を有していることが判明した. この遺伝子多型は Cx40 の転写調節領域 (-44 および +71) に存在し, ホモの多型 (-44 AA/+71 GG) は Cx40 の転写活性を低下させる. したがって, D1275N の機能異常は軽微であっても, さらに Cx40 多型による心房の伝導障害が加わると心房停止という臨床像に至ることが推測される.

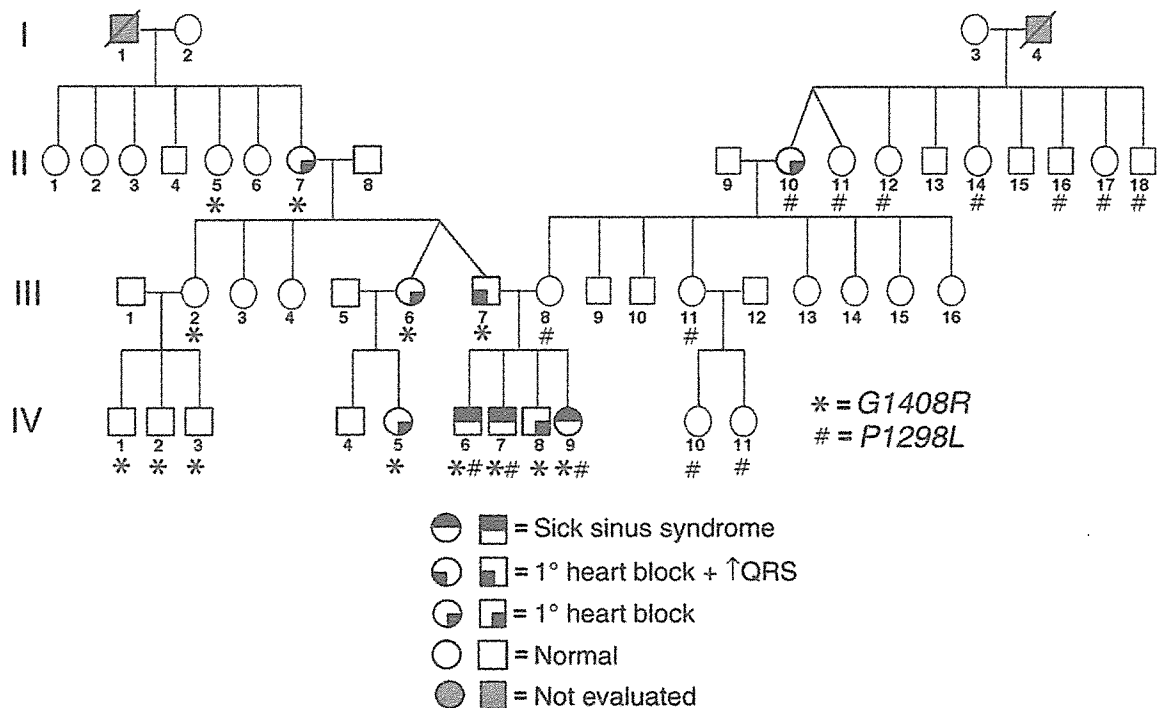


図3 洞不全症候群に同定されたSCN5Aの複合変異

2つのSCN5A変異G1408RとP1298Lは、それぞれ父方、母方の家系から遺伝され、両方の対立遺伝子を受け継いだ個人(IV-6, IV-7, IV-9)がSSSを発症した。G1408RもしくはP1298L単独のキャリアは正常または軽微な心電図異常を示した。

我々は最近、11歳男児の心房停止症例を経験した(図4)¹¹⁾。患児は4歳の時に心房細動とSSSの診断を受けているが、失神の既往はない。父方祖父の兄弟が突然死している。入院時心電図はP波がなく、心室性補充収縮を伴う房室結節調律で、QRS幅・QT時間は正常だった。遺伝子解析では、ペースメーカーチャンネルHCN4とCx40、Cx43に変異はなかったが、SCN5Aにミスセンス変異L212Pを認めた(図4A)。父親は無症状で心電図もほぼ正常であったがL212Pのキャリアであった。母親のSCN5Aは正常であった(図4B)。パッチクランプ法で測定したL212PのNa⁺電流は、前述のD1275Nとは異なって、活性化・不活性化に大きな異常を示した(図4C, D)。このような重篤な機能異常を示す変異L212Pを有したために患児は心房停止を示した一方で、父親はこの変異を有しながら心電図はほぼ正常であった。

そこでこの一見矛盾する事実に、前述のCx40多

型が関与するか否かを検討した。患児と母親はヘテロのCx40多型をもつものに対して、父親は通常型であった。したがって、患児は父親からSCN5A変異L212Pを、母親からCx40多型を受け継ぎ、心房停止に至ったと推測される(図4B)。Cx40の遺伝子多型は健常人にもみられ、日本人99人で解析した頻度は-44GG/+71AAが63%、-44GA/+71AGが32%、-44AA/+71GGが5%であった¹¹⁾。したがって、Cx40多型そのものが心電図異常の原因となるとは考えにくい。しかし、Cx40多型が心房細動の誘発性に関与しているとの報告もあり¹²⁾、Cx40が心房内の刺激伝導系の修飾因子として作用し、そこに別の器質的な機能異常が加わることによって臨床的に心房の伝導障害が顕性化すると推測は可能である。

IV. ま と め

致死性不整脈の原因となるイオンチャンネル病の病

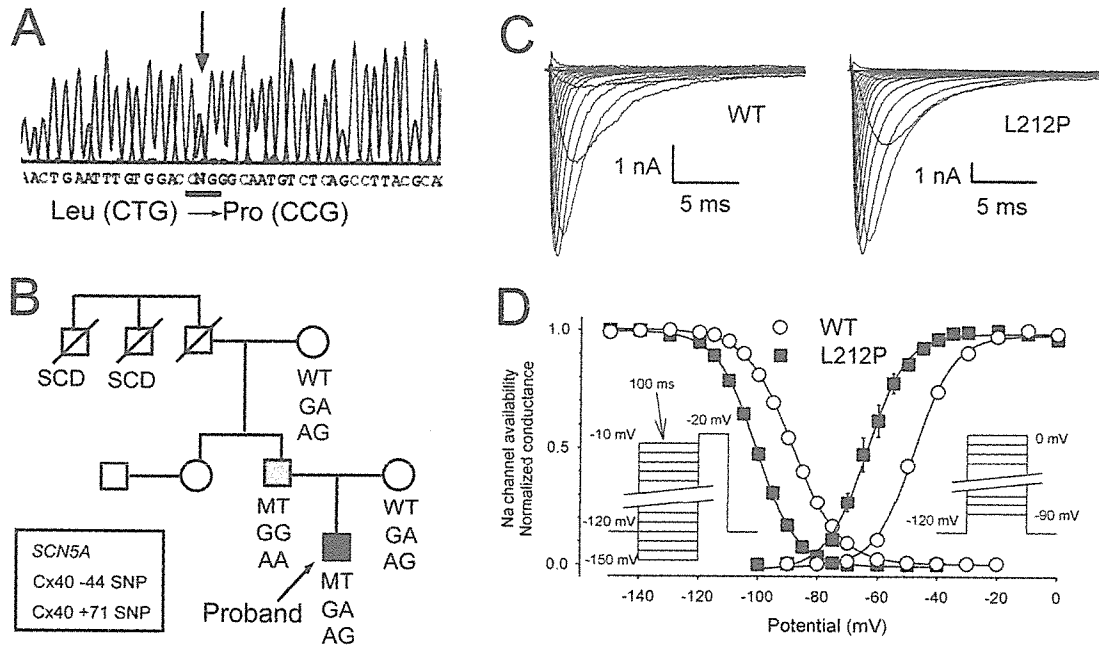


図4 心房停止症例に同定されたSCN5A変異

A : L212P変異のゲノムシーケンス。

B : 心房停止家系。遺伝子型は上からSCN5A, Cx40 - 44, Cx40 + 71を示す。WT = 正常, MT = L212P, SCD = 心臓突然死。父親はL212Pのキャリアだが、心電図はほぼ正常で、Cx40は通常型。

C : tsA201細胞に発現させた正常およびL212P Na⁺チャネルのwhole cell電流。

D : 不活性化(左), 活性化(右)の膜電位依存性曲線。L212Pチャネルは不活性化・活性化がともに大きく過分極側にシフトしている。

像は、原因となるチャネル遺伝子変異だけで一義的に決まるのではなく、ホルモンや自律神経の影響、チャネルの機能に影響を与える他の修飾分子・環境因子の影響も受けている。致死性不整脈の分子病態を解明するためには、今後イオンチャネルの遺伝子多型やCx40などの様々な修飾因子・調節因子の解析が必要と考えられる。

[文 献]

- 1) Sesti F, Abbott GW, Wei J, Murray KT, Saksena S, Schwartz PJ, Priori SG, Roden DM, George AL Jr, Goldstein SA : A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. Proc Natl Acad Sci USA, 2000 ; 97 : 10613~10618
- 2) Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, Ronchetti E, Bianchi L, Pinnavaia A, Acquaro G, Priori SG : Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-

induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2000 ; 11 : 691~696

- 3) Splawski I, Timothy KW, Tatemura M, Clancy CE, Malhotra A, Beggs AH, Cappuccino FP, Sagnella GA, Kass RS, Keating MT : Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. Science, 2002 ; 297 : 1333~1336
- 4) Makita N, Horie M, Nakamura T, Ai T, Sasaki K, Yokoi H, Sakurai M, Sakuma I, Otani H, Sawa H, Kitabatake A : Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. Circulation, 2002 ; 106 : 1269~1274
- 5) Roden DM : Taking the "idio" out of "idiosyncratic" : predicting torsades de pointes. Pacing Clin Electrophysiol, 1998 ; 21 : 1029~1034
- 6) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ : Low penetrance in the long-QT syndrome : clinical impact. Circulation, 1999 ; 99 : 529~533
- 7) Crotti L, Lundquist AL, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, De Ferrari GM, Vicentini A, Yang P, Roden

- DM, George AL Jr, Schwartz PJ : KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 2005 ; 112 : 1251 ~ 1258
- 8) Benson DW, Wang DW, Dymont M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, Rhodes TH, George AL Jr : Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest*, 2003 ; 112 : 1019 ~ 1028
- 9) Wang DW, Viswanathan PC, Balsler JR, George AL Jr, Benson DW : Clinical, genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block. *Circulation*, 2002 ; 105 : 341 ~ 346
- 10) Groenewegen WA, Firouzi M, Bezzina CR, Vliex S, van Langen IM, Sandkuij L, Smits JP, Hulsbeek M, Rook MB, Jongsma HJ, Wilde AA : A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill. *Circ Res*, 2003 ; 92 : 14 ~ 22
- 11) Yokoi H, Makita N, Sasaki K, Takagi Y, Okumura Y, Nishino T, Makiyama T, Kitabatake A, Horie M, Watanabe I, Tsutsui H : Double SCN5A mutation underlying asymptomatic Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 285 ~ 292
- 12) Firouzi M, Ramanna H, Kok B, Jongsma HJ, Koeleman BP, Doevendans PA, Groenewegen WA, Hauer RN : Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. *Circ Res*, 2004 ; 95 : e29 ~ e33

Brugada 症候群とその類縁疾患における遺伝子異常

蒔田直昌*1 渡辺一郎*2 住友直方*3 野上昭彦*4
清水 渉*5 川村祐一郎*6 堀江 稔*7 筒井裕之*1

近年、Brugada 症候群をはじめとする心筋 Na⁺チャネル病の病態が分子レベルで明らかになってきた。しかし、その臨床的重症度は変異の機能異常の程度とは必ずしも一致しないことがある。我々は有症候性 Brugada 症候群 40 例中 9 例心筋 Na⁺チャネル遺伝子 (SCN5A) 変異を同定したが、そのうち 5 つはチャネルとしては同様に無機能な変異であった。しかしそれぞれのキャリアの臨床像は大きく異なり、軽微な異常しか示さないものもあった。最近、Brugada 症候群に器質的心病変が認められるとの報告がある。Brugada 症候群とその類縁疾患の病態は、SCN5A の電気生理学的な機能異常によってだけ説明できるのではなく、コネキシンなどを含めたさまざまな遺伝的要因や環境要因による機能修飾の可能性や、不顕性の心筋炎や心筋症病変の存在なども考慮する必要があると思われる。

I. はじめに

Brugada 症候群 (BrS) は右側胸部誘導の ST 上昇を呈する特発性心室細動の一群で、10~30% の症例に心筋 Na⁺チャネル α サブユニット (SCN5A) の変異が同定される¹⁾。SCN5A の遺伝子異常は、BrS のみならず、3 型先天性 QT 延長症候群 (LQT3)、進行性心臓ブロック (PCCD、または Lenegre-Lev 病)、洞不全症候群、家族性房室ブロック、心房停止など、さまざまな不整脈症候群においても確認されている。これらの疾患は完全に独立したものではなく、臨床的にもチャネルの機能異常にもオーバーラップ

Keywords	<ul style="list-style-type: none"> ● Brugada 症候群 ● SCN5A ● PCCD ● nonsense-mediated mRNA decay
-----------------	--

*1 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

*2 日本大学医学部内科学講座(循環器)

*3 日本大学医学部小児科

*4 横浜労災病院循環器科

*5 国立循環器病センター心臓血管内科

*6 旭川医科大学第一内科

*7 滋賀医科大学呼吸循環器内科学

Genetics of Brugada syndrome and its related diseases

Naomasa Makita, Ichiro Watanabe, Naokata Sumitomo, Akihiko Nogami, Wataru Shimizu, Yuichiro Kawamura, Minoru Horie, Hiroyuki Tsutsui

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 26 SUPPL. 4 2006

S-4-5

が認められる類縁疾患で「Na⁺チャンネル病」と総称される。遺伝子変異が同定されたNa⁺チャンネルは培養細胞などに発現させ、パッチクランプ法などの電気生理学的手法を用いて機能解析することによって、Na⁺チャンネル病の分子病態が次第に明らかになってきた。しかし、同一家系内で同一の変異を有するキャリアが異なる臨床像を呈することがあるなど、臨床像と分子病態との間に乖離が見られることも少なくない。たとえば、SCN5A変異G1406Rはチャンネルとしては無機能であるが、家系内のキャリアにはBrugada型のST上昇を示すものとPCCD様の伝導障害を示すものが混在することが報告されている²⁾。このように、SCN5Aの臨床像は、変異チャンネルの機能によって一義的に決定付けられるのではなく、何らかの遺伝的な要因や環境因子による修飾を受けていると思われる。

II. SCN5A 変異

筆者らはBrSおよび類縁疾患患者のSCN5A遺伝子解析を行い、有症候性BrS 40例中9例(22.5%)、無症候性BrS 30例中1例(3.3%)に変異を同定した。有症候群の変異陽性率は他の報告とほぼ同等であるが¹⁾、無症候群の陽性率ははるかに低い。この事実

は、BrSにSCN5A以外の遺伝子が関与していることを示唆するとともに、有症候性BrSと無症候性BrSが必ずしも同一の遺伝子背景を有するとは限らないことも示している。

有症候性BrSに認められた9つのSCN5A変異のうち、L212PとR367Hはともに心房停止合併例に認められたものである^{3), 4)}。L212Pチャンネルは著明な機能異常を有するが、父親はL212P変異キャリアであるにもかかわらず、心電図はほぼ正常であった。そこで、心房停止の病態への関与が報告されている心房特異的なギャップジャンクション、コネキシン40(Cx40)の遺伝子多型(SNP)を解析すると、発端者は父親からSCN5A変異L212Pを、母親からCx40のSNPを遺伝していることが判明した。Cx40のSNPは、心房停止の発症に関与する修飾遺伝子であることが示唆される³⁾。

有症候性BrSに同定された9個のSCN5A変異のうち、Q55X, L846R, c.5290G, D356N, R367Hはいずれも無機能であった。これらの変異キャリアは、理論的には心筋Na⁺電流が約半分に低下しhaploinsufficiency同様の臨床像を呈すると推測されるが(図1)、実際には個々の症例の臨床像は大きく異なっていた。L846RはNa⁺チャンネルのポア領域に

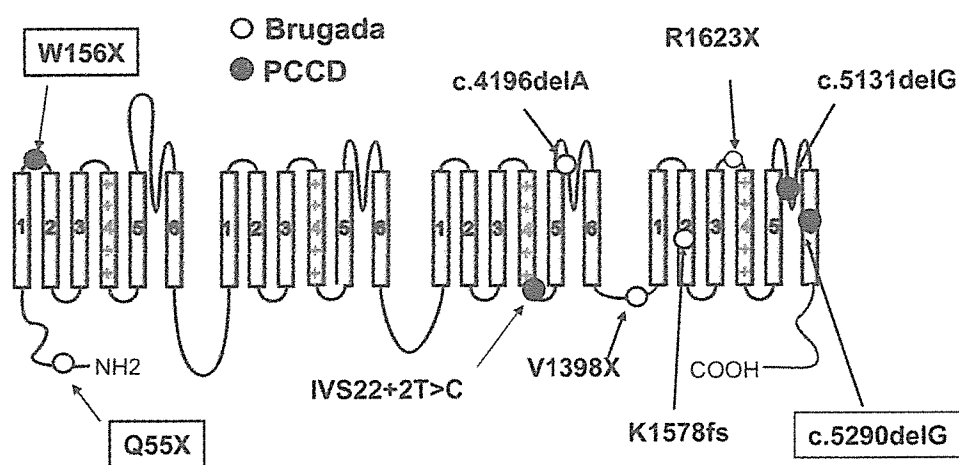


図1 停止コドンによる無機能変異

ナンセンス変異、塩基欠損、スプライシング異常などによって早期に停止コドンが入るため、完全長の蛋白ができず無機能となる。四角で囲んだ変異は筆者らの同定した新規変異。無機能のミスセンス変異は記載していない。

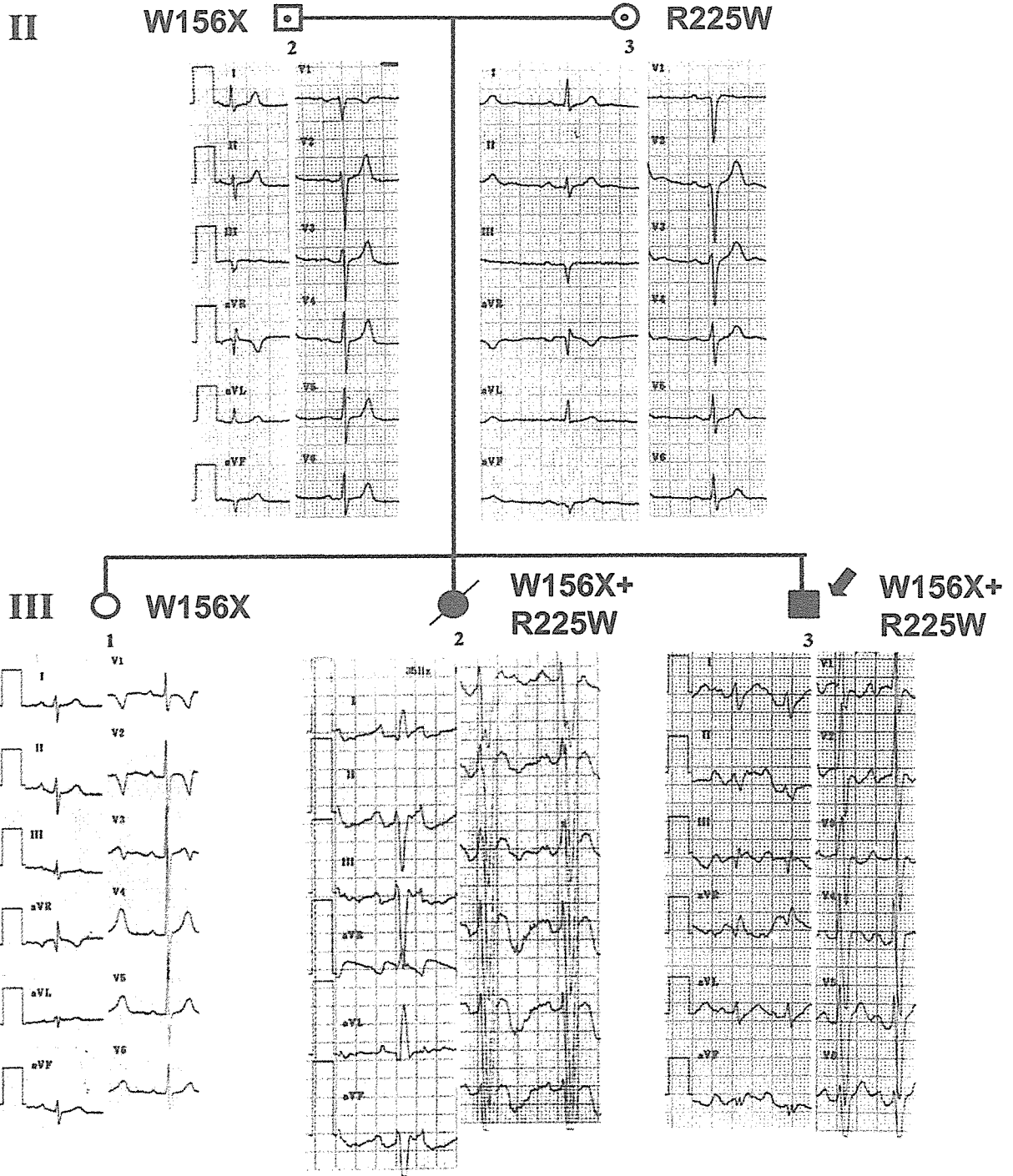


図2 W156XとR225Wによる複合変異⁵⁾

W156Xはナンセンス変異，R225Wは電流が90%低下するミスセンス変異である。死亡例Ⅲ-2と発端者Ⅲ-3は両方の変異を受け継いでおり，心筋症とPCCDの病態を示す。父親(Ⅱ-2)と同じ遺伝型の子供(Ⅲ-1)は正常心電図である。

存在する変異で、変異キャリアのST上昇は糖負荷で増強し、ジソピラミドの投与によって心室細動発作が抑制されるという特徴を有していた。一方、c. 5290delGはNa⁺チャネルのC末端側に存在するフレームシフト変異で、患者は経年的に心室内伝導障害が増悪する典型的なPCCDの臨床像と同時に、痙攣・ミオパチーなどの神経症状や骨格筋障害なども示した。一方、Q55XはNa⁺チャネルのN末端に位置するナンセンス変異のため、重篤な臨床症状を呈することが推測される。しかし、患者は幼少時には典型的な神経調節性失神を示したのみであった。同じQ55Xキャリアである母と弟も、1度房室ブロックなど軽微な心電図異常しか示さなかった。Bezzinaらは、父親のW156Xという無機能ナンセン

ス変異と母親のR225Wという機能低下型のミスセンス変異が対立遺伝子として遺伝される複合変異 (compound heterozygosity) の家系を報告した⁵⁾ (図2)。父親とおなじW156Xのみを受け継いだ子供 (Ⅲ-1)は無症状であったが、両方のアレルを受け継いだ子供 (Ⅲ-2, Ⅲ-3)は重篤なPCCD様の臨床像を呈した。このように、無機能SCN5A変異という重篤な遺伝子異常が必ずしも重篤な臨床像を示すとは限らず、Na⁺チャネル病の臨床像は変異以外の要因による修飾を受けていることを示唆される。無機能変異が単独では明らかな臨床症状を呈さないという現象の機序は不明だが、一つの仮説として、nonsense-mediated mRNA decay (NMD) または mRNA surveillanceともよばれる機序があげられる⁶⁾。

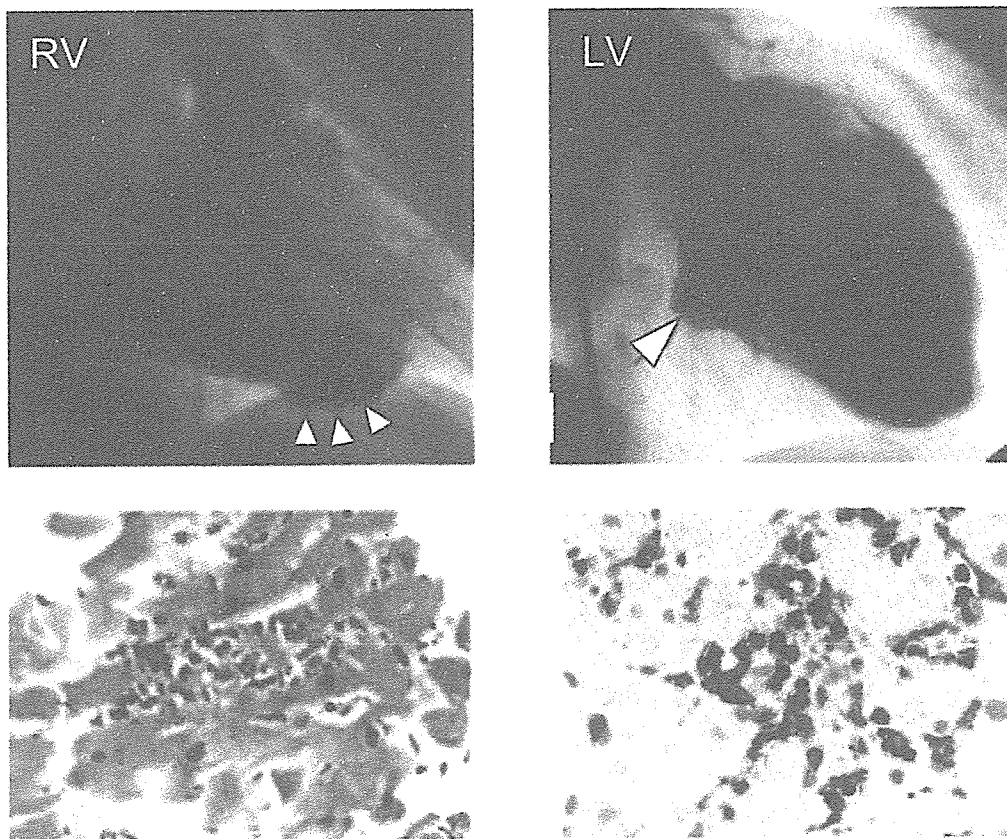


図3. BrSに認められた器質的心病変⁹⁾

上段：右室(RV)、左室(LV)造影で認められた微小心室瘤(三角)。

下段：BrSの心室筋生検標本に認められたリンパ球浸潤と心筋炎。HE染色(左側)、抗CD45抗体(右側)による免疫組織像。

〔文 献〕

転写の段階ではある程度の確率で誤って停止コドンが取り込まれるが、それが翻訳されると正常機能を阻害するおそれがある。NMDは停止コドンを取り込んだ異常RNAを特異的に認識し破壊する生体防御機構である。これまで報告されたBrSやPCCDのSCN5A変異の中には、早期に停止コドンを読み込まれるナンセンス変異やフレームシフト変異がいくつかあるが(図2)、その一部はNMDによってRNAが破壊されるため、臨床的に顕性化しない可能性もある。

Ⅲ. Brugada症候群と器質的心病変

Brugada症候群は、器質的な心疾患をもたない特発性心室細動と定義される。しかし、BrSとその類縁疾患に器質的心病変が認められるとの報告がいくつかある。電子線CTで右室の形態異常を調べると、正常人では23例のうち2例にしか異常が見られないのに対して、BrSでは26例中21例に(右室流出路17例、右室下壁4例)異常を認めた⁷⁾。また、前述したSCN5Aの複合変異家系の剖検例(図2、Ⅲ-2)では、心筋細胞壊死などの心筋症病変と刺激伝導系の線維化などのPCCD病変が見られた³⁾。Scn5aのヘテロノックアウトマウスでも同様に、加齢とともに伝導障害と心筋線維化が進行するという典型的なPCCDの病態を認めた⁸⁾。さらに最近、BrS患者18人に両心室生検による病理組織学検査とウイルスゲノム検査を行ったところ、非侵襲的検査では同定できなかった心筋炎や心筋症様の器質的病変が見られた(図3)。またSCN5A変異陽性例4例には心筋症様の病変が認められた⁹⁾。

以上の報告から、BrSとその類縁疾患の病態はSCN5Aなどのイオンチャネルの電気生理学的な機能異常によってだけ説明できるのではなく、不顕性の心筋炎や心筋症病変が基盤にある可能性や、重篤なSCN5A変異自体が器質的病変をもたらす可能性も考慮すべきと思われる。

- 1) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : 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
- 2) Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, Moisan JP, Boisseau P, Schott JJ, Escande D, Le Marec H : Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001 ; 104 : 3081 ~ 3086
- 3) Makita N, Sasaki K, Groenewegen WA, Yokota T, Yokoshiki H, Murakami T, Tsutsui H : Congenital atrial standstill associated with coinheritance of a novel SCN5A mutation and connexin 40 polymorphisms. *Heart Rhythm*. 2005 ; 2 : 1128 ~ 1134
- 4) Takehara N, Makita N, Kawabe J, Sato N, Kawamura Y, Kitabatake A, Kikuchi K : A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J Intern Med*. 2004 ; 255 : 137 ~ 142
- 5) Bezzina CR, Rook MB, Groenewegen WA, Herfst LJ, van der Wal AC, Lam J, Jongsma HJ, Wilde AA, Mannens MM : Compound heterozygosity for mutations (W156X and R225W) in SCN5A associated with severe cardiac conduction disturbances and degenerative changes in the conduction system. *Circ Res*. 2003 ; 92 : 159 ~ 168
- 6) Maquat LE : Nonsense-mediated mRNA decay : splicing, translation and mRNP dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004 ; 5 : 89 ~ 99
- 7) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Hamada S, Takamiya M : Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2001 ; 22 : 1032 ~ 1041
- 8) Royer A, et al. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenegre's disease. Age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. *Circulation*. 2005 ; 111 : 1738 ~ 1746
- 9) Frustaci A, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*. 2005 ; 112 : 3680 ~ 3687

● 総論

循環器系疾患の遺伝子学

* 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学 ** 同 教授

蒔田 直昌* Naomasa Makita 筒井 裕之** Hiroyuki Tsutsui

|| 要 旨 ||

1980 年後半から始まった遺伝子学の急速な発展は、病態を分子レベルで理解する「分子の時代」の扉を開き、循環器疾患領域においても、心筋症や遺伝性不整脈を始めとする疾患原因遺伝子が解明された。2003 年に完了したヒトゲノムの解読までに単一遺伝子疾患の解明は急速に進んだが、近年はさらに、ゲノムワイドな多型マーカーを用いて、体系的網羅的に候補遺伝子の部位を同定する研究手法も可能になった。循環器領域の遺伝子病研究の対象は、単一遺伝子疾患からより複雑な多因子遺伝子疾患へと新たな展開を見せている。

はじめに

ヒトの疾患はさまざまな遺伝要因と環境要因の組み合わせで発症する。1つの遺伝子変異が疾患の遺伝要因の大半を決定するものは単一遺伝子疾患（メンデル型遺伝病）と定義され、循環器疾患では肥大型心筋症や QT 延長症候群（LQTS）などがこれに相当する。これらの疾患の原因遺伝子は、染色体領域の多型を用いた連鎖解析（positional cloning）によって染色体上の位置が明らかにされ、同定されてきた。

キーワード：単因子遺伝性疾患，多因子遺伝性疾患，遺伝子多型，
国際ハップマッププロジェクト

一方、高血圧、がん、糖尿病のような頻度の高い疾患は、環境要因と相互作用するさまざまな感受性遺伝子多型が複合的に影響して発症し、それぞれの遺伝要因が疾患リスクに及ぼす影響はわずかである。したがって、一般に頻度の高い疾患の遺伝要因を連鎖解析によって特定するのは困難で、より検出力の高い相関解析などが用いられる。本稿では、循環器疾患における遺伝子学研究に関して、2004年度の木村論文¹⁾を始めとする本誌総説で扱われなかった点と、その後の進歩を中心に概説する。

単一遺伝子疾患（メンデル型遺伝病）

1. QT 延長症候群（LQTS）

LQTS は、心室筋の活動電位持続時間（すなわち心電図 QT 時間）が延長による早期後脱分極をトリガーとして torsade de pointes (TdP) などの多形性心室頻拍が発生し、失神や突然死を来す家族性不整脈である。先天性 LQTS は、常染色体優性遺伝で聴力は正常な Romano-Ward 症候群と、常染色体劣性遺伝で両側性感音性難聴を伴う Jervell and Lange-Nielsen (JLN) 症候群に分類される。Romano-Ward 症候群にはこれまで8つの原因遺伝子 (LQT1~8) が報告されており、LQT4 を除くとこれらの原因遺伝子すべて心筋イオンチャネルである。LQT1~7 と JLN 症候群に関しては木村論文¹⁾を参照されたい。最近、先天性心疾患・合指症と QT 延長を合併する Timothy 症候群において、電位依存性 L 型 Ca チャネル遺伝子 *CACNA1C* の変異が同定され²⁾、LQT8 と分類されている。

一方、通常は正常 QT 時間の心電図を示すが、薬物・低K血症などの電解質異常・徐脈などの誘因を契機に QT 延長や TdP を呈するものは後天性 LQTS と呼ばれる。これらの誘因の多くは、直接的または間接的に遅延整流 K 電流 (IKr) を抑制する。後天性 LQTS には薬物代謝異常や薬物相互作用によって発症する例もあるが、薬剤のターゲットであるチャネルに遺伝子多型や不顕性変異を持つものがある^{3,4)}。Na チャネル *SCN5A* の遺伝子多型 S1102Y は黒人に多型だが、重症不整脈の危険因子であることが報告された⁵⁾。我々も、シサプリドにより発症した後天性 LQTS 症例に *SCN5A* 変異 L1825P を同定