

1 心臓伝導障害の遺伝子基盤

Genetic basis of cardiac conduction disturbance

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子生理学教授 蒔田 直昌 *Naomasa Makita*

I はじめに

心臓刺激伝導障害(cardiac conduction disturbance: CCD)は、活動電位の形成異常と His-Purkinje 系の伝導ブロックに大別される。CCD の多くは虚血、加齢、薬剤の副作用をはじめとする後天的な要因によって発症するが、遺伝的要因によって発症するものもある。本稿では、先天的な CCD を中心に概説する(図 1)。

II 活動電位の形成異常

洞結節が自動能を発揮するのは、静止膜電位が浅く拡張期緩徐脱分極があるからである。拡張期緩徐脱分極を形成する機序は、外向き K 電流とさまざまな内向き電流のバランスによって形成される「膜電位クロック」と、筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離を介した「Ca クロック」という 2 つのクロックである。膜電位クロックに関与する内向き電流には、バックグラウンド Na 感受性電流 (I_{bNa})、L 型・T 型 Ca 電流 ($I_{\text{Ca, L}}$, $I_{\text{Ca, T}}$)、持続性内向き電流 (I_{si})、過分極作動性電流 (I_f) などがある。心筋 Na チャネル (SCN5A)¹⁾、ペースメーカーチャネル (HCN4)²⁾ の遺伝子異常は膜電位クロックを傷害し、先天性洞不全症候群 (sick sinus syndrome: SSS) をきたす。 SCN5A は洞結節の中心部には発現していないがその周囲に発現しており、Na チャネルの機能低下は洞結節中心部を過分極側にシフトさせ、進出ブロックを生じる³⁾。また、Ca クロックは筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離をトリガーとして作動する。細胞内 Ca^{2+} の上昇は Na-Ca 交換系 (NCX) を刺激し、 Ca^{2+} 1 分子を細胞外に放出すると交換に Na^+ 3 分子を細胞内に流入させるためネットで内向き電流を生じ、洞結節は拡張期に緩徐に脱分極する。カテコラミン誘発性多形性心室頻拍

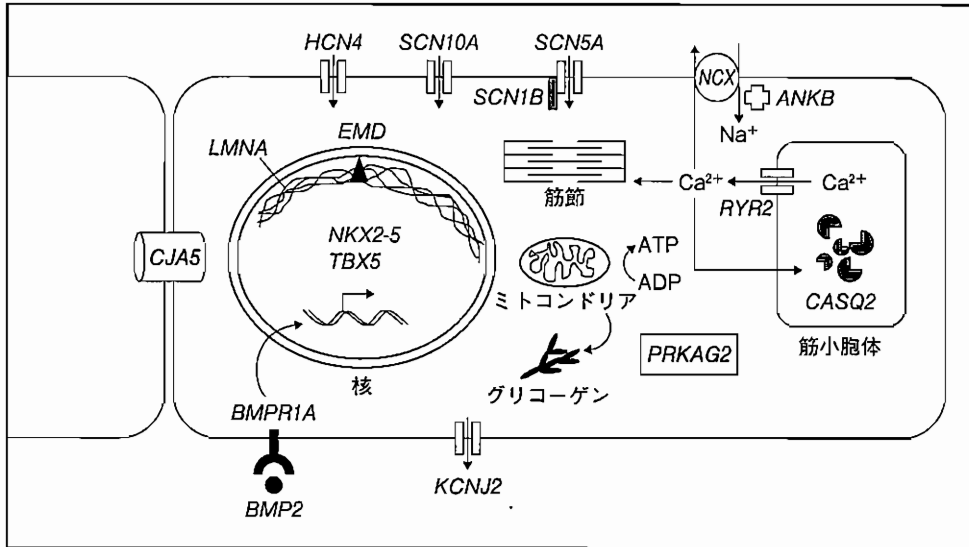


図 1. 心臓刺激伝導系細胞³¹⁾

CCDの疾患遺伝子はイタリック体になっている。

(catecholaminergic polymorphic VT ; CPVT)の原因遺伝子であるリアノジン受容体(*RYR2*), カルセクエストリン 2(*CASQ2*)と QT 延長症候群 4 型(LQT4)の原因遺伝子であるアンキリン B (*ANKB*)はいずれも Ca クロックに強く関わる遺伝子で、これらの遺伝子異常は高率に洞機能不全を合併する。

III 伝導ブロック

1. 歴史的背景

伝導ブロックは、部位によって洞房進出ブロック、房室(AV)ブロック、His 束下部ブロック、脚ブロックに区分される。伝導ブロックのなかで遺伝性が顕著なもの1つに、進行性心臓伝導障害(progressive cardiac conduction defect ; PCCD)がある。PCCDは家族性心臓伝導障害(progressive familial heart block ; PFHB), Lenegre-Lev 病⁴⁾⁵⁾とも呼ばれ、進行性の AV ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴とし、心臓刺激伝導系の線維変性によって失神やペースメーカー植込みの原因となる遺伝性徐脈性不整脈である。PCCDは、His 束以下の伝導障害のため QRS 時間の延長を示す type I (PFHB1)と、房室結節に局限した伝導障害のため正常 QRS 時間の type II (PFHB2⁶⁾)に分類される。歴史的には、南アフリカの常染色体優性の PCCD 家系の連鎖解析によって最初の遺伝子座が染色体 19q13 に同定された⁷⁾。Type I は、さらに type I A (PFHB1A⁸⁾)と type I B (PFHB1B⁹⁾)に分類される。

2. 心筋 Na チャネル

Schott は、染色体 19q13 に連鎖を示さないフランスとオランダの PCCD 家系に心筋 Na チャネル α サブユニット遺伝子 (*SCN5A*) の 2 つの変異を同定した (type I A, PFHB1A⁸⁾)¹⁰⁾。*SCN5A* は QT 延長症候群 3 型 (LQT3) や Brugada 症候群の原因遺伝子としても知られているが、PCCD に同定される *SCN5A* は Brugada 症候群と同様、機能低下型の変異である。PCCD では加齢とともに伝導障害が進行するが、*Scn5a* ヘテロノックアウト (*Scn5a*^{+/-}) マウスでも心筋の線維化が観察される。*Scn5a*^{+/-} 加齢マウスの心筋の線維化は若年マウスに比べてきわめて強く、このような加齢変化は正常マウスにみられなかったことから、*SCN5A* 変異という遺伝的素因に加齢という要素が組み合わさることによって伝導障害が進行するものと考えられる¹¹⁾。一方、*Scn5a* 変異 1798insD のノックインマウスでも伝導障害が出現するが、伝導障害の程度は使用するマウスの種によって異なる。また、心筋 RNA の網羅的解析から、伝導障害の強い種は Na チャネル β_4 サブユニット (*SCN4B*) の発現量が低いことが判明した¹²⁾。このことから、*SCN4B* は心臓伝導障害における遺伝的修飾要因であると示唆される。ただし、*SCN4B* は QT 延長症候群に変異が同定されているが PCCD の変異はみつかっていない。Watanabe らは最近、PCCD 家系 (Brugada 症候群合併・非合併例) において Na チャネル β_1 サブユニット遺伝子 (*SCN1B*) の変異を同定した¹³⁾。このように、心筋 Na チャネルの α 、 β_1 、 β_4 サブユニットは、PCCD の原因遺伝子または修飾遺伝子として心臓伝導障害に強く関与している。筆者らは、わが国の PCCD の実態調査と遺伝子解析の目的のために、厚生労働省難治性疾患克服研究事業でわが国の臨床・基礎研究者とともに PCCD を登録集積し、その臨床経過と遺伝子解析を行っている。現時点での登録数は 47 家系で、そのうち *SCN5A* 変異は 9 家系 (19%) と最多で、*SCN1B*、*SCN4B* 変異は認めなかった (未発表)。

3. Na チャネル以外の遺伝子

染色体 19q13 に遺伝子座が同定されていた南アフリカの PCCD 家系の原因遺伝子は長らく遺伝子が同定されていなかったが、最近 Ca^{2+} 活性化非選択性カチオンチャネル *TRPM4* であることが判明した (type I B, PFHB1B⁹⁾)¹⁴⁾。*TRPM4* は刺激伝導系、特に Purkinje 線維で強く発現するが、変異 *TRPM4* 蛋白はエンドサイトーシスの異常をきたし、細胞膜上で発現が亢進する。*TRPM4* 遺伝子変異は Brugada 症候群の 6% にみられ、伝導障害の合併が多いとの報告もある¹⁵⁾。

また、前述のわが国の PCCD 47 家系の臨床・遺伝子解析研究で、1 家系に心房と刺激伝導系に強く発現するギャップジャンクション (GJ)、コネクシン (connexin; Cx) 40 の遺伝子 *GJA5* の変異を同定した (図 2)¹⁶⁾。この遺伝子変異 Q58L は、細胞間でコネクソンどうしが結合する細胞外ドメインに存在しているため細胞間での GJ プラーク形成が障害され、Cx40 のコンダクタンスは 40 分の 1 に低下していた。臨床的には左脚ブロックが若年性から進行する稀有な家系で、

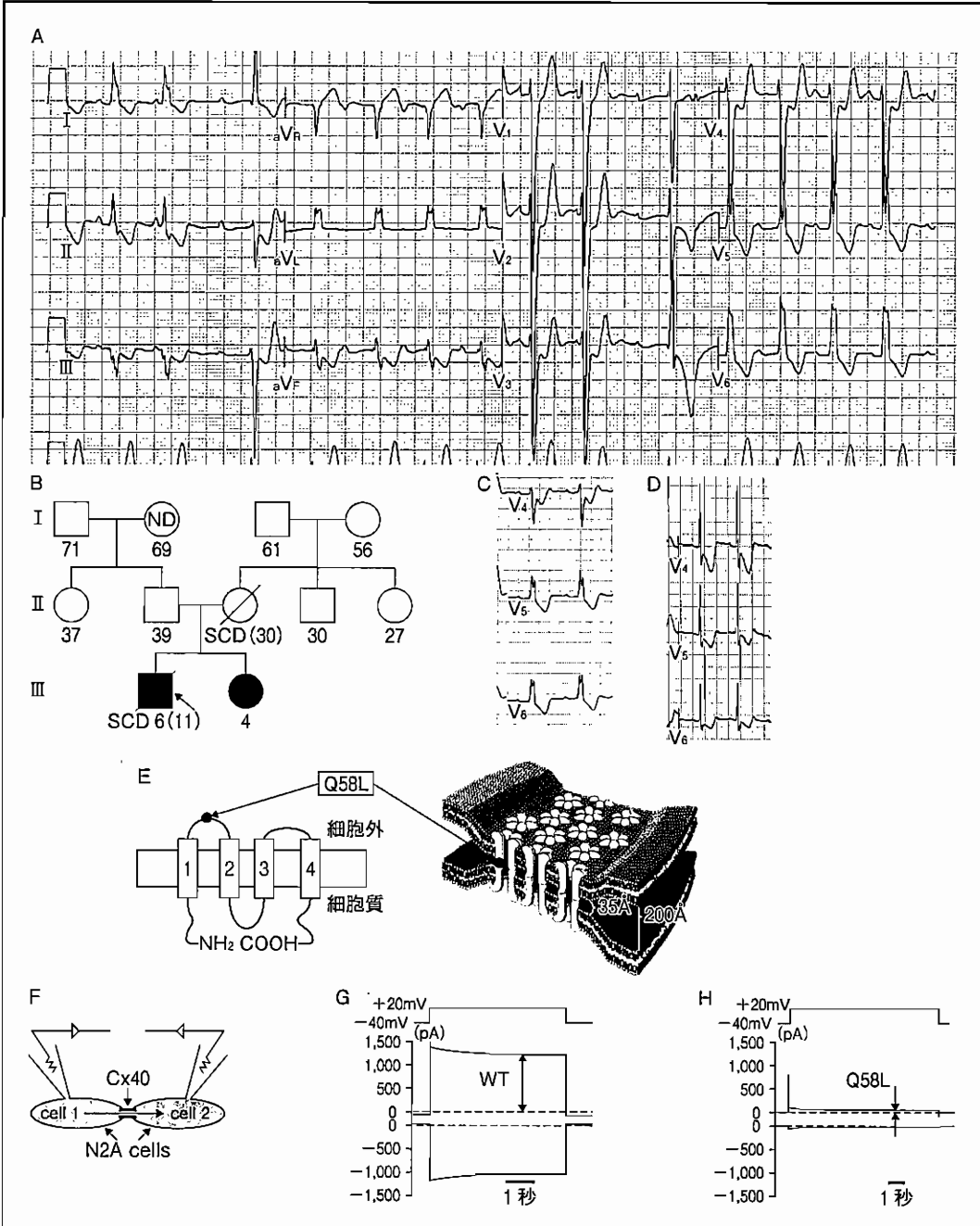


図 2. わが国の重症 PCCD 家系に同定された Cx40 遺伝子(GJA5)変異を有する症例¹⁶⁾

A: 発端者(家系図(B)の矢印)6歳の心電図(ECG)。完全左脚ブロックと advanced AV ブロック。
 B: 家系図。●■: キャリア, ○□: 非キャリア, ND: 未検査, SCD: 心臓突然死, (): 死亡時年齢
 C, D: Cは母親(第2子分娩後突然死), Dは妹。母・妹ともに左脚ブロック。
 E: Cx40の推定2次構造。変異Q58LはCx40の細胞外ドメインに存在するが、コネクソン(コネクシンの6量体)どうしが細胞間で結合する部位に存在すると推測される。
 F: 内在性GJのないN2A細胞にtransfectionし、double patch clampで細胞間コンダクタンスを測定した。
 G, H: G: 正常(WT), H(Q58L)の細胞ペアから測定した全細胞電流記録。Q58Lのコンダクタンス(矢印の振幅に相当)はWTの40分の1に激減している。

同様の心電図を示す3人のうち2人が突然死するきわめて重症なPCCDであった。*GJA5*の遺伝子変異としては特発性心房細動患者の心房筋ゲノムに同定された体細胞変異が報告されているが¹⁷⁾、心筋GJの生殖細胞変異、心室性致死性不整脈の原因としては本症例が最初の報告である。海外のPCCD 120家系の解析でも*GJA5*変異は同定されなかった。

*KCNJ2*はAndersen-Tawil症候群の原因遺伝子で、静止膜電位を形成するKチャンネルKir2.1をコードする。本症候群では内向き整流K(I_{K1})電流が低下し、QT延長とともに房室結節とその末梢の伝導障害をきたす¹⁸⁾。

IV 副伝導路症候群

WPW(Wolff-Parkinson-White)症候群は一般的には非家族性だが、一部の家族性WPW家系にAMP活性化キナーゼ γ_2 サブユニット(*PPKAG2*)の変異が同定された¹⁹⁾。この変異はPPKAG2を常時活性化させ、グリコーゲンの蓄積によって空胞変性した心筋細胞が線維輪周囲に集積したものである。また、WPWの別の原因遺伝子として、*Bone morphogenetic protein-2(Bmp2)*遺伝子の微小欠損も報告されている。

V 刺激伝導系の発生分化異常

心臓は発生・分化の過程で作業心筋系と別に刺激伝導系細胞が部位特異的に表れてくるが、その過程で最も大きな役割を果たしているのがT-box転写因子とホメオボックス転写因子を代表とするさまざまな転写因子である(図3)。重症な四肢や心臓の奇形と伝導障害を特徴とするHolt-Oram症候群ではT-box転写因子の*TBX5*の変異が知られている²⁰⁾。また、*NKX2.5*は刺激伝導系の発生に中心的な役割を果たすホメオボックス転写因子で、その変異は心房中隔欠損・

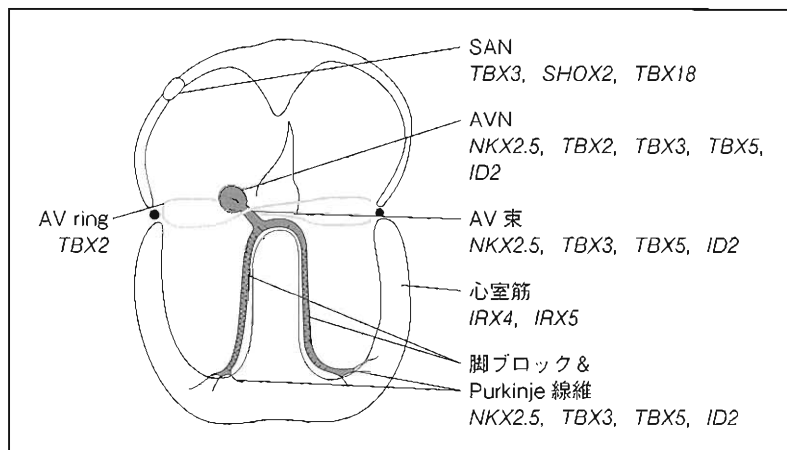


図3. 心臓刺激伝導系の発生に必要な転写因子³²⁾

SAN: 洞房結節, AVN: 房室結節

刺激伝導系の細胞を部位特異的に発現させるために必要な転写因子がリストしてある。

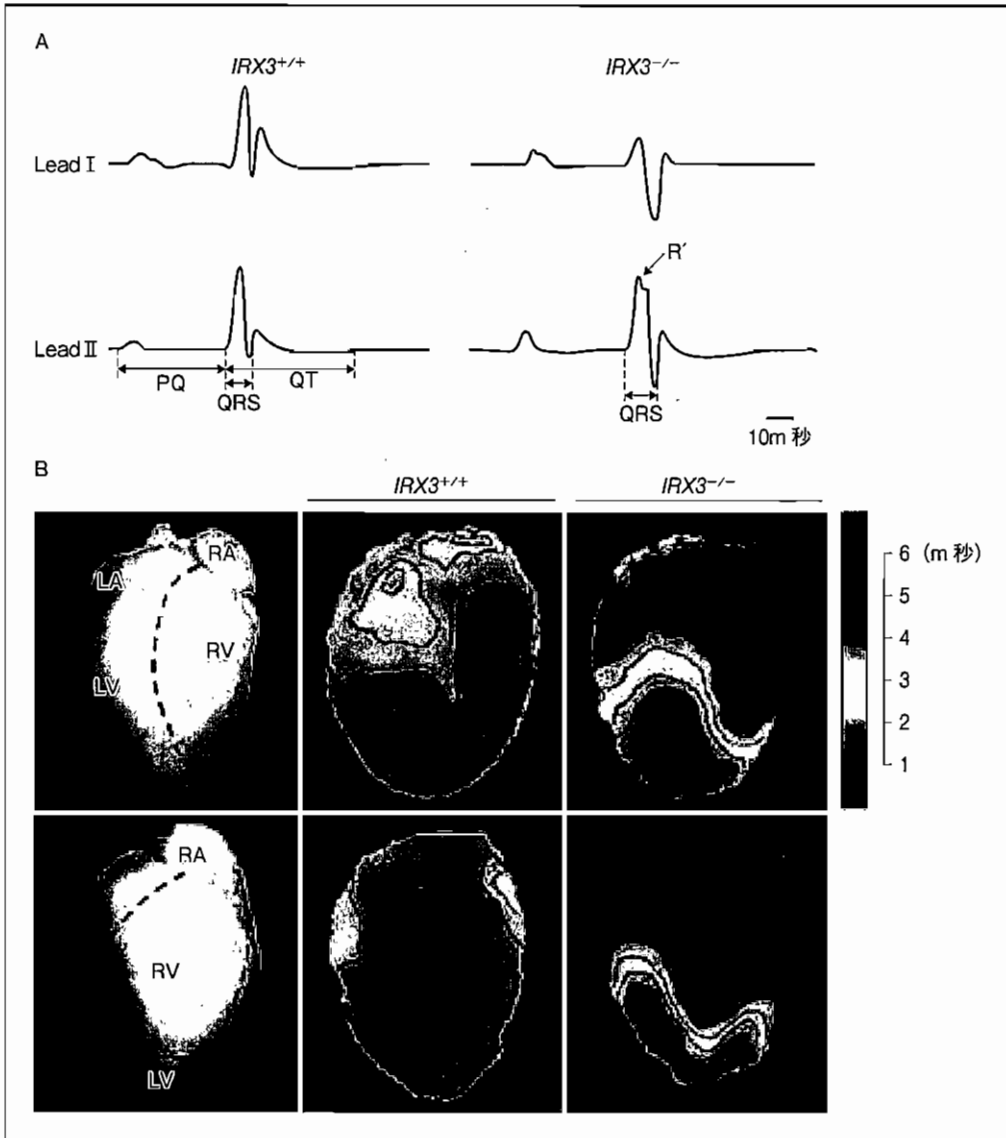


図 4. *IRX3* ノックアウトマウスの心電図と心臓伝導の光学マッピング²²⁾

- A: 健常マウス(*IRX3*^{+/+})に比してノックアウトマウス(*IRX3*^{-/-})では、QRS 時間の延長と R 波の notch(R') を認める。
 B: 光学マッピング。赤が最も早く脱分極する部位で、心尖部から心基部に脱分極波が伝導している。*IRX3*^{-/-} の心臓は重篤な伝導遅延を認める。

(5 ページカラー図版参照)

心室中隔欠損をはじめとするさまざまな心奇形と AV ブロックを合併する²¹⁾。さらに、別のホメオボックス遺伝子 *IRX3* のノックアウトマウスは、Cx40 の発現抑制と Cx43 の異所性発現亢進によって心室内伝導障害をきたすことが判明した²²⁾ (図 4)。なお、ヒトではまだ *IRX3* 遺伝子変異の報告はない。

VI 神経筋疾患に合併した心臓伝導障害

1. ラミン・エメリン

神経筋疾患には心疾患の合併が多く、その多くは肥大型・拡張型心筋症などの心筋症や房室伝導障害や心房性・心室性不整脈などの不整脈である。ラミンは細胞核内で構造の維持と転写の調節を行う繊維状核膜蛋白質で、エメリンはクロマチンと細胞骨格を結合する核膜蛋白である。ラミン A/C 遺伝子 (*LMNA*)²³⁾、エメリン遺伝子 (*EMD*) の変異はそれぞれ X 染色体性・常染色体優性 Emery-Dreifuss 筋ジストロフィーの原因で、10 歳代に骨格筋の異常を発症し、20 歳代に拡張型心筋症・AV ブロックなどの心臓の異常を呈することが多い²⁴⁾。前述のわが国の PCCD 47 家系の遺伝子解析では、7 家系に *LMNA* 変異を同定した。これらの症例は器質的心疾患のない AV ブロックとして登録されており、登録時には心不全の合併はなかった。しかし、経過とともに急速に拡張型心筋症に伴う心不全を合併し、うち 2 例は治療抵抗性で死亡している。AV ブロックは必ずしも予後不良とはいえないが、*LMNA* 変異を有する一群はきわめて予後が悪く、十分な管理を要する。ラミン心筋症は 40 歳代までは軽微な伝導障害しか示さないことが多く、家族歴などを詳細に聴取しないとその後急速に進行する伝導障害・心不全・重症不整脈を見逃してしまう可能性があり、注意を要する。

2. 筋緊張性ミオトニア

筋緊張性ミオトニア type I (DM1, Steinert 病) は成人で最も多い筋ジストロフィーで、ミオトニア、耐糖能異常、進行性骨格筋脱力、白内障、心臓伝導障害を特徴とする。70% の症例に洞性徐脈、AV ブロック、心室内伝導遅延などの心臓伝導障害がみられる。DM1 の分子病態は、*dystrophia myotonica protein kinase (DMPK)* 遺伝子の 3' 非翻訳領域に存在する 3 塩基 (CTG) の長いくり返し配列である。この DMPK の 3' 非翻訳領域を緑色蛍光蛋白につなげて誘導可能にしたトランスジェニックマウスでは、トランスジーンを外部から誘導すると PR 時間の延長、完全 AV ブロック、突然死と伝導障害が増悪した。誘導をやめると、II 度 AV ブロック以前の異常は可逆的に戻ったが、II 度以上の伝導障害は元に戻らなかった²⁵⁾。

3. Kearns-Sayre 症候群

Kearns-Sayre 症候群は進行性外眼筋麻痺、網膜色素沈着、心臓伝導障害を特徴とする。また、ミトコンドリア DNA の欠損がみられる。心臓伝導障害は His 束以下の進行性 AV ブロックである。ミトコンドリア DNA は母系遺伝するにもかかわらず孤発例が多く、未解明の部分が多い。

VII 伝導障害の関連遺伝子

未知の多遺伝子疾患関連遺伝子を同定するための強力な方法の 1 つは、ゲノムワイド関連解析

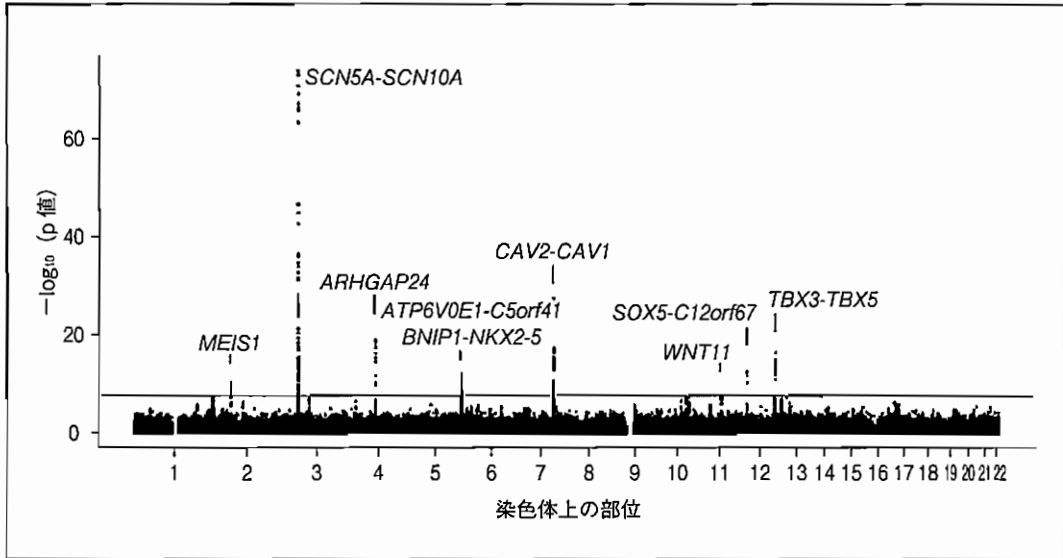


図5. 心電図PR時間に関するゲノムワイド関連解析(GWAS)²⁷⁾

GWASに用いられたSNPの染色体上の部位(横軸)とp値(縦軸、-対数表示)を示すマンハッタンプロット。閾値 5×10^{-8} が横線で示されており、代表的な遺伝子名も記載されている。染色体3のSCN5A-SCN10Aの近傍は最もp値が高く、PR時間を規定する感受性遺伝子がこの領域に存在することを表している。

(genome-wide association study; GWAS)である。これは、全ゲノムに分布しているハプロタイプ(ひと固まり)となって遺伝される一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)の集団を網羅的にタイピングし、それを表現型と統計的に比較検討することによって疾患関連遺伝子のゲノム上の部位を同定するという手法である。

最近、心拍数、PR時間、QRS時間を規定するcommon variantを探索する研究が相次いで発表された²⁶⁾⁻²⁹⁾。心拍数をコントロールするvariantとして α ミオシン重鎖(MYH6)、PR時間に対しては転写因子(TBX5)、テトロドトキシン感受性神経Naチャネル(SCN10A)、カベオリン1(CAV1)などの4つの遺伝子座と、QRS時間をコントロールする遺伝子領域としてTBX5、SCN10Aを含めた4つの遺伝子座を示した²⁸⁾。また、PR時間と関連する遺伝子座としてSCN5A、NKX2.5、TBX5Aを含む8つの領域(図5)²⁷⁾とSCN10Aが同定された²⁹⁾。これらの研究では、SCN10Aが心臓の伝導に影響を与えることが共通の結論として得られている。しかし、Scn10a^{-/-}マウスは伝導障害などの心電図異常は示さないことがすでに報告されており、ChambersらはScn10a^{-/-}マウスのPR時間が逆に短縮していることを示した²⁹⁾。SCN10AのSNPであるrs6795970はアミノ酸置換(A1073V)を伴うため、gain-of-functionの機能異常をもたらすと推測されている。さらに最近、SCN5A/SCN10Aという隣り合った遺伝子に存在するエンハンサー領域が明らかにされ、T-box転写因子のTBX3・TBX5がこの部位を介してSCN5A/SCN10Aの転写レベルを調整していることも明らかになった。したがって、伝導障害にNaチャネルの転写調節が関与している可能性が示された³⁰⁾。今後のさらになる研究推進に

表 1. 心臓伝導障害の遺伝子基盤

遺伝子	コード蛋白	合併病態	伝導障害	機序
イオンチャネル				
<i>SCN5A</i>	Nav1.5	Brugada 症候群 QT 延長症候群 3 型	SSS, PCCD, AS AVB, BBB	心筋興奮性低下, 伝導遅延, 洞結節周囲の脱分極電流低下
<i>SCN1B</i>	Nav β 1	Brugada 症候群	PCCD	心筋興奮性低下, 伝導遅延
<i>KCNJ2</i>	Kir2.1	Andersen-Tawil 症候群	AVB, BBB	活動電位延長, 心筋興奮性低下
<i>HCN4</i>	HCN4	-	洞徐脈	ペースメーカー電流 (I_p) の低下
<i>SCN4B</i>	Nav β 4	-	-	伝導遅延?
<i>SCN10A</i>	Nav1.8	-	-	-
<i>TRPM4</i>	TRPM4	PCCD・Brugada 症候群	PCCD	エンドサイトーシス亢進による発現亢進
Ca²⁺ハンドリング蛋白				
<i>RYR2</i>	リアノジン受容体	CPVT	SND, AVB, AS	
<i>CASQ2</i>	カルセクエストリン	CPVT	洞徐脈	
ギャップジャンクション(GJ)				
<i>GJA5</i>	Cx40	PCCD	PCCD	GJ ブラーク形成障害, 細胞間 コンダクタンス低下
転写因子				
<i>TBX5</i>	Tbx5	Holt-Oram 症候群	洞徐脈, AVB, BBB	房室結節・心室刺激伝導系形成障 害, <i>SCN5A/10A</i> の転写調節
<i>TBX3</i>	Tbx3	-	-	<i>SCN5A/10A</i> の転写調節
<i>NKX2.5</i>	Nkx2.5	-	AVB, BBB	
<i>IRX3</i>	Irx3	-	BBB	Cx40, Cx43 の転写調節
核膜蛋白				
<i>LMNA</i>	ラミン A/C	Emery-Dreifuss 筋ジストロフィー	AVB, PCCD	核内ストレス, MAP キナーゼ シグナル亢進
膜アダプター蛋白				
<i>ANKB</i>	アンキリン B	QT 延長症候群 4 型	洞徐脈	イオンチャネル・トランスポー ターのトラフィッキング
代謝調節				
<i>PRKAG2</i>	AMPK- γ_2	グリコーゲン蓄積病	WPW, AVB	心筋細胞エネルギー代謝異常, 空胞変性
TGF β スーパーファミリー				
<i>BMP2</i>	Bone morphogenetic protein 2		WPW	線維輪発育異常
スプライス異常				
<i>DMPK-3' UTR</i>		筋緊張性ミオトニア (DM1)	AVB, 心室内伝導障害	変異 RNA の毒性, スプライス異常

AS : 心房停止, AVB : 房室ブロック, BBB : 脚ブロック, SND : 洞機能不全, 3'UTR : 3' 非翻訳領域

よって, 心臓伝導障害の遺伝的素因が詳細に解明されると期待される。

文 献

- 1) Benson DW, et al : Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (*SCN5A*). *J Clin Invest* 112 : 1019-1028, 2003

- 2) Schulze-Bahr E, et al : Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 111 : 1537-1545, 2003
- 3) Seul KH, et al : Mouse Connexin40 ; Gene Structure and Promoter Analysis. *Genomics* 46 : 120-126, 1997
- 4) Lenegre J : Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block. *Prog Cardiovasc Dis* 6 : 409-444, 1964
- 5) Lev M, et al : The pathogenesis of atrioventricular block in coronary disease. *Circulation* 42 : 409-425, 1970
- 6) OMIM[®]-Online Mendelian Inheritance in Man[®] : %140400. PROGRESSIVE FAMILIAL HEART BLOCK, TYPE II ; PFHB2. (<http://www.omim.org/entry/140400?search=140400&highlight=140400>)
- 7) Brink PA, et al : Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13. *Circulation* 91 : 1633-1640, 1995
- 8) OMIM[®]-Online Mendelian Inheritance in Man[®] : #113900. PROGRESSIVE FAMILIAL HEART BLOCK, TYPE IA ; PFHB1A. (<http://www.omim.org/entry/113900?search=113900&highlight=113900>)
- 9) OMIM[®]-Online Mendelian Inheritance in Man[®] : #604559. PROGRESSIVE FAMILIAL HEART BLOCK, TYPE IB ; PFHB1B. (<http://www.omim.org/entry/604559?search=604559&highlight=604559>)
- 10) Schott JJ, et al : Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 23 : 20-21, 1999
- 11) Royer A, et al : Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenegre's disease. Age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. *Circulation* 111 : 1738-1746, 2005
- 12) Remme CA, et al : Genetically determined differences in sodium current characteristics modulate conduction disease severity in mice with cardiac sodium channelopathy. *Circ Res* 104 : 1283-1292, 2009
- 13) Watanabe H, et al : Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 118 : 2260-2268, 2008
- 14) Kruse M, et al : Impaired endocytosis of the ion channel TRPM4 is associated with human progressive familial heart block type I. *J Clin Invest* 119 : 2737-2744, 2009
- 15) Liu H, et al : Molecular Genetics and Functional Anomalies in a Series of 248 Brugada Cases with 11 Mutations in the TRPM4 Channel. *PLoS ONE* 8 : e54131, 2013
- 16) Makita N, et al : A Connexin 40 Mutation Associated with a Malignant Variant of Progressive Familial Heart Block Type-1. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5 : 163-172, 2012
- 17) Gollob MH, et al : Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 354 : 2677-2688, 2006
- 18) Bellefroid EJ, et al : Xiro3 encodes a Xenopus homolog of the Drosophila Iroquois genes and functions in neural specification. *EMBO Journal* 17 : 191-203, 1998
- 19) Gollob MH, et al : Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 344 : 1823-1831, 2001
- 20) Holm H, et al : A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome. *Nature Genetics* 43 : 316-320, 2011
- 21) Schott J-J, et al : Congenital Heart Disease Caused by Mutations in the Transcription Factor NKX2-5. *Science* 281 : 108-111, 1998
- 22) Zhang S-S, et al : Iroquois homeobox gene 3 establishes fast conduction in the cardiac His-Purkinje network. *Proc Nat Acad Sci* 108 : 13576-13581, 2011
- 23) Olesen MS, et al : SCN1Bb R214Q found in 3 patients ; 1 with Brugada syndrome and 2 with lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 9 : 770-773, 2012
- 24) Fatkin D, et al : Missense Mutations in the Rod Domain of the Lamin A/C Gene as Causes of

- Dilated Cardiomyopathy and Conduction-System Disease. *N Eng J Med* 341 : 1715-1724, 1999
- 25) van den Berg MP, et al : KCND3 mutations in Brugada syndrome ; The plot thickens. *Heart Rhythm* 8 : 1033-1035, 2011
 - 26) Smith JG, et al : Genome-wide association study of electrocardiographic conduction measures in an isolated founder population ; Kosrae. *Heart Rhythm* 6 : 634-641, 2009
 - 27) Pfeufer A, et al : Genome-wide association study of PR interval. *Nat Genet* 42 : 153-159, 2010
 - 28) Holm H, et al : Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration. *Nat Genet* 42 : 117-122, 2010
 - 29) Chambers JC, et al : Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction. *Nat Genet* 42 : 149-152, 2010
 - 30) van den Boogaard M, et al : Genetic variation in T-box binding element functionally affects SCN5A/SCN10A enhancer. *J Clin Invest* 122 : 2519-2530, 2012
 - 31) Park DS, et al : The Cardiac Conduction System. *Circulation* 123 : 904-915, 2011
 - 32) Hatcher CJ, et al : Specification of the Cardiac Conduction System by Transcription Factors. *Circ Res* 105 : 620-630, 2009

2 K_{ATP} チャネルの 基礎から臨床まで

Role of K_{ATP} channels in the cardiovascular system :
from bench to bedside

千葉大学大学院医学研究院薬理学教授 中谷 晴昭 *Haruaki Nakaya*

I はじめに

1983年、Nomaにより心筋細胞においてATP感受性 K^+ (K_{ATP})チャネルがはじめて発見されてから¹⁾、すでに30年が経過した。その間、 K_{ATP} チャネルの分子構造が膜2回貫通型の内向き整流 K^+ チャネル(Kir6.1またはKir6.2)とスルホニルウレア受容体(SUR1, SUR2A, SUR2B)の複合体として形成されることが明らかとなった(図1)²⁾³⁾。また、 K_{ATP} チャネル遺伝子欠損マウスが作製され⁴⁾、その機能解析により心血管系における K_{ATP} チャネルの病態生理的役割が次々と明らかとなったものの⁵⁾⁶⁾、すべてが解明されたわけではない。虚血プレコンディショニングによる心筋保護効果発現には細胞膜上に存在する K_{ATP} チャネル(Sarc K_{ATP} チャネル)が重要であることは K_{ATP} チャネル遺伝子欠損マウスを用いた実験により証明されており⁷⁾、疑いのないところである。しかしながら、虚血心筋の保護には細胞膜 K_{ATP} チャネルよりむしろミトコンドリア膜に存在するとされる K_{ATP} チャネル(Mito K_{ATP} チャネル)がより重要な役割を果たすとする意見も多い⁸⁾。Mito K_{ATP} チャネルの分子構造については、最近ROMK(Kir1.1)と呼ばれるイオンチャネルポア成分やSUR2のスプライスバリエント蛋白が候補として挙げられているものの⁹⁾¹⁰⁾、分子実体はいまだ確定していない(図1)。不整脈領域においても、 K_{ATP} チャネルの機能異常が不整脈発生につながるとされている。以前より心房細動の発現に K_{ATP} チャネルの遺伝子異常が関与することが報告されていた。最近、それに加えてJ波症候群の一部に K_{ATP} チャネル機能亢進によるものがあるという説も提唱されている。本稿では、 K_{ATP} チャネルの循環器病での役割、特に不整脈発生との関連について述べることにする。