



図3 MYH7に遺伝子変異を有する家族性HCM患者の心電図

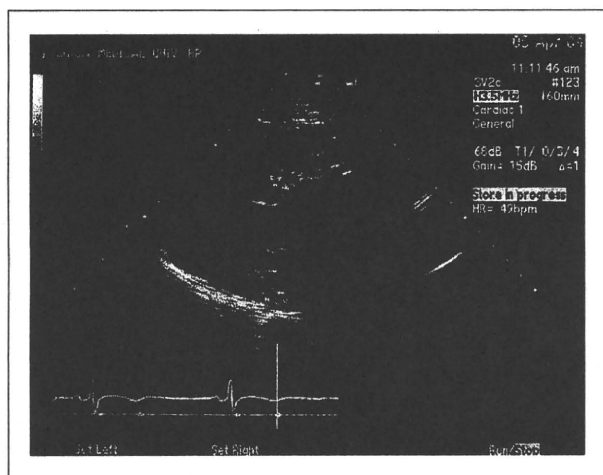


図4 家族性HCM患者の心臓エコー

図3に、われわれがMYH7に遺伝子変異を同定し得た家族性HCMの患者から記録された心電図を示す。患者は診断時15歳の男児で、学校登校直後にVFを起こしてAEDにより救命された。9歳時の心電図検査で、心電図異常を初めて指摘され、心臓エコー検査(図4)でHCMの診断を受けていた。

HCM症例の多くに多様な遺伝子異常があることが解明されるに従い、責任遺伝子によって、HCM

患者の病像が異なることがわかってきた。心筋トロポニンT遺伝子変異例では、 β ミオシン重鎖遺伝子変異に比べて心筋肥大そのものは軽度であるものの、心臓性突然死が多いことが報告された⁶⁾。さらに、複数のHCM家系が集積されると、原因遺伝子の相違のみならず、同じ遺伝子の変異であっても、部位によっては、その臨床像が微妙に異なることが明らかとなってきた。例えば、心筋 β ミオシン重鎖遺伝子変異のR403G, R453C, R719Wでは、ほかのV606M, F513Cに比べて心臓突然死率が高く、予後不良であることが報告された⁷⁾。

前述のように、その後の精力的な関連遺伝子検索の結果、サルコメアには直接関係しないタイチン(TTN)、テレットニン/Tcap (TCAP)、MLP (CSRP3) などZ帯の構成分子をコードする遺伝子にも変異が発見された(表2)。また、同じ表のジャンクトフィリン(junctophilin) (JPH-2はコードする遺伝子)は、SRを心筋細胞膜の近傍につなぎ止めておく、いわば碇(anchor)のような働きをする蛋白であり、明らかにサルコメア分子ではない。しかし、その機能障害で細胞内 Ca^{2+} ハンドリングが影響を受けると想定され、実際、HCM症例でその変異の発見に至って

表3 肥大型心筋症における心臓突然死のリスク因子

重要リスク因子	推定リスク因子
心停止(心室細動) 自発性持続性心室頻拍 若年突然死の家族歴 原因不明の失神 左室壁厚 $\geq 30\text{mm}$ 運動時異常血圧 非持続性心室頻拍	心房細動 心筋虚血 左室流出路閉鎖 高リスク遺伝子変異 激しい(競争的)身体的運動

[文献10)より引用改変]

いる。同様に、カベオリン(caveolin)は細胞膜上に点在するカベオラの構成分子で、細胞の増殖などにおいて重要なシグナル伝達の働きをしているが、これをコードする遺伝子CAV3の変異もHCM症例で見ついている。したがって、HCMはサルコメア関連遺伝子のみならず、もっと多様な病態であるとわかる。

興味深いことに、近年、CAV3の変異が細胞膜に発現するNa⁺チャネルの特性を変化させて、結果として非常にまれではあるが、QT延長症候群(LQT9)を発症することが報告された⁸⁾。同じ遺伝子の異常が電気的な異常を主とするLQTSという病像と形態学的な異常を示すHCMの全く違う表現型をいかに引き起こすのか、今後の研究成果の待たれるところである。

これと関連して、HCMに類似したいくつかの疾患で、特異な遺伝子異常が見ついている(表2)。WPW症候群と合併するHCMでは、大家系での連鎖解析の結果、第7番染色体に連鎖することがわかり、さらに、AMP活性化プロテインキナーゼ α サブユニット遺伝子(PRKAG2)の変異によることが判明した⁹⁾。この遺伝子もサルコメアとは関係なく、むしろPompe病やFabry病の病態(表2)に類似しており、心筋へのグリコーゲン蓄積が肥大の原因である。

HCMの生命予後を大きく左右するものに心室性不整脈による突然死があげられる。その予後予測因子として、七つの重要リスクと五つの推定リスクが

示されている(表3)¹⁰⁾が、そのなかで、若年突然死の家族歴と高リスク遺伝子変異という二つの因子は、遺伝的背景を考慮に入れた結果である。今後、治療における指標の一つとして遺伝子変異がさらに重視されるものと思われる。

b. 拡張型心筋症

拡張型心筋症(DCM)は、2006年の心筋症分類¹¹⁾では、混合性に分類されていた。しかし近年、HCMと同じく、その原因遺伝子が次々と明らかとなり遺伝的背景が強調されている。すなわち、頻度は低いが家族歴に突然死が集積するDCM家系で、表2に示すように、ディストロフィン(DMD)、ラミンA/C(LMNA)、デスミン(DES)、フォスホランパン(PLB)、心筋型Na⁺チャネル(SCN5A)、ATP感受性K⁺チャネル(ABCC9)など多彩な遺伝子の変異が報告されている。したがって、HCMの場合と同様に異なる遺伝子の異常によってもDCMという病態を引き起こし、逆に、同じ遺伝子が複数の病態を呈し得ることもわかってきた。

例えば、Na⁺チャネル(SCN5A)やラミンA/C(LMNA)遺伝子の変異は、刺激伝導系の障害を起こすと同時にDCMを発症する。図5に56歳女性の心電図を示すが、進行性にQRS時間の延長があり、心室期外収縮も出現し、心エコー検査では瀰漫性の左室収縮の低下をきたしていた。心生検を含め、タリウムシンチ、BMIPP、MIBG心筋シンチに異常が認められず、心機能低下が説明できない症例であったが、SCN5Aにミスセンス変異が発見された。同様に、近年SCN5A変異例で、家族性のDCMと心房細動が発症したとの報告があり、また、後述するように心房細動も合併するとわかった^{12), 13)}。

ラミンA/C(LMNA)は、核膜の裏打ち蛋白であるラミンA/Cをコードする遺伝子で、その異常により、DCM(表2)以外にも筋ジストロフィー、神経疾患、脂肪変性症、成長障害など多彩な病気の発症にかかわっており、広くラミン病とよばれる。最近われわれは、家族性にペースメーカー植込みが施行された多数家系を検討したところ、LMNAの変異が

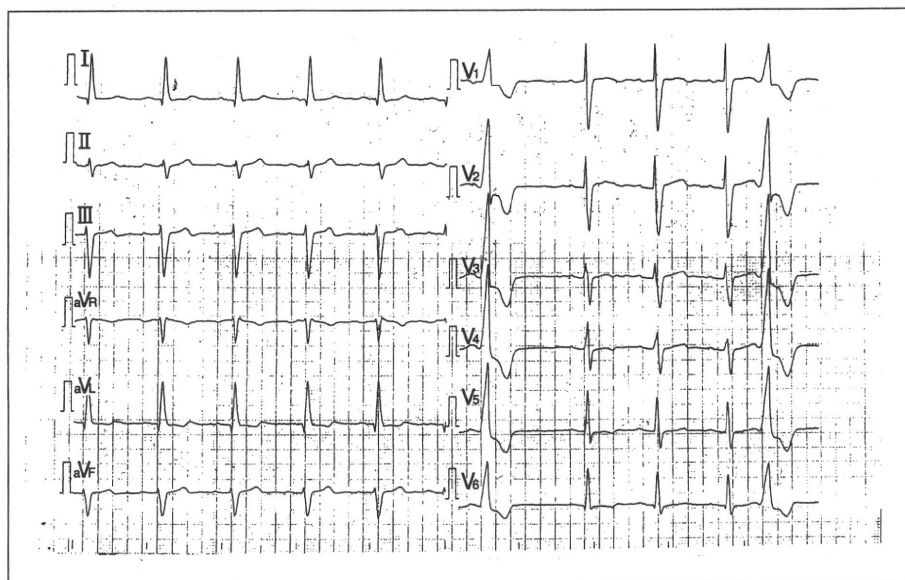


図5
心エコー検査で瀰漫性の
左室収縮の低下をきたしてい
た56歳女性の心電図

50%弱の家系に発見された（現時点で、10家系17名）。また、LMNA家系では、約3分の1に心臓性突然死の家族歴を認めた¹⁴⁾。したがって、家族性ペースメーカ植込みの家系では、致死性不整脈を引き起こすラミンA/C (LMNA) 関連DCMを合併する可能性があり、遺伝子解析が有用であるとともにCRT-Dの適応を考えなければならない。興味深いことに、心機能低下をきたす前に、伝導障害が出現する症例が存在し、同じ家系内で、ステージに差異があることがわかったペースメーカ植込みの後に、急速な駆出率の低下や致死性不整脈のため、急性心不全や突然死を起こすことがある。

3. 不整脈源性右室心筋症

ARVCは、1977年にFontaineらが最初に報告した右室優位に心筋が障害される心筋疾患である¹⁵⁾。病理学的には右室心筋の脂肪変性や線維化を特徴とし、臨床的には特に若年者や運動選手に重症心室性不整脈を起こし、かつ突然死をきたすことも少なくはない¹⁶⁾。さらに、疾患は進行性であり、局所のみでなく右室全体に心筋障害が広がることや、右室のみでなく左室まで心筋障害が及ぶことが報告されており、心筋全体の疾患と考えられるようになってきた¹⁷⁾。

本疾患の成因については、近年の分子遺伝学の進歩により、plakoglobin, desmoplakin, plakophilin-2, そしてdesmoglein-2といった細胞接着装置であるデスモゾームを構成する蛋白の欠損により引き起こされるデスモゾーム病とわかっている^{18)~20)}。図6に、デスモゾーム分子を構成する蛋白のスキームとその遺伝子異常により招来されるARVCのタイプを示す。ARVC8~11とNaxos病が、細胞間接着に働くデスモゾームの異常により起こる。

数年前、われわれは本邦で最初にデスモゾーム遺伝子異常を発見できた症例を報告した²¹⁾。ARVC8の症例で、plakophilin-2をコードする遺伝子(PKP-2)変異の報告ははまだ1例のみである。発端者は30歳男性で、仕事中に失禁を伴う失神発作を何度か繰り返すため受診したところ動悸を確認し、心電図で心拍数170/分の心室頻拍(VT)と診断された(図7)。VT時の波形は下方軸で右脚ブロックを示していた。洞調律時の心電図(図8)は、いわゆるV₁~V₄でのT波の逆転、inverted T beyond V₂ leadを認めた。家族歴は、叔母が50歳代で突然死している。検査の結果、デスモゾーム蛋白遺伝子の変異が発見され、植込み型除細動器を強くすすめられたが希望せず、残念なことにその数ヵ月後、朝の運動直後に突然死

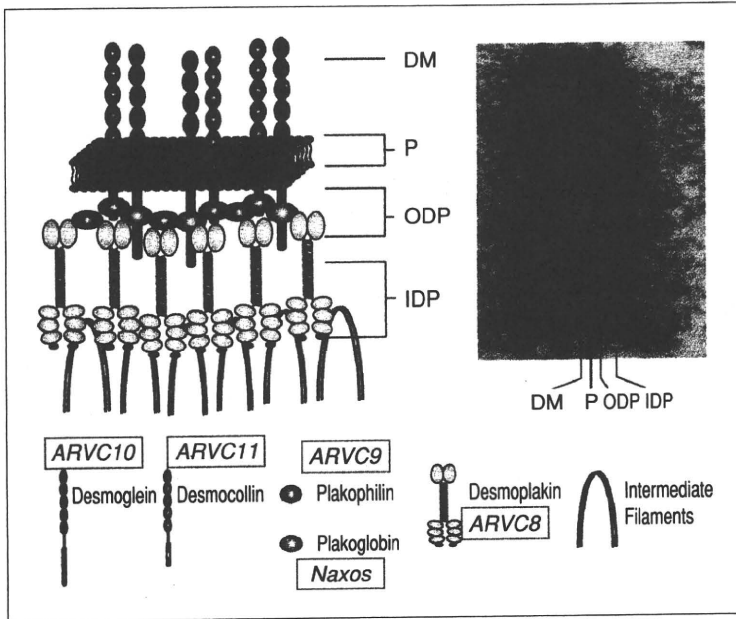


図6
 デスモゾーム分子を構成する蛋白の
 スキームと遺伝子異常により
 招来されるARVCのタイプ

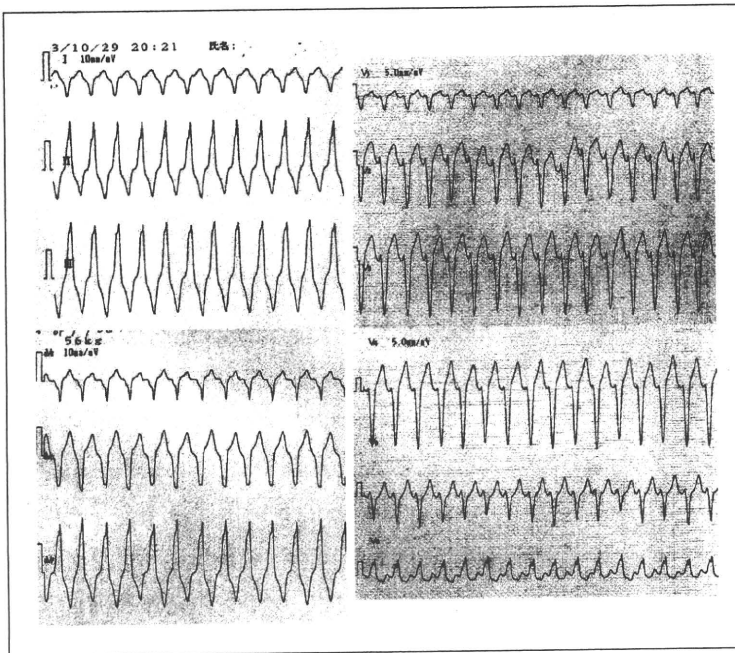


図7
 ARVC8を発症した30歳男性の
 発作時心電図

している。最近、われわれはPKP2遺伝子異常2例目のARVC症例を経験した。この29歳の男性も運動を禁止していたにもかかわらず、バスケットボール中に突然死している。このように、デスモゾーム分子のなかでも、PKP2変異は致死性不整脈との関連が強いように思われた。

4. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍

CPVTは、小児科領域で多く診断される疾患であり、省略する。

5. QT延長症候群 type 1

QT延長症候群 (LQTS) は、心筋の再分極が遅れるため、心電図上、著しいQT時間の延長とこれを伴う特異な torsade de pointes (TdP) とよばれる多形

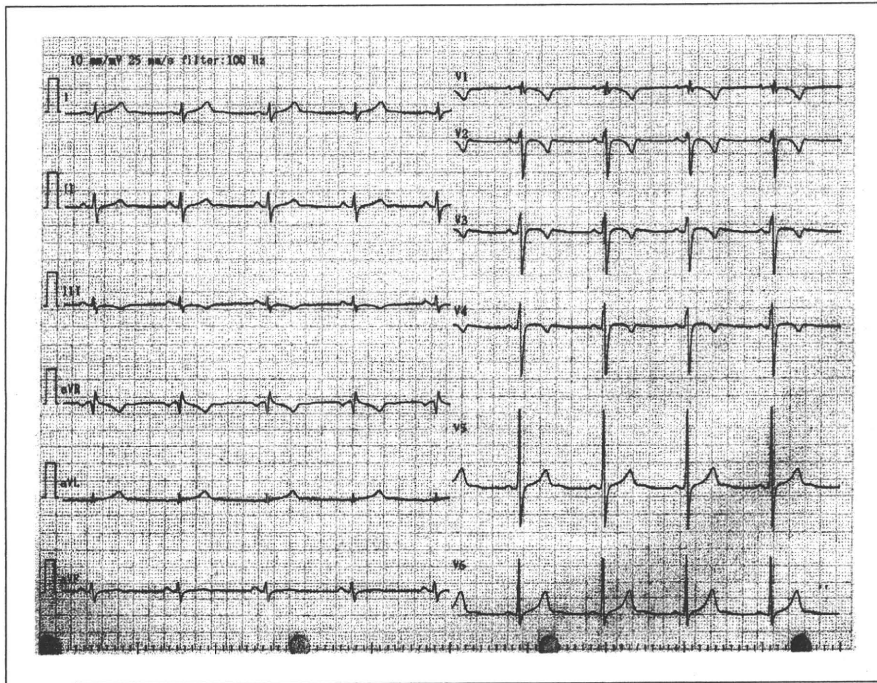


図8
ARVC8を発症した30歳男性の
安静時心電図

性VTが特徴の疾患群であり、失神やときにVFに移行して、心臓性突然死をきたす。近年、LQTSはいわゆるイオンチャンネル病の代表として、心筋症のなかに分類すべきとの指摘もある²²⁾。形態学的には異常がなくとも、細胞膜のチャンネル蛋白自体に異常があるため、病態を引き起こすということで、前述の心筋症の一部がsarcomereの遺伝子異常で起こるサルコメア心筋症 (sarcomyopathies)、ARVCがdesmosome分子の遺伝子群の異常で起こるデスモゾーム心筋症 (desmosomalopathies) と分類されるのと、同様の考え方である。さらに、最近イオンチャンネル蛋白の働きを修復する分子 (例えば膜電位依存性K⁺チャンネルにおけるMinK蛋白) の遺伝子変異でも発症するいわゆる2次性LQTSの存在も判明し、その実態も明らかになりつつある。

古典的には、LQTSは運動中に致死性不整脈を起こすことが知られており、したがって本症候群の遺伝的背景がいまだよくわからない時代には、sympathetic-related ventricular tachyarrhythmias, すなわち交感神経の興奮に伴うVTとよばれていた²³⁾。この表題で総説を執筆したZipes教授は、す

で1990年代はじめにイオンチャンネル病の可能性を指摘している。1995年以降、すさまじい勢いでLQTSの原因遺伝子が次々と同定されたが、頻度的にはともに膜電位依存性K⁺チャンネルをコードするKCNQ1とKCNH2の変異が高く、各々type 1と2に分類される。遺伝型が同定されるにつれ、臨床像との比較により、確かにtype 1症例は運動と関連して発作を起こすことは間違いないようであるが、type 2症例では、必ずしも運動とは関係なく、安静時で突然驚かされたようなときに、発症することがわかってきた。図9に、本邦で遺伝子診断されたLQTS type 1~3の心事故の誘因頻度を棒グラフで示す。国立循環器病センターの清水博士が班長としてまとめた厚生労働科学研究 (平成18~20年) の成果であるが、日本においてもtype 1症例では主に水泳中などの運動中に発症していることがわかる。

ではなぜ、type 1は運動中に発症しやすいのであろうか？ この遺伝型では、安静時にQT延長が著明でないことが多いが運動負荷により、QTcが著しく延長する。図10に、KCNQ1の変異が同定でき、心肺蘇生に成功した例の運動負荷心電図を示す。薬

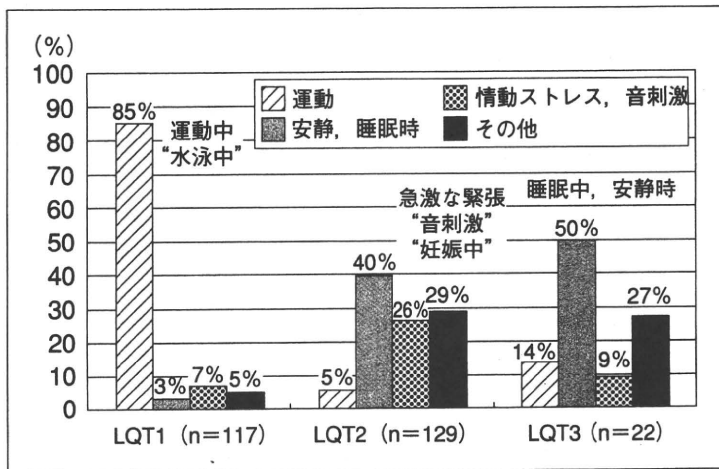


図9 遺伝子型別の心事故の誘因率(発端者) 平成18~20年度厚生労働科学研究班(清水班)

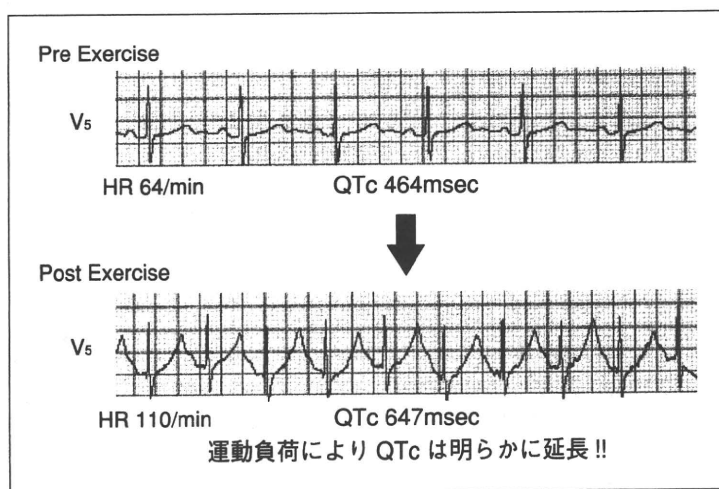


図10 KCNQ1 変異を同定するとともに心肺蘇生に成功した23歳女性の運動負荷心電図

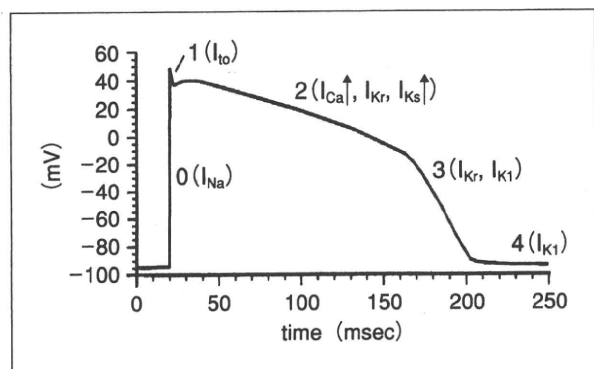


図11 心室筋活動電位の形成に関与するイオン電流 ↑は、運動時に増加する電流を示す。

剤を負荷しない状況での運動前後のV₅誘導であるが、QTcは464msecから647msecへと延長し、次の

P波がT波の上になる現象が起こっている。実際のこの23歳の女性は、向精神薬を服用した直後にTdPからVFをきたしており、20歳過ぎてからの初発も起こりうるため、運動制限やいわゆるQT drugを避けるなどの指導が重要であるとわかる。

図11に示すように、LQTS type 1で運動時に心イベントリスクが高まる理由として、この遺伝型で障害されるK⁺電流 (I_{Ks}) が、交感神経の影響で増加するL型Ca²⁺電流 (I_{Ca}) に対抗して同時に増加し、心筋活動電位の過剰な延長を阻止することで、細胞内Ca²⁺過負荷を抑制できるとわかっている。したがって、 I_{Ks} の機能が低下するような遺伝子異常があると、 I_{Ca} の変化しない安静時にはバランスを取るが、活動電位すなわちQT時間は突然、著しく延長する

ことになる²⁴⁾.

Ⅲ. おわりに

心臓性突然死, 特に運動中に起こりえる循環器疾患に基づくものに焦点をあて, 最近解明されてきた遺伝的背景も加えて, 概説した.

〔文 献〕

- 1) 野間昭典, 堀江 稔, 鷹野 誠: 日本人の貢献, ATP感受性カリウムチャネル. 日本内科学会誌, 2002; 91: 89~91
- 2) MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). LANCET, 1999; 353: 2001~2007
- 3) Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, Solomon SD, Holcombe RF, Dickie S, Levi T, Donis-Keller H, Seidman JG, Seidman CE: Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. N Engl J Med, 1989; 321: 1372~1378
- 4) Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell, 1990, 62: 999~1006
- 5) Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, Seidman JG, Seidman CE: Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. Cell, 1994; 77: 701~712
- 6) Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, Spirito P, Matsumori A, Moravec CS, Seidman JG, et al: Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med, 1995; 332: 1058~1064
- 7) Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, Vecchio C, Shono H, Nakao S, Tanaka H, et al: Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest, 1994; 93: 280~285
- 8) Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, Makielski JC, Ughanze EE, Taylor EW, Tester DJ, Balijepalli RC, Foell JD, Li Z, Kamp TJ, Towbin JA: Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. Circulation, 2006; 114: 2104~2112
- 9) Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, Ahmad F, Lozado R, Shah G, Fananapazir L, Bachinski LL, Roberts R: Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. N Engl J Med, 2001; 344: 1823~1831
- 10) Miller MA, Gomes JA, Fuster V: Risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2007; 4: 667~676
- 11) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention: Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation, 2006; 113: 1807~1816
- 12) McNair WP, Ku L, Taylor MR, Fain PR, Dao D, Wolf E, Mestroni L; Familial Cardiomyopathy Registry Research Group: SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. Circulation, 2004; 110: 2163~2167
- 13) Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL: Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. JAMA, 2005; 293: 447~454
- 14) Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Ohno S, Nishio Y, Kimura T, Horie M: Familial dilated cardiomyopathy with conduction disease caused by a Lamin A/C mutation: Efficacy of the cardiac resynchronization therapy with a defibrillator. The American Heart Association Scientific Sessions 2007. Circulation, 2007; 116: II 476
- 15) Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosgeat Y, Calrol C, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus HE, ed. Re-entrant arrhythmias: mechanisms and treatment. Baltimore: University Park Press, 1977: 334~350
- 16) Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N: Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. N Engl J Med, 1988; 318: 129~133

- 17) Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F : Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia : a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 1997 ; 30 : 1512~1520
- 18) McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, Norman M, Baboonian C, Jeffery S, McKenna WJ : Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*, 2000 ; 355 : 2119~2124
- 19) Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Drenckhahn J, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L : Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet*, 2004 ; 36 : 1162~1164
- 20) Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, Frigo G, Vettori A, Valente M, Towbin J, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A : Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*, 2006 ; 113 : 1171~1179
- 21) Nagaoka I, Matsui K, Ueyama T, Kanemoto M, Wu J, Shimizu A, Matsuzaki M, Horie M : Novel mutation of plakophilin-2 associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ J*, 2006 ; 70 : 933~935
- 22) Corrado D, Basso C, Thiene G : Is it time to include ion channel diseases among cardiomyopathies? *J Electrocardiol*, 2005 ; 38 (4 Suppl) : 81~87
- 23) Zipes DP : The long QT interval syndrome. A Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 1991 ; 84 : 1414~1419
- 24) Marx SO, Kurokawa J, Reiken S, Motoike H, D' Armiento J, Marks AR, Kass RS : Requirement of a macromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science*, 2002 ; 18 ; 295 : 496~499

不整脈の遺伝子診断

1. 先天性QT延長症候群の遺伝子診断 —複数変異症例の検討—

伊藤英樹¹ 清水 渉² 林 研至³ 山形研一郎²
坂口知子¹ 大野聖子⁴ 牧山 武⁴ 赤尾昌治⁴
藍 智彦⁴ 野田 崇² 宮崎 文² 宮本恵宏²
山岸正和³ 鎌倉史郎² 堀江 稔¹

先天性QT延長症候群は、イオンチャンネル蛋白に関連する遺伝子変異が原因で心筋再分極異常をきたし、QT延長と致死性不整脈を発症させる疾患である。通常遺伝子変異は単変異であるが、複数の変異を有する症例も報告されている。全国4施設で遺伝子変異が同定された612症例の先天性QT延長症候群を単変異574例(LQT1 259例, LQT2 251例, LQT3 62例, LQT5 2例)と複数変異38例に分類し、臨床像を比較検討した。遺伝子診断された314例の発端者のうち、28例(8.9%)が複数変異症例であった。全612例の解析において、QTc間隔は複数変異症例で有意に延長しており(複数変異症例 vs. 単変異症例; 501 ± 58 vs. 477 ± 53 msec, $p=0.014$)、発症年齢も若年であった(複数変異症例 vs. 単変異症例; 10 ± 7 vs. 18 ± 16 歳, $p<0.001$)。β遮断薬の内服率は複数変異症例で有意に高率であった。40歳未満の心イベントはどのサブタイプの単変異症例より、複数変異症例で高率であった。以上から、複数変異症例を有するQT延長症候群例の臨床像は単変異症例より重篤であることが示唆された。

(心電図, 2010; 30: 195~199)

Keywords

- QT延長症候群
- 遺伝子
- カリウムチャンネル
- ナトリウムチャンネル

1 滋賀医科大学呼吸循環器内科

(〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町)

2 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門不整脈部

3 金沢大学大学院循環器内科

4 京都大学大学院循環器内科

I. はじめに

先天性QT延長症候群は、心筋イオンチャンネルの遺伝子変異による心筋再分極異常から致死性不整脈を発症させる遺伝性不整脈疾患である¹⁾。先天性QT延長症候群の原因として、現在までに12個の原因遺伝子が同定されている^{2)~5)}。臨床的には、常染色体優性遺伝形式をとるRomano-Ward症候群^{6), 7)}と常染

Genetic Background of Arrhythmic Disorders

Long QT Syndrome with Compound Mutations is Associated with a More Severe Phenotype: A Japanese Multicenter Study

Hideki Itoh, Wataru Shimizu, Kenshi Hayashi, Kenichiro Yamagata, Tomoko Sakaguchi, Seiko Ohno, Takeru Makiyama, Masaharu Akao, Tomohiko Ai, Takashi Noda, Aya Miyazaki, Yoshihiro Miyamoto, Masakazu Yamagishi, Shiro Kamakura, Minoru Horie

色体劣性遺伝形式を示す Jervell and Lange-Nielsen 症候群に分類される^{8),9)}。

一般的に、Romano-Ward 症候群は1個の遺伝子変異を原因として発症するが、2個以上の遺伝子変異をもつ症例も報告されている^{10),11)}。今回われわれは、日本の多施設において遺伝子変異の同定された先天性QT延長症候群を遺伝学的に解析し、2個以上の遺伝子変異を有する複数変異症例の頻度とその臨床的特徴を検討した。

II. 方 法

本研究は倫理委員会での承認を受けた後に、インフォームドコンセントが得られた患者を対象とした。末梢血からDNAを抽出し、先天性QT延長症候群の原因遺伝子とされるKCNQ1(LQT1)、KCNH2(LQT2)、SCN5A(LQT3)、KCNE1、KCNE2、KCNJ2を検索した^{12),13)}。遺伝子変異を1個のみ認める単変異症例と複数個有する複数変異症例に分類し、その臨床像を統計学的に比較検討した(図1)。

III. 結 果

遺伝子診断された314例の発端者のうち、28例(8.9%)が複数変異症例であった(図2)。全612例の解析において(表)、複数変異症例では発端者の比率が有意に高率であった(複数変異症例 vs. 単変異症例; 74 vs. 50%, $p = 0.004$)。心イベントの発症比率に差は認めなかったものの、複数変異症例の初発年齢は有意に若年であった(複数変異症例 vs. 単変異症例; 10 ± 7 vs. 18 ± 16 歳, $p < 0.001$)。QTc間隔は複数変異症例で有意に延長しており(複数変異症例 vs. 単変異症例; 501 ± 58 vs. 477 ± 53 msec, $p = 0.014$)、シュワルツスコア¹⁴⁾も高値であった(複数変異症例 vs. 単変異症例; 4.2 ± 2.1 vs. 3.3 ± 1.9 , $p = 0.010$)。治療内容としては、 β 遮断薬の内服率が複数変異症例で有意に高率であった(複数変異症例 vs. 単変異症例; 54 vs. 32%, $p = 0.018$)。40歳未満の心イベント発生率は複数変異症例において高率で(図3A)、か

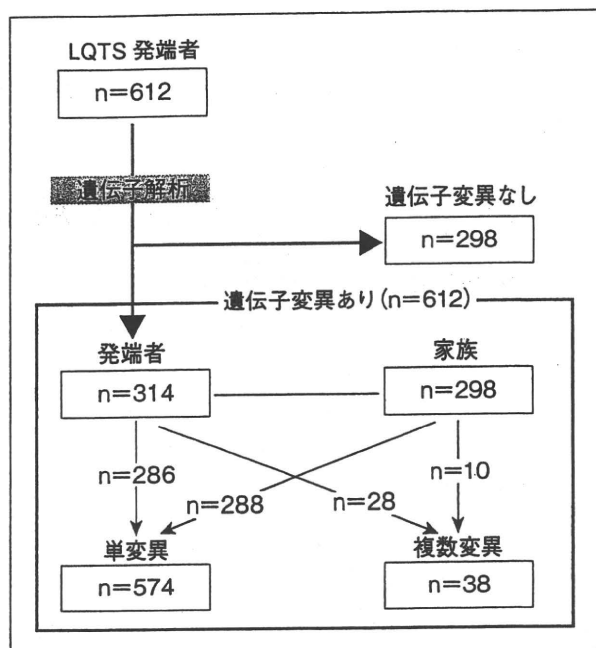


図1 遺伝子変異の同定の概略

つ単変異症例のいずれのサブタイプと比較しても有意差が認められた(図3B)。LQT1とLQT2に関しては、それぞれのサブタイプを有する単変異症例より複数変異症例で有意に40歳未満での心イベント発生率が高率であった(図4)。複数変異症例を有する発端者の家族解析において、単変異症例を30例に同定したが、有症状例は2例(6%)のみであった(図2)。また、QTc間隔の延長も軽度であった(複数変異家系の単変異症例 vs. 複数変異症例; 440 ± 29 vs. 501 ± 58 msec, $p < 0.001$)。

IV. 考 察

今回の検討結果によると、複数個の遺伝子変異を有する先天性QT延長症候群の比率は8.9%で欧米の報告と同様であり、人種間における差異は認めなかった。また、その心電図異常、心イベントを含む臨床像が重篤なことも同様の結果であった^{15),16)}。一方、複数変異症例を有する家系内の単変異症例は軽症であり、潜在的な単変異症例が存在していることが考えられるため、家族調査はきわめて重要と考え

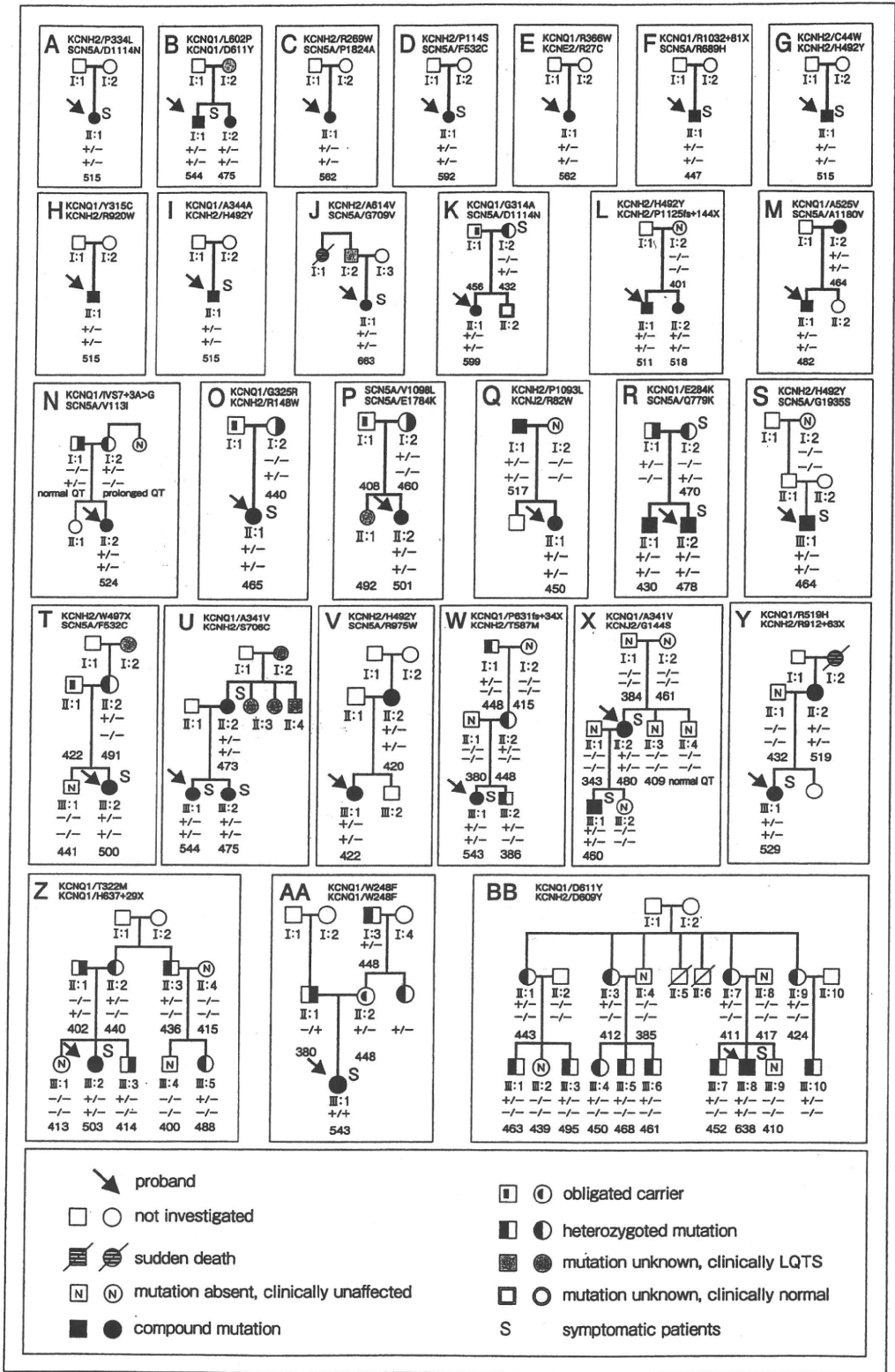


図2 複数変異症例の家系図

表 変異症例の臨床背景の比較

	複数変異 (n=38)	単変異 (n=574)	p value
女性	26 (68%)	334 (58%)	0.436
発端者	28 (74%)	286 (50%)	0.004
心イベント			
初発年齢 (歳)	10±7 [11,3.5-13.5]	18±16 [12,7-19]	<0.001
失神	21 (55%)	236 (42%)	0.189
多形性心室頻拍	11 (29%)	103 (18%)	0.177
心停止あるいは心室細動	3 (8%)	44 (8%)	0.991
突然死	0 (0%)	4 (1%)	1.000
40歳未満での心イベント			
失神あるいは多形性心室頻拍	21 (55%)	205 (37%)	0.041
心停止あるいは心室細動	3 (8%)	37 (7%)	0.936
心電図解析			
RR 間隔 (msec)	870±204	914±173	0.192
corrected QT (msec)	501±58	477±53	0.014
corrected QTpeak (msec)	385±68	384±52	0.927
corrected QTpeak-end (msec)	120±71	94±41	0.062
notched T wave	13 (34%)	199 (36%)	0.493
交代性 T 波	0 (0%)	30 (5%)	0.332
診断基準			
シュワルツスコア	4.2±2.1	3.3±1.9	0.010
シュワルツスコア≥4	23 (70%)	217 (46%)	0.009
治療			
β遮断薬	20 (54%)	176 (32%)	0.018
class Ib 抗不整脈薬	4 (11%)	53 (10%)	0.742
ペースメーカ	1 (3%)	15 (3%)	0.819
交感神経切除術	1 (3%)	3 (1%)	0.240
除細動器	1 (3%)	33 (6%)	0.557

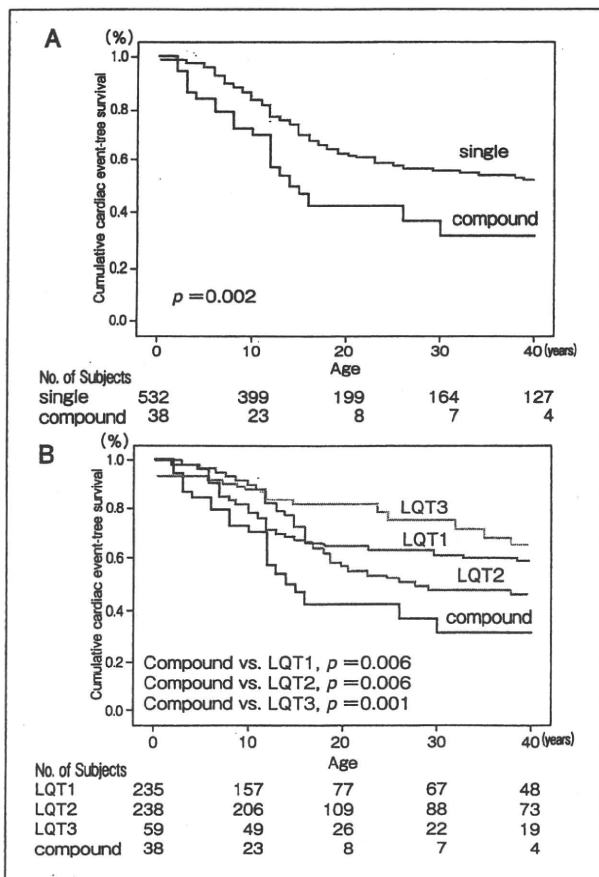


図3 Kaplan-Meier法による心イベント回避率

A : 複数変異症例と単変異症例の比較
 B : 各サブタイプ間での比較

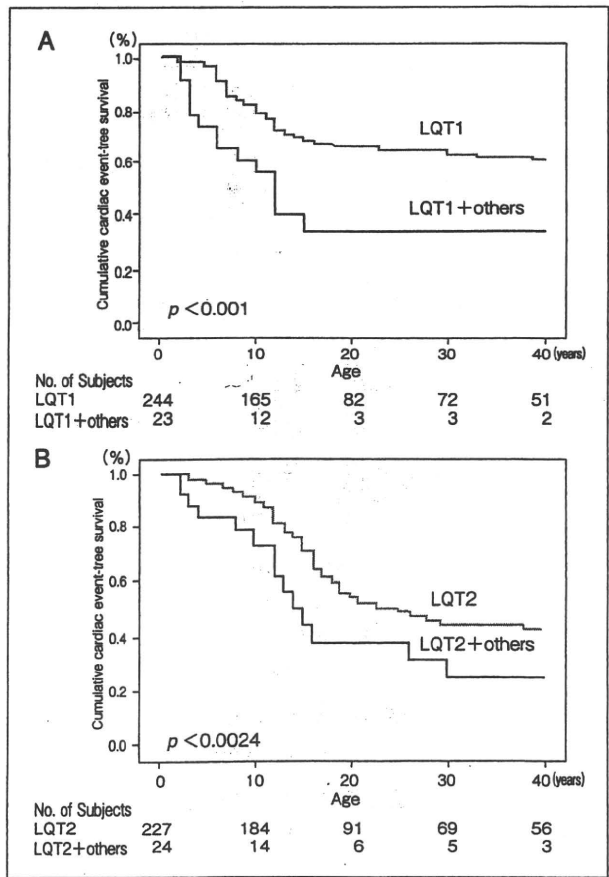


図4 Kaplan-Meier法による心イベント回避率

A : LQT1とLQT1を有する複数変異症例の比較
 B : LQT2とLQT2を有する複数変異症例の比較

られた。

症例数の関係上ははっきりとしたことはいえないものの、比較的軽症な“潜在性”QT延長症候群は無症状で経過することが予測された。さらに、そのような症例の両親から偶発的に複数変異症例が出現し、いわゆる“弧発性”で重篤な臨床病態をとることも予想される。また、薬剤誘発性や電解質異常などに伴うQT延長症候群として発症する可能性もある。今後一層の検討が必要と考えられる。

追記

R519H/KCNQ1やR148W/KCNH2などのアミノ酸の変化を伴うまれな遺伝子多型を除いても、本検討の結果に影響を与えなかった¹⁷⁾。

〔文 献〕

- 1) Moss AJ, Zareba W : Long QT syndrome : therapeutic considerations. In ; Zipes DP and Jalife J, editor. Cardiac electrophysiology from cell to bedside. Philadelphia, PA : Saunders, 2004 : 660~667
- 2) Shimizu W : Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmia. *Circ J*, 2008 ; 72 : 1926~1936
- 3) Goldenberg I, Moss AJ : Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 51 : 2291~2300
- 4) Chen L, Marquardt ML, Tester DJ, Sampson KJ, Ackerman MJ, Kass RS : Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007 ; 104 : 20990~20995
- 5) Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Tester DJ, Vatta M, Farrugia G, Ackerman MJ, Makielski JC : Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008 ; 105 : 9355~9360
- 6) Romano C, Gemme G, Pongigione R : Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr*, 1963 ; 45 : 656~683
- 7) Ward OC : A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc*, 1964 ; 54 : 103~106
- 8) Jervell A, Lange-Nielsen F : Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J*, 1957 ; 54 : 59~68
- 9) Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Fauré S, Gary F, Coumel P, Petit C, Schwartz K, Guicheney P : A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet*, 1997 ; 15 : 186~189
- 10) Kobori A, Sarai N, Shimizu W, Nakamura Y, Murakami Y, Makiyama T, Ohno S, Takenaka K, Ninomiya T, Fujiwara Y, Matsuoka S, Takano M, Noma A, Kita T, Horie M : Additional gene variants reduce effectiveness of beta-blockers in the LQT1 form of long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004 ; 15 : 190~199
- 11) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bianchi L, Dennis A, De Fusco M, Brown AM, Casari G : A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? *Circulation*, 1999 ; 97 : 2420~2425
- 12) Ohno S, Zankov DP, Yoshida H, Tsuji K, Makiyama T, Itoh H, Akao M, Hancox JC, Kita T, Horie M : N- and C-terminal KCNE1 mutations cause distinct phenotypes of long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 332~340
- 13) Jongbloed R, Marcelis C, Velter C, Doevendans P, Geraedts J, Smeets H : DHPLC analysis of potassium ion channel genes in congenital long QT syndrome. *Hum Mutant*, 2002 ; 20 : 382~391
- 14) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS : Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*, 1993 ; 88 : 782~784
- 15) Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, Keating MT, Sanguinetti MC : Compound mutations : a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation*, 2004 ; 109 : 1834~1841
- 16) Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ : Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 507~517
- 17) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M : Long QT Syndrome with Compound Mutations is Associated with a More Severe Phenotype : A Japanese Multicenter Study. *Heart Rhythm*, 2010, in press.



高血圧と不整脈： 高血圧の治療によって不整脈発症の予防は可能か？

堀江 稔

HORIE Minoru

滋賀医科大学呼吸循環器内科

Summary

高血圧は silent killer ともよばれ、わが国においてもその有病率が急速に増加している病態である。高血圧における持続的な後負荷 (afterload) の増大は、左室肥大を招来し、心筋の電気的な安定性を障害することが知られている。したがって、高血圧の厳密な治療それ自体が、抗不整脈的にはたらくと考えられる。一方、高血圧の持続は左室肥大とともに拡張末期圧の上昇を招来し、結果的に左房圧の上昇、さらに交感神経やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の亢進を巻き込み、左房の線維化を進めて形態学的なりモデリングを起こす。これらの因子は、心房細動の発症と、その慢性化にはたらく。本稿では、心臓突然死につながり高血圧患者の生命予後に大きく影響する心室性不整脈と血栓塞栓症の合併から注目される心房細動に分けて、高血圧との関連を紹介する。

はじめに

昨今、ライフスタイルとの関連がいわれているメタボリックシンドロームにおいて、重要な病態の一つである

高血圧は虚血性心疾患のリスクファクターである。また、高血圧における持続的な後負荷の増大は、左室肥大を招来し、心筋の電気的な安定性を障害することが知られている。したがって、高血圧の厳密な治療それ自体が、抗不整脈的にはたらくと考えられる。

Key Words

左室肥大 心室性不整脈 心房リモデリング
心房細動 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

1. RAA 系抑制薬は高血圧における左室リモデリング、心室性不整脈を抑制・改善する

実際、心不全患者の高血圧治療を対象とした SOLVD 試験や CONSENSUS 研究では、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬のエナラプリルが、その予後を改

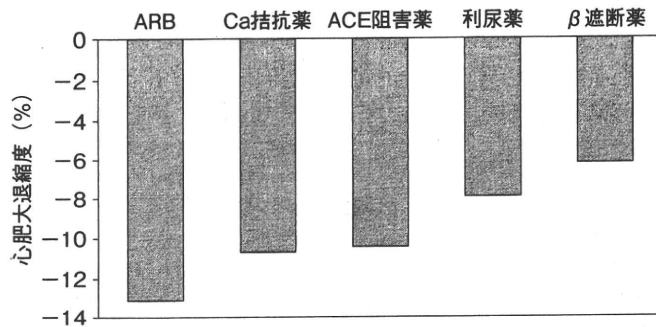


図1 心エコーにて観察された各種降圧薬による心肥大退縮効果：80 成績のメタアナリシス (Klingbeil AU, Schneider M, Martus P *et al* : A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 115 : 41-46, 2003 より引用)

善し心室性不整脈を抑制することが報告された^{1)~5)}。高血圧における左室肥大は、末梢血管抵抗上昇による後負荷増大に対する代償機転として収縮期壁応力を増加させる結果であり、最初は、いわば生理的な反応である。しかしながら、その進展には交感神経やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の亢進が大きく関与している。RAA 系の中心的な生理活性物質であるアンジオテンシン II は、直接的に心筋細胞の肥大や線維化を促進し、線維芽細胞の増殖を進めてコラーゲンなどの細胞外マトリックスを増加させる。また、アルドステロンも、この線維化を促進する方向にはたらく。ある時点を越えた過剰な線維化を伴う心筋肥大 (リモデリング) は、左室の拡張障害を招来し、最終的に心不全を起こす⁶⁾。したがって、単に血圧を下げるだけでなく、このようなリモデリングを阻止する降圧薬を用いることが、心室性不整脈に対する抗不整脈作用を考えるうえでも理にかなっている。

左室肥大の評価は、心臓エコーを用いておこなわれるが、図1に前述の2つの研究を含めた80の臨床試験でのメタアナリシスで示された、降圧療法による左室肥大の退縮のレベルを示す。RAA系を阻害する薬物が、やはり、左室リモデリングを逆に改善することが臨床的にも示された (リバース・リモデリング)。

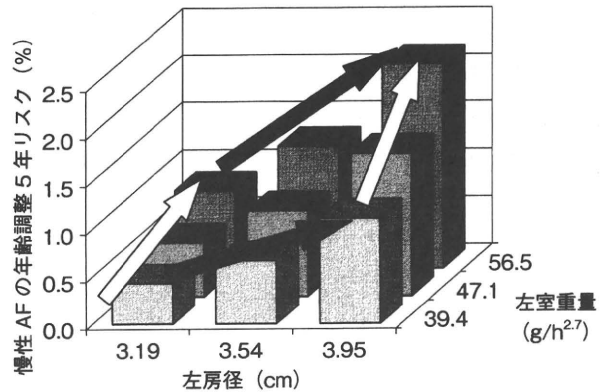


図2 左房径・左室重量と慢性心房細動の年齢調整5年リスク (Verdecchia P *et al*, 2003¹⁰⁾より改変引用) 左房拡大と左室肥大は慢性心房細動の危険因子である。

2. 心房細動は心房リモデリングをもたらし心房細動を重症化する

一方、心房細動も高率に高血圧に合併し、重篤かつ血栓塞栓症などの予後不良な病態を引き起こす不整脈である。心房細動に対する抗不整脈薬の効果は必ずしも切れのよいものではない。おもに Vaughn Williams の I 群あるいは III 群薬が用いられるが、その副作用も問題となる場合がある⁷⁾⁸⁾。また、近年かなりおこなわれるようになってきたが、カテーテルアブレーションは適応やコスト、手技に伴う合併症の問題があり、まだ一般的におこなえる治療法ではない。

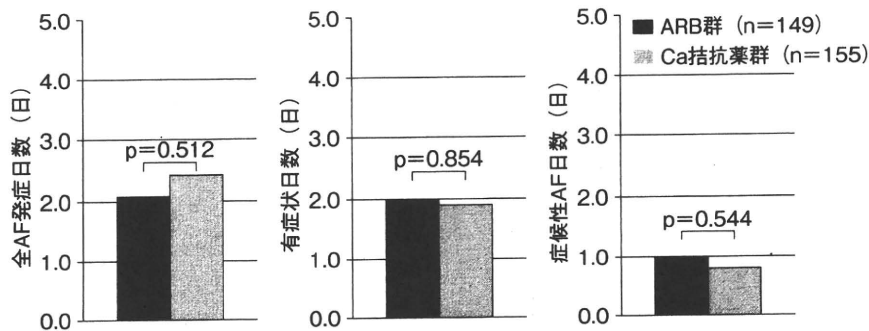


図3 J-RHYTHM II：観察期間最終1ヵ月間の発作日数（山下武志：J-RHYTHM II 試験結果報告. J-RHYTHM News No.18, 2010 より引用）
ARB群とCa拮抗薬群に差はなかった。

高血圧における左室リモデリングと同様の考え方で、心房細動における心房（左房）リモデリングが長らく論じられている。これは、心房細動の発症に伴い、心房筋がストレッチを受け、その収縮力が低下し、電氣的に不応期が短くなり、さらにリエントリーが維持されやすくなること、実験的あるいは臨床的に示された⁹⁾。実際、臨床的には心房リモデリングも左房拡大として心エコー検査で把握できるが、Verdecchiaらは左房径と左室重量が、ともに心房細動の慢性化に影響することを報告している（図2）¹⁰⁾。

実験的には、最初、ベルギーのAllessieら¹¹⁾がヤギのペースング・モデルを作製して、いったん、心房細動が出現するとさらに心房細動が維持されやすくなる現象を実験的に示した。この現象を彼らは、“Atrial fibrillation begets atrial fibrillation（心房細動は心房細動を生む）”と表現している。このCirculation誌に発表された研究が引き金となって多くの心房細動における電氣的リモデリングの機序が実験的に調べられた^{12)~14)}。

3. RA系抑制薬は心房細動を抑制するか？ —大規模臨床試験より

基礎研究の成果がはたして臨床でも認められるのかを調べるために、前述のSOLVD試験のサブ解析¹⁵⁾がなされた。興味深いことに、心不全患者の新規心房細動の発症を有意に抑制し、さらに、LIFEやTRACE研究のサブ解析¹⁶⁾¹⁷⁾では、左室肥大を伴う高血圧患者や心筋梗

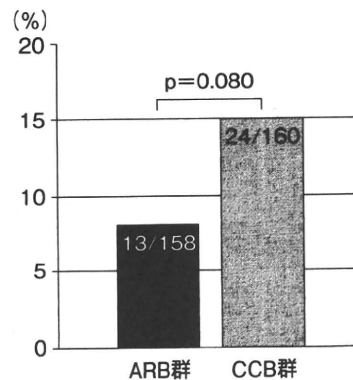


図4 発作性AFの慢性化または電氣的除細動の実施（山下武志：J-RHYTHM II 試験結果報告. J-RHYTHM News No.18, 2010 より引用）
有意差がないもののARB群に少なかった。

塞後の患者でも、ACE阻害薬に心房細動発症予防効果があることが報告された（一次予防）。同様の作用は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）でも認められ、心房細動の新規発症および再発予防についても報告された^{18)~25)}。しかし、その多くが、心房細動以外の項目をエンドポイントとした大規模研究のサブ解析であったので、心房細動の再発や脳血管イベントの発生をエンドポイントとした新たな臨床研究が企画された。最近になって、続々と結果が報告されている。まず、1,400名以上の心房細動患者を対象とした検討²⁶⁾では、ARBのバルサルタンには有意な再発防止効果はなかった。また、9,000例以上がリエントリーされたACTIVE-I²⁷⁾では、やはりARBのイルベサルタンも患者の死亡率、罹患率に

影響を与えないことが報告された。サブ解析での結果と大きく異なることとなった。

わが国では日本心電学会が主催して高血圧患者を合併する心房細動患者（318例）を対象に、J-RHYTHM II 研究²⁸⁾がおこなわれた。ARB カンデサルタン（8～13mg/日）とCa拮抗薬アムロジピン（2.5～5mg/日）治療群の2群に無作為割り付けをおこない、1年間の降圧治療による心房細動の抑制率を一次エンドポイントとして検討している。よく知られているように、心房細動には、まったく症状のないものがあり、これを除外するため有症状時とは別に、1日1回定時の電話伝送心電図を記録している。また、二次エンドポイントとして、心房細動の慢性化、電気的除細動の回数、心脳血管イベントなどが調べられた。その結果は、本年の日本循環器学会総会でのLate-Breaking Clinical Trialsで山下武志氏により報告された。

全観察期間を通して降圧レベルはカンデサルタンよりアムロジピンで有意に強かった。一方、1ヵ月あたりの心房細動発作日数は両群間に有意差はなかった（図③）。発作の慢性化については、カンデサルタン群で慢性化をより強く抑制する傾向はあったものの統計学的な有意差は認められなかった（図④）。血圧のコントロールに両群間で差があったため、高血圧の重症度によるpost-hoc解析もなされているが、両群間の発作日数に差はなく、やはり、カンデサルタンの心房細動の抑制効果については、証明されなかった。以上、3つのARBすべてについて、サブ解析のときは異なった結果が得られた。わずかに、心房細動の慢性化抑制（電気除細動回避も含む）においてカンデサルタンが $p=0.08$ とよい傾向がみられたが、これも症例数を増加してみなければ、どうなるか不明である。

おわりに

1995年に報告されたAllessieら¹¹⁾の心房細動発症・維持のための心房リモデリングの概念は広く受け入れられ、この不整脈器質の進展を阻害するという観点からアップストリーム治療という言葉が生まれたが、実際、臨床用量とはくらべものにならない高濃度のARBや

ACE阻害薬を使用した動物実験の結果を、そのまま臨床に外挿できないことや、また、大規模臨床試験の本来のエンドポイントを超えた、いわゆるサブ解析の評価の危うさが、これらの3つの臨床研究で明白とされた。しかし、図②に示すように、左室肥大と心房リモデリングは明らかに心房細動の発症に関するリスク因子であることは事実であり、両者を増悪する降圧治療は結果的に抗不整脈的にはたらくことは自明のことのように思われる。

文 献

- 1) The CONSENSUS trial study group : Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* **316** : 1429-1435, 1987
- 2) The SOLVD investigators : Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* **325** : 293-302, 1991
- 3) Fletcher RD, Cintron GB, Johnson G *et al* : Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group. *Circulation* **87** (Suppl.6) : VI49-VI55, 1993
- 4) Søgaard P, Gøtzsche CO, Ravkilde J *et al* : Ventricular arrhythmias in the acute and chronic phases after acute myocardial infarction. Effect of intervention with captopril. *Circulation* **90** : 101-107, 1994
- 5) Budaj A, Cybulski J, Cedro K *et al* : Effects of captopril on ventricular arrhythmias in the early and late phase of suspected acute myocardial infarction. Randomized, placebo-controlled substudy of ISIS-4. *Eur Heart J* **17** : 1506-1510, 1996
- 6) Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP *et al* : Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* **369** : 1208-1219, 2007
- 7) Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ *et al* : Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* **358** : 2678-2687, 2008
- 8) Roy D, Talajic M, Dorian P *et al* : Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* **342** : 913-920, 2000
- 9) Nattel S, Li D : Ionic remodeling in the heart : pathophysiological significance and new therapeutic

- opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* **87** : 440-447, 2000
- 10) Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R *et al* : Atrial fibrillation in hypertension : predictors and outcome. *Hypertension* **41** : 218-223, 2003
 - 11) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R *et al* : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* **92** : 1954-1968, 1995
 - 12) Nakashima H, Kumagai K, Urata H *et al* : Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* **101** : 2612-2617, 2000
 - 13) Kumagai K, Nakashima H, Urata H : Effects of angiotensin II type I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **41** : 2197-2204, 2003
 - 14) Allessie M, Ausma J, Schotten U : Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **54** : 230-246, 2002
 - 15) Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG *et al* : Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction : insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* **107** : 2926-2931, 2003
 - 16) Wachtell K, Lehto M, Gerdtts E *et al* : Angiotensin-II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol : the losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* **45** : 712-719, 2005
 - 17) Pedersen OD, Bagger H, Kober L *et al* : Trandopril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* **100** : 376-380, 1999
 - 18) Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG *et al* : Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction : the GISSI-3 data. *Heart* **86** : 527-532, 2001
 - 19) Maggioni AP, Latini R, Carson PE *et al* : Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure : results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* **149** : 548-557, 2005
 - 20) Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA *et al* : Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the candesartan in heart failure : Assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* **152** : 86-92, 2006
 - 21) Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S *et al* : Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade : the VALUE trial. *J Hypertens* **26** : 403-411, 2008
 - 22) Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM *et al* : Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation : a prospective and randomized study. *Circulation* **106** : 331-336, 2002
 - 23) Yin Y, Dalal D, Liu Z *et al* : Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* **27** : 1841-1846, 2006
 - 24) Fogari R, Mugellini A, Destro M *et al* : Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* **47** : 46-50, 2006
 - 25) Tveit A, Grundvold I, Olufsen M *et al* : Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* **120** : 85-91, 2007
 - 26) The GISSI-AF investigators : Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* **360** : 1606-1617, 2009
 - 27) The ACTIVE Steering Committee, ACTIVE Investigators : Rationale and design of ACTIVE : the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Am Heart J* **151** : 1187-1193, 2006
 - 28) Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y *et al* : J-RHYTHM II Investigators. Randomized study of angiotensin II type I receptor blocker vs dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. *Circ J* **70** : 1318-1321, 2006

Profile

堀江 稔

滋賀医科大学呼吸循環器内科教授

1978年 京都大学医学部卒業. 京都大学医学部附属病院(研修医).
 1979年 静岡市立静岡病院循環器内科勤務.
 1988年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了. 京都大学医学部文部教官助手.
 1990~1991年 米国ロックフェラー大学に留学.
 2000年 京都大学大学院医学研究科講師.
 2002年より現職.
 専門: 循環器病学, 心臓電気生理学, 分子遺伝学, 循環器内科学.
 趣味: 読書, 旅行.

遺伝性不整脈の診断と治療における iPS 細胞利用の可能性

滋賀医科大学 呼吸循環器内科 教授

堀 江 稔

循環器疾患の中で、遺伝性疾患は意外に多い。しかし、近年の爆発的な分子遺伝学の進歩にもかかわらず、既知の候補遺伝子を精密に調べても、その同定率は低いことが多い。また、いまだ原因遺伝子の判然としない病態も多い。このような中で、遺伝性不整脈などの循環器疾患患者から得られる人工多能性幹 (iPS) 細胞から疾患特異的な心筋細胞を分化させ、確定診断に役立て、さらには未知の遺伝子を探ろうとする動きが始まっている。本稿では、このような研究の動向と創薬の場で利用されつつある iPS 細胞から分化誘導される心筋細胞を用いた薬剤毒性試験について紹介する。

はじめに

循環器疾患の中で、遺伝性疾患は意外に多い。虚血性心疾患、高血圧、心房細動などは多因子疾患ではあるが、遺伝的背景が強い。一方、1990 年前後からの精力的な遺伝学的研究により、家族性心筋症、QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群などの一部は、単一遺伝子病として広く認知され、その原因遺伝子が同定されている。しかし、臨床現場の検査で、既知の原因遺伝子を精密に調べても、その同定率は低い。実際、我々は 1996 年 (最初の LQTS 関連遺伝子が報告され

キーワード：遺伝性不整脈、疾患特異的 iPS 細胞

た翌年)から、倫理委員会の承認を受け、書面によるインフォームド・コンセントを得て患者からゲノム DNA を集積しているが、LQTS の変異同定率は 55% であり、Brugada 症候群におけるナトリウムチャネル遺伝子 (SCN5A) の変異発見率は 11% に過ぎない。このような中で、診断できない LQTS を含めた遺伝性不整脈疾患の患者から得られる人工多能性幹 (iPS) 細胞を用い、いわゆる疾患特異的な心筋細胞を分化させ確定診断に役立て、さらには未知の遺伝子を探ろうとする動きが始まっている。本稿では、このような研究の動向と創薬の場で利用されつつある、iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞を用いた薬剤毒性試験 (特に QT 試験) について紹介する。

胚性幹 (ES) 細胞から人工多能性幹 (iPS) 細胞へ

ヒト iPS 細胞の臨床応用における多くの進歩は、実は先行したマウスなどの ES 細胞での精力的な研究の結果を土台にしている。ES 細胞に関する最初の報告 (1981 年) では、マウス胚細胞を分離し、培養したところ独自に増え続け、ほかのマウスの皮下に注射して移植しても増殖し、皮膚や骨といったさまざまな細胞に分化することが示された。すなわち、マウスの胚細胞は、発生のあるステージまではあらゆる細胞を作り出す能力 (pluripotency) を有しており、これらの細胞群は ES 細胞と命名された。

ヒトの体は約 60 兆個、約 200 種類の細胞から成るが、これらすべての細胞の設計図であるゲノム DNA は、たった 1 つだけである。出発点となった胚細胞 (正確には胚盤胞の内部細胞塊) が初期発生する段階で、このゲノム DNA が新しい細胞核に分配される。このとき、将来の運命に従って、細胞の中のどの遺伝子がオンとなり、どの遺伝子がオフとなるかが決定され、異なる機能を持つ細胞に分化していく。精力的な ES 細胞研究を通して、どの遺伝子によりコード (設計) されているタンパクが、遺伝子活性化スイッチの鍵を握っているかも、徐々に究明されてきた¹⁾。

しかしながら、ヒト ES 細胞での研究には、ヒト受精卵から胚細胞を取り出さなければいけないという倫理的問題がある。すなわち、ES 細胞を得るために、受精卵を壊す必要がある。そのため、ヒトの