

# 進行性心臓伝導障害

Progressive cardiac conduction defect



蒔田直昌

Naomasa MAKITA

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子生理学

◎進行性心臓伝導障害(PCCD)は、明らかな基礎心疾患の存在なしに、進行性の房室ブロック・脚ブロックという伝導異常の心電図所見を示し、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。心臓刺激伝導系の線維変性によるものと考えられている。現在までに知られている原因遺伝子として心筋Naチャンネル(*SCN5A*, *SCN1B*),  $\text{Ca}^{2+}$ 活性化非選択性カチオンチャンネル(*TRPM4*), コネキシン40(*GJA5*)などがあげられる。また、伝導障害を初発症状としたラミンA/C(*LMNA*)による心筋症があげられる。ラミン心筋症では40歳代になるまでは軽微な伝導障害しかないことが多いため、家族歴を聞かずに良性の伝導障害として処理してしまうと、その後急速に増悪する伝導障害や心不全・重症不整脈を見逃してしまうおそれがあり、注意を要する。さらに、副伝導路症候群や神経筋疾患の一部にも心臓伝導障害をきたすものがあり、伝導系の発生に関与するさまざまな転写因子も疾患遺伝子の候補としてあげられている。今後のゲノムワイドの遺伝子研究の進歩によって、伝導障害の疾患遺伝子・関連遺伝子の解明はさらに進んでいくと思われる。



心臓伝導障害, *SCN5A*, *SCN10A*, T-box転写因子, Naチャンネル, ギャップ結合, ラミンA/C

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、薬物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)。

## 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、①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、②筋小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ 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( $I_{\text{bNa}}$ ), L型・T型Ca電流( $I_{\text{CaL}}$ ,  $I_{\text{CaT}}$ ), 持続性内向き電流( $I_{\text{st}}$ ), 過分極

作動性電流( $I_{\text{f}}$ )などがある。心筋Naチャンネル(*SCN5A*)<sup>1)</sup>, ペースメーカーチャンネル(*HCN4*)<sup>2)</sup>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チャン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<sup>3)</sup>。

また、Caクロックは筋小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ 遊離をトリガーとして作動する。細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ の上昇はNa-Ca交換系を刺激し、 $\text{Ca}^{2+}$ 1分子を細胞外に放出すると交換に $\text{Na}^{+}$ 3分子を細胞内に流入するため、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(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、4型QT延長症候群(*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

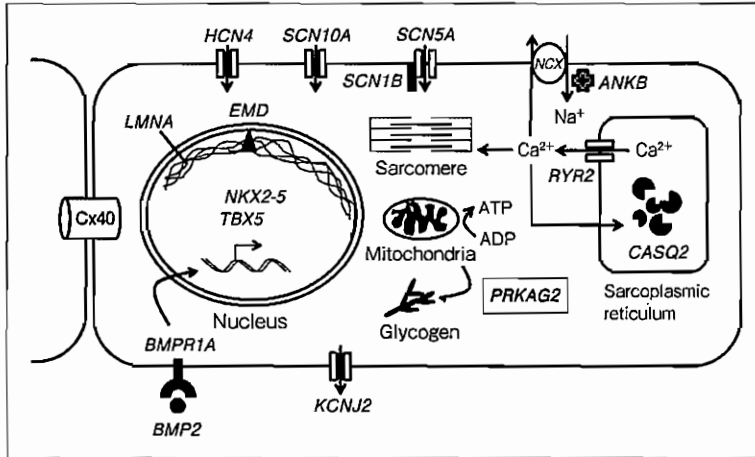


図 1 心臓刺激伝導系細胞<sup>27)</sup>  
心臓伝導障害の疾患遺伝子は太文字にしてある。

強くかかわる遺伝子で、これらの遺伝子異常は高率に洞機能不全を合併する。

## ● 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、房室ブロック、His 束下部ブロック、脚ブロックに区別される。伝導ブロックのなかで遺伝性が顕著なもののひとつに、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<sup>4,5)</sup>ともよばれ、進行性の房室ブロック・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 幅の延長を示す type I (PFHB1) と、房室結節に局限した伝導障害のため正常 QRS 幅の type II (PFHB2, NCBI データベース (以下, OMIM) 140400) 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<sup>6)</sup>。Type I はさらに type 1 A (PFHB1A, OMIM113900) と type 1B (PFHB1B, OMIM604559) に分類される。

### 2. 心筋 Na チャンネル

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 チャンネル  $\alpha$  サブユニット遺伝子 (*SCN5A*) の 2 つの変異を同定した (type 1 A, PFHB1A, OMIM113900)。*SCN5A* は 3 型 QT 延長症候群 (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*<sup>+/-</sup>ヘテロノックアウトマウスでも心筋の線維化が観察される。*scn5a*<sup>+/-</sup>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合せよって伝導障害が進行するものと考えられる<sup>7)</sup>。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。心筋 RNA の網羅的解析から、伝導障害の強い種は Na チャンネル  $\beta 4$  サブユニット (*SCN4B*) の発現量の低いことが判明した<sup>8)</sup>。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 合併・非合併例) において、Na チャンネル  $\beta 1$  サブユニット遺伝子 (*SCN1B*) の変異を同定した<sup>9)</sup>。この

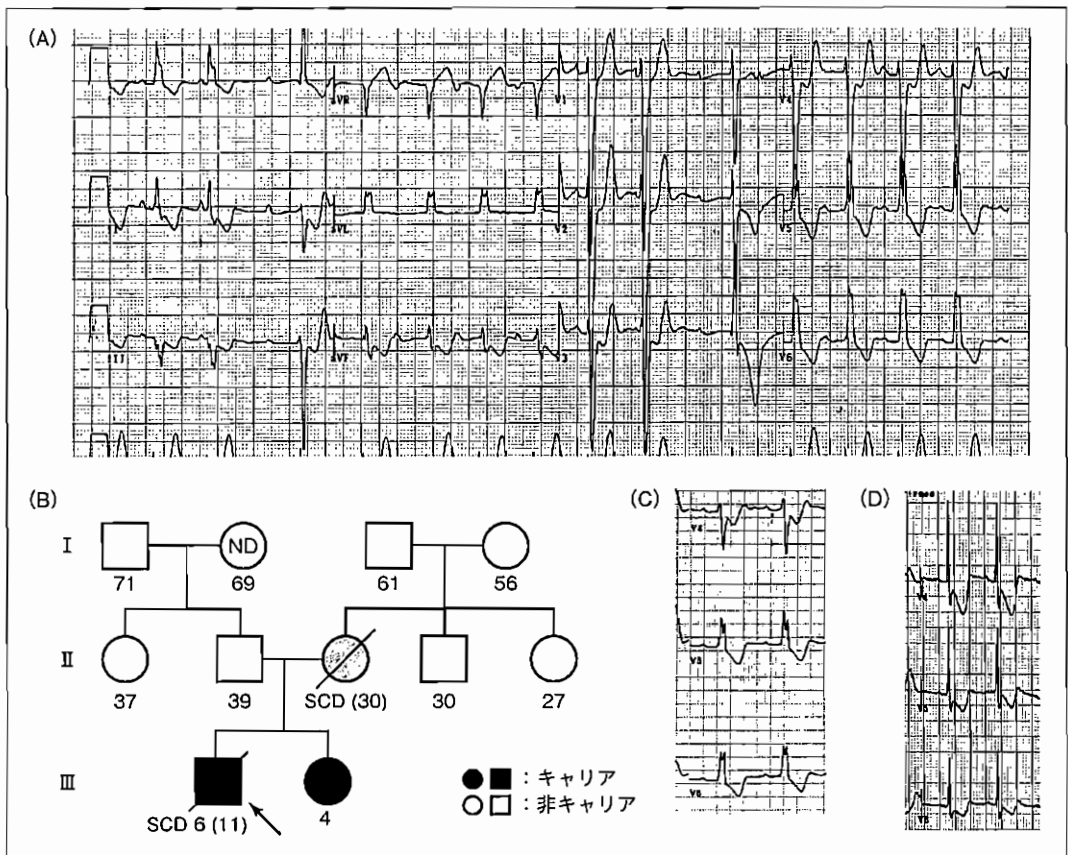


図2 わが国重症CCD家系に同定されたコネクシン40遺伝子(GJA5)変異を有する家系<sup>12)</sup>

A: 発端者(家系図Bの矢印)6歳のECG. 完全左脚ブロックとadvanced AVブロック.

B: 家系図. ND: 未検査, SCD: 心臓突然死, ( ): 死亡時年齢, 矢印: 発端者.

C: 母親(第2子分娩後突然死).

D: 妹. 母・妹ともに左脚ブロック.

ように心筋Naチャンネルの $\alpha$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 4$ 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。著者らはわが国のPCCDの実態調査と遺伝子解析の目的のために、厚労省難治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チャンネル以外の遺伝子

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<sup>2+</sup>活性化非選択性カチオンチャンネルTRPM4であることが

判明した(type 1B, PFHB1B, OMIM604559)<sup>10)</sup>。TRPM4は刺激伝導系、とくに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<sup>11)</sup>。

また、前述のわが国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結合(GJ), connexin40(Cx40)の遺伝子GJA5の変異を同定した(図2)<sup>12)</sup>。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1/40に低下していた(図3)。臨床的には左脚ブロックが若年から進行する稀有な家

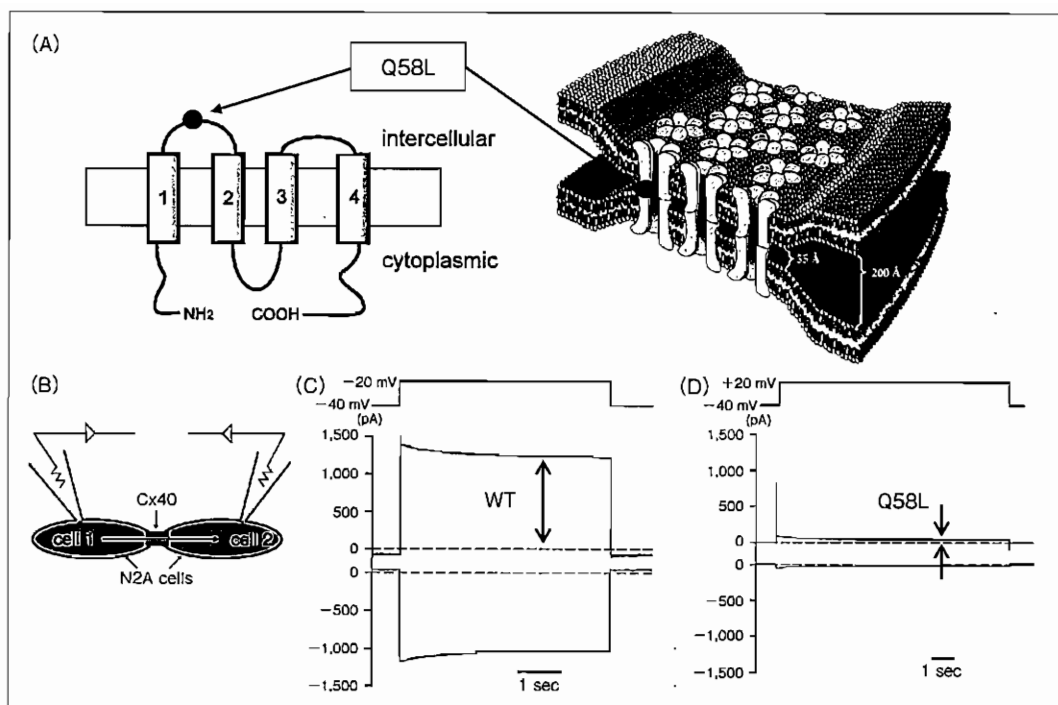


図 3 Cx40変異Q58Lの電気生理学的異常

- A: Cx40の推定二次構造。変異Q58LはCx40の細胞外ループに存在するが、コネクソン(コネキシンの六量体)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。
- B: 内在性ギャップ結合のない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。
- C: 正常(WT)全細胞電流記録。
- D: 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1/40に激減している。

系で、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。GAJ5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<sup>13)</sup>、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PCCD120家系の解析でもGAJ5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IK1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<sup>14)</sup>。

### 副伝導路症候群

WPW(Wolff-Parkinson-White)症候群は一般的には非家族性であるが、一部の家族性WPW家

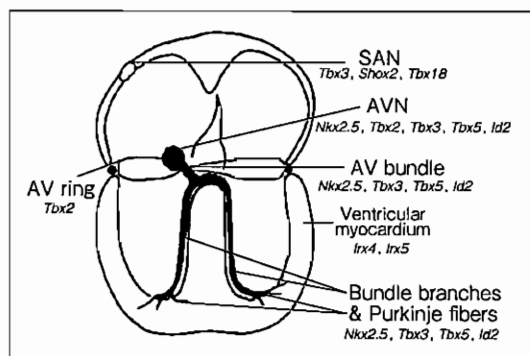


図 4 心臓刺激伝導系の発生に必要な転写因子<sup>28)</sup>  
刺激伝導系の細胞を部位特異的に発現させるために必要な転写因子がリストしてある。

系にAMP活性化キナーゼγ2サブユニット(PPKAG2)の変異が同定された<sup>15)</sup>。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

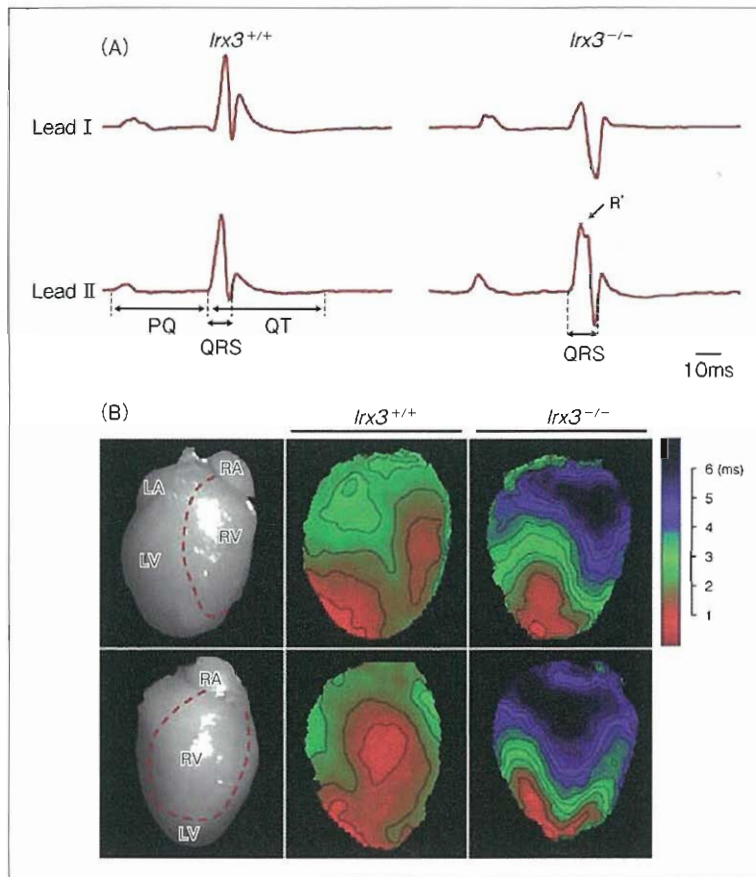


図 5 *Irx3*ノックアウトマウスの心電図(A)と心臓伝導の光学マッピング(B)<sup>18)</sup>  
 A : 健康マウス(*Irx3*<sup>+/+</sup>)に比べて、ノックアウトマウス(*Irx3*<sup>-/-</sup>)ではQRS時間の延長とR波のノッチ(R')を認める。  
 B : 光学マッピング。赤がもっとも早く脱分極する部位で、心尖部から心基部に脱分極波が伝導している。*Irx3*<sup>-/-</sup>の心臓は重篤な伝導遅延を認める。

積したものである。また、WPWの別の原因遺伝子として、bone morphogenic protein-2(Bmp2)遺伝子の微小欠損も報告されている。

### ● 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、その過程でもっとも大きな役割を果たしているのがT-boxとホメオボックス因子を代表とするさまざまな転写因子である(図4)。重症な四肢と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<sup>16)</sup>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・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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>(図5)。なお、ヒトではまだ*Irx3*遺伝子変異の報告はない。

### ● 神経筋疾患に合併した心臓伝導障害(表1)

#### 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線維状核膜蛋白質で、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

表 1 心臓伝導障害の遺伝子基盤<sup>27)</sup>

遺伝子	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>	Navβ1	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 <sub>p</sub> )の低下
<i>SCN4B</i>	Navβ4	—	—	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
Ca <sup>2+</sup> 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 プラーク形成障害, 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	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 morphogenic protein 2		WPW	線維輪發育異常
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

SSS: 洞不全症候群, PCCD: 進行性心臓伝導障害, AVB: 房室ブロック, AS: 心房停止, BBB: 脚ブロック, SND: 洞機能不全, CPVT: カテコラミン感受性多形性心室頻拍.

A/C 遺伝子 (*LMNA*)<sup>19)</sup>, 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・房室ブロックなどの心臓の異常を呈することが多い<sup>20)</sup>. 前述のわが国 PCCD47 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房室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. 房室ブロックはかなら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 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.

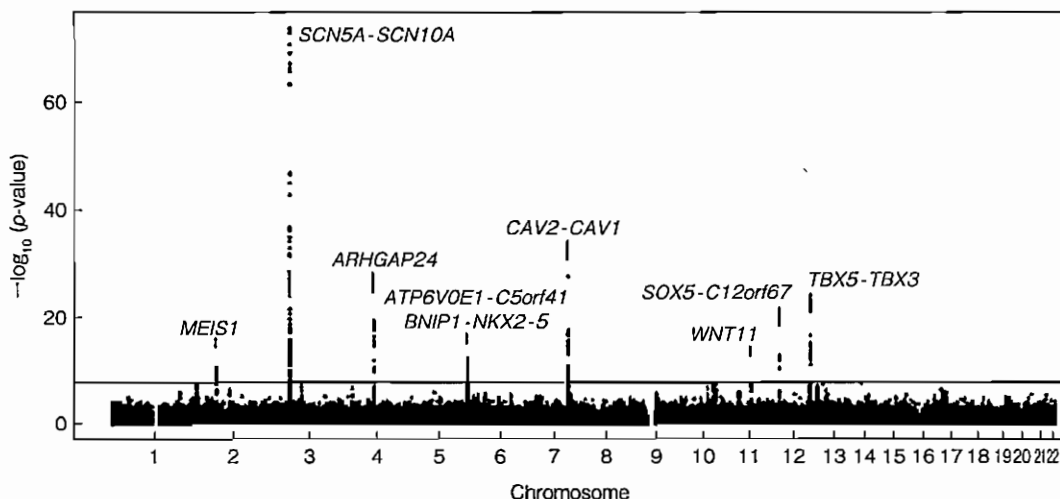


図 6 心電図PR時間に関するゲノムワイド関連解析(GWAS)<sup>23)</sup>

GWASに用いられたSNPの染色体上の部位(横軸)とp値(縦軸, 一對数表示)を示すマンハッタンプロット。閾値 $5 \times 10^{-8}$ 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の近傍はもっとも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。

## 2. 筋緊張性ミオトニア

筋緊張性ミオトニア type 1(DM1; Steinert 病)は成人でもっと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, 房室ブロック, 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myotonic dystrophy protein kinase(DMPK)遺伝子の3'非翻訳領域に存在する, 3塩基(CTG)の長い繰返し配列である。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, 完全房室ブロック, 突然死と伝導障害が増悪した。誘導をやめると2度房室ブロック以前の異常は可逆的に戻ったが, 2度以上の伝導障害は元に戻らなかった<sup>21)</sup>。

## 3. Kearns-Sayre症候群

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

## ● 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ひとつは, ゲノムワイド関連解析(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(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を探索する研究があいついで発表された<sup>22-25)</sup>。心拍数をコントロールするvariantとして $\alpha$ 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チャンネル(SCN10A), カベオリン1(CAV1)などの4つの遺伝子座と, QRS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<sup>24)</sup>。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6)<sup>23)</sup>とSCN10Aが同定された<sup>25)</sup>。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*<sup>-/-</sup>ノックアウトマウスは伝導

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*<sup>-/-</sup>マウスのPR時間が逆に短縮していることを示した。*SCN10A*のSNP 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している。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チャンネルの転写調節が関与している可能性が示された<sup>26)</sup>。今後のさらになる研究推進に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, D. W. et al.: *J. Clin. Invest.*, **112**: 1019-1028, 2003.
- 2) Schulze-Bahr, E. et al.: *J. Clin. Invest.*, **111**: 1537-1545, 2003.
- 3) Seul, K. H. et al.: *Genomics*, **46**: 120-126, 1997.
- 4) Lenegre, J.: *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **6**: 409-444, 1964.
- 5) Lev, M. et al.: *Circulation*, **42**: 409-425, 1970.
- 6) Brink, P. A. et al.: *Circulation*, **91**: 1633-1640, 1995.
- 7) Royer, A. et al.: *Circulation*, **111**: 1738-1746, 2005.
- 8) Remme, C. A. et al.: *Circ. Res.*, **104**: 1283-1292, 2009.
- 9) Watanabe, H. et al.: *J. Clin. Invest.*, **118**: 2260-2268, 2008.
- 10) Kruse, M. et al.: *J. Clin. Invest.*, **119**: 2737-2744, 2009.
- 11) Liu, H. et al.: *PLoS ONE*, **8**: e54131, 2013.
- 12) Makita, N. et al.: *Circ. Arrhythm Electrophysiol.*, **5**: 163-172, 2012.
- 13) Gollob, M. H. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **354**: 2677-2688, 2006.
- 14) Bellefroid, E. J. et al.: *EMBO J.*, **17**: 191-203, 1998.
- 15) Gollob, M. H. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **344**: 1823-1831, 2001.
- 16) Holm, H. et al.: *Nat. Genet.*, **43**: 316-320, 2011.
- 17) Schott, J. J. et al.: *Science*, **281**: 108-111, 1998.
- 18) Zhang, S. S. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **108**: 13576-13581, 2011.
- 19) Bonne, G. et al.: *Nat. Genet.*, **21**: 285-288, 1991.
- 20) Fatkin, D. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **341**: 1715-1724, 1999.
- 21) van den Berg, M. P. et al.: *Heart Rhythm*, **8**: 1033-1035, 2011.
- 22) Smith, J. G. et al.: *Heart Rhythm*, **6**: 634-641, 2009.
- 23) Pfeufer, A. et al.: *Nat. Genet.*, **42**: 153-159, 2010.
- 24) Holm, H. et al.: *Nat. Genet.*, **42**: 117-122, 2010.
- 25) Chambers, J. C. et al.: *Nat. Genet.*, **42**: 149-152, 2010.
- 26) van den Boogaard, M. et al.: *J. Clin. Invest.*, **122**: 2519-2530, 2012.
- 27) Park, D. S. and Fishman, G. I.: *Circulation*, **123**: 904-915, 2011.
- 28) Hatcher, C. J. and Basson, C. T.: *Circ. Res.*, **105**: 620-630, 2009.

\* \* \*