

## 特発性心室細動と J波症候群の遺伝子診断

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態生理学分野

教授 蒔田直昌  
Naomasa Makita

### 特発性心室細動の定義

心室細動 (ventricular fibrillation: VF) による突然死の症例は、冠動脈疾患・心筋症・弁膜症などの何らかの基礎心疾患を有することが多い。このような器質的心疾患や明白な心電図異常のない VF 症例は、特発性心室細動 (idiopathic ventricular fibrillation: IVF) と呼ばれる<sup>1)</sup>。IVF は決して稀な不整脈ではなく、若年者の突然死の約 10% を占めるといわれ<sup>2)</sup>、また約 30% の症例は VF を再発する予後不良の不整脈である。唯一の有効な治療法は植込み除細動器 (implantable Cardioverter Defibrillator: ICD) である<sup>2)</sup>。一方、IVF の 20% の症例に突然死の家族歴があることから<sup>3)</sup>、少なくとも一部には遺伝的な要因の関与があると推測される<sup>1, 2, 4)</sup>。したがって、IVF の遺伝子基盤を明らかにし、発症前から高リスクの家族を同定して、突然死の予防に役立てることは国民衛生上重要な課題である。しかし、IVF の患者には特徴的な心臓の構造異常や機能異常がないため、多くの単一遺伝子性の家族性不整脈と違って、突然死のリスクを持つ個人を発症前に同定するのはきわめて難しい。

IVF は、原因となる明白な基礎心疾患がない VF と定義されるため、その診断は基本的に除外診断である。歴史的には、先天性 QT 延長症候群、Brugada 症候群、QT 短縮症候群、カテコラミン感受性多形性心室頻拍などの致死性不整脈も、臨床的な特徴や電気生理学的な機序の詳細が明らかになる前は IVF と

認識されていた。しかし、臨床検査法や遺伝子解析法の進歩とともにその実態が明らかになり、それぞれ独立した症候群として認識されている。このように IVF の定義は、不整脈の臨床検査法や遺伝子解析技術の進歩とともに徐々に変化しており、画一的な線引きができないのが実情である。

### 早期再分極症候群

(early repolarization syndrome: ERS)

QRS-ST 接合部 (J 点) の上昇は健常人にもしばしばみられる良性の心電図変化であると考えられてきた。歴史的には Grant らが最初にこれを早期再分極 (early repolarization: ER) と呼んだとされる<sup>5)</sup>。J 点の上昇は低体温の際に見られる Osborn 波としてもよく知られている。Aizawa らは 1993 年、J 波を伴う IVF 症例を報告している<sup>6)</sup>。Haïssaguerre らは IVF 蘇生例 206 例を再検討したところ、31% に下方誘導または側方誘導に 0.1mV 以上の J 点の上昇が QRS 直後のノッチやスラーとして認められたことから<sup>7)</sup>、J 波は必ずしも予後良好なバリエーションではなく、部位や広がりによって予後不良の予測因子と推測されている。

ERS は、早期再分極パターンを伴った心室細動症例と定義されるが、いくつかの変異の報告はあるものの、現時点で原因遺伝子として確定したものはない。K<sub>ATP</sub> チャンネルの一つ Kir6.1 遺伝子 (KCNJ8) に変異 S422L が同定され、その変異チャンネルは K<sub>ATP</sub> チャンネルの機能を亢進させることが報告された<sup>8)</sup>。しか

表 ERS と Brugada 症候群の臨床的・遺伝学的特徴 (文献 12 より改変)

	ERS (Type I)	ERS (Type II)	ERS (Type III)	Brugada
解剖学的部位	左室前側壁	左室下壁	左室・右室	右室
J wave on ECG	I, V4-6	II, III, aVF	広範囲	V1-V3
薬効 に群 キニジン イソプロテノール	ST/J: 不変~+/- J正常化 J正常化	ST/J: 不変~+/- J正常化 J正常化	ST/J: 不変~+/- ? ?	ST/J: 上昇 J正常化 J正常化
性差	男>>女	男>>女	男>>女	男>>女
VF	稀(健康男性や運動選手に散見)	Yes	Yes (Electrical Storm)	Yes

し, Kir6.1 は心筋での発現量が低いサブユニットであり, 別の解析法では S422L の機能異常が追試できないことなどから, ERS の原因遺伝子としての妥当性に異論があった。最近, 乳幼児突然死症候群 (sudden infant death syndrome: SIDS) の遺伝子解析において, 機能低下を示す 2 つの KCNJ8 変異 (E332del, V346I) が同定された。これらの報告を考慮すると, KCNJ8 には IVF 関連遺伝子としての可能性が残されていると思われる<sup>9)</sup>。しかし, 前述の S422L は機能亢進であるのに対して, E332del, V346I は機能低下である。正反対の機能をもつ遺伝子変異を同一のレベルで議論し, IVF という一つの病態を理解するというのはきわめて困難である。また, KCNJ8 のノックアウトマウスは冠攣縮性狭心症のモデルで, ST 上昇と房室ブロックを伴って突然死することが知られている<sup>10)</sup>。しかしそれが VF による突然死かどうかは不明である。さらに, われわれも約 30 例の IVF で遺伝子解析したが KCNJ8 の変異は同定されなかったことを考慮すると, KCNJ8 変異はあったとしてもきわめてまれで, IVF の原因遺伝子であると断定するには議論の余地が多いと思われる。

一方, ERS と Brugada 症候群には臨床的に類似した点が少なくないが, 相違点も存在する。たとえば Brugada 症候群では, Na チャネル遮断薬は Brugada

型波形を増強または顕在化するが, ERS における効果は明らかではない。一方,  $\beta$  刺激薬やキニジンは両症候群に有効であり, また両症候群とも男性が多いことも類似した点である。また, Brugada 症候群の中で下側壁誘導に早期再分極波形が不整脈発作の予後が予測因子であることも両症候群の関連を示唆するものである<sup>11)</sup>。

Antzelevitch は最近, 「J 波症候群」という概念を提唱した<sup>12)</sup>。Brugada 症候群は右室の異常によって V<sub>1-3</sub> で J 波が明らかになるのに対して, ERS は左室の前側壁や下壁で起きる異常によって I, V<sub>4-6</sub>, II, III, aVF で J 波がみられる。しかし, これらはすべて共通したメカニズムを持つ「J 波症候群」として扱うべきと主張するものである (表)。さらに彼らは, Brugada 症候群と ERS を合併する家系に, Ca チャネルのサブユニット  $\alpha$  1C (CACNA1C),  $\beta$  2b (CACNB2b),  $\alpha$  2  $\delta$  (CACN2D1) の遺伝子異常を報告し, 両者にオーバーラップがあることも示唆している (図 1)<sup>13)</sup>。われわれも同様に, ERS 患者の遺伝子解析によって 3 例の SCN5A 変異を同定した (図 2)<sup>14)</sup>。これらはいずれも Na チャネルを無機能にする変異である。変異キャリアは, ピルジカインド負荷によって下壁の J 波が増強し VF が誘発されたが, いわゆる Brugada 型心電図パターンは示さなかった。これらの事実は,

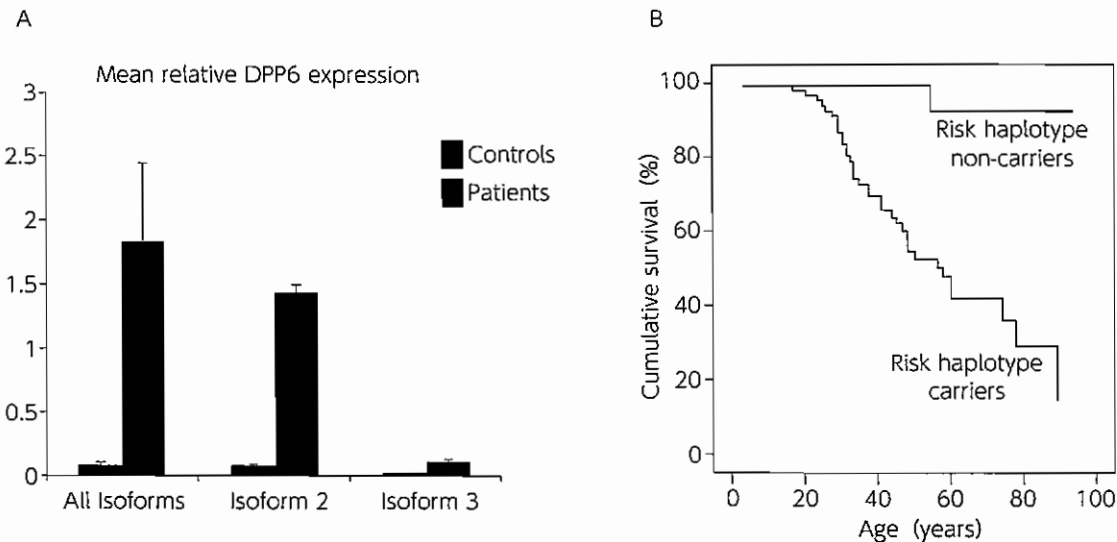


図3 IVF 家系に認められた DPP6 ハプロタイプの解析 (文献 15 より改変)

A: 心筋バイオプシーサンプルを用いて、3つの DPP6 アイソフォームの発現レベルを RT-PCR で定量した。DPP6 のハプロタイプを有する IVF 患者心筋において DPP6 の発現は大きく亢進していた。

B: DPP6 ハプロタイプのキャリアと非キャリアの生存曲線。キャリアの生存率は非キャリアに比べて明らかに低い。

このハプロタイプを持ち DPP6 の発現量が亢進している IVF 患者ではそのような心電図異常が見られない。したがって現時点では、実際に DPP6 の遺伝子異常が IVF 患者における致死性不整脈の基質となっているとは断言できない。

また、心筋梗塞患者 951 人を VF 群・非 VF 群に分け、ゲノムワイドで 230 万の SNP 遺伝子タイピングを行うことによって、VF の関連遺伝子座が同定された<sup>16)</sup>。この遺伝子座の近傍には Coxsackievirus-adenovirus receptor (CXADR) がある。CXADR はコネキシン 45 とともに房室伝導をコントロールするタンパクであることが知られている。しかし現時点では、IVF 症例に CXADR 変異が同定されたという報告はない。

このように現時点では、KCNJ8, DPP6, CXADR のいずれもまだ IVF の原因遺伝子として確立されたとはいえないが、今後、さらに次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析が導入されれば、IVF の原因

遺伝子の研究が急速に進む可能性があり、研究展開が注目される。

#### 参考文献

- 1) Viskin, S. et al. Idiopathic ventricular fibrillation. *Am Heart J.* 120, 1990, 661-71.
- 2) Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest With Apparently Normal Heart: Need for Definition and Standardized Clinical Evaluation. *Circulation.* 95, 1997, 265-72.
- 3) Haïssaguerre, M. et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 106, 2002, 962-7.
- 4) Noda, T. et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol.* 46, 2005, 1288-94.
- 5) Grant, RP. et al. Spatial vector electrocardiography. The clinical characteristics of S-T and T vectors. *Circulation.* 3, 1951, 182-97.
- 6) Y. Aizawa. et al. Idiopathic ventricular fibrillation and

- bradycardia-dependent intraventricular block. *Am heart J.* 1993, 126, 1473-4.
- 7) Haissaguerre, M. et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med.* 358, 2008, 2016-23.
  - 8) Medeiros-Domingo, A. et al. Gain-of-function mutation, S422L, in the KCNJ8-encoded cardiac KATP channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-Wave syndromes. *Heart Rhythm.* 7, 2010, 1466-71.
  - 9) Tester, DJ. et al. Loss-of-Function Mutations in the KCNJ8-Encoded Kir6.1 KATP Channel and Sudden Infant Death Syndrome/Clinical Perspective. *Circulation. Cardiovascular Genetics.* 4, 2011, 510-5.
  - 10) Miki, T. et al. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1. *Nat Med.* 8, 2002, 466-72.
  - 11) Kamakura, S. et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2, 2009, 495-503.
  - 12) Antzelevitch, C. et al. J wave syndromes. *Heart Rhythm.* 7, 2010, 549-58.
  - 13) Burashnikov, E. et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 7, 2010, 1872-82.
  - 14) Watanabe, H. et al. Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization. *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology.* 4, 2011, 874-81.
  - 15) Alders, M. et al. Haplotype-sharing analysis implicates chromosome 7q36 harboring DPP6 in familial idiopathic ventricular fibrillation. *Am J Hum Genet.* 84, 2009, 468-76.
  - 16) Bezzina, CR. et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet.* 42, 2010, 688-91.
  - 17) Takehara, N. et al. A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J Intern Med.* 255, 2004, 137-42.