

4

遺伝子とチャネルからみた先天性QT延長症候群

QT延長症候群(long QT syndrome: LQTS)は、心室筋の活動電位持続時間(action potential duration: APD) [すなわち心電図QT時間]が延長し、早期後脱分極によってtorsades de pointes (TdP)などの多形性心室頻拍が発生し、失神や突然死をきたす遺伝性不整脈である。先天性LQTSは、常染色体優性遺伝で聾啞を伴わないRomano-Ward症候群と、常染色体劣性遺伝で聾啞を伴うJervell and Lange-Nielsen症候群に分類される。最近の分子遺伝学の進歩によって、LQTSは心筋イオンチャネル遺伝子やその調節蛋白に関連する遺伝子異常が原因であることが判明した。先天性LQTSの病態は、心筋細胞の外向き電流の減少または内向き電流の増加による、心室筋活動電位の再分極遅延であるといえることができる。

A 遺伝子診断

先天性LQTSには現在13個の原因遺伝子(LQT1~LQT13)が報告されている(表1)¹⁾。5~10%の症例は孤発例だが、LQT1(30~35%)・LQT2(25~30%)・LQT3(5~10%)が全体の約75%を占める²⁾。LQT1の原因遺伝子は、遅延整流K⁺電流(I_K)の活性化の遅い成分(I_{Ks})の α サブユニットKCNQ1で、LQT2の原因遺伝子は、I_Kの速い成分(I_{Kr})の α サブユニットKCNH2である。KCNQ1もKCNH2も4量体構造でチャネル α サブユニットを構成する。LQT1、LQT2の変異チャネルは、正常サブユニットとヘテロ4量体を形成すると機能を相乗的に抑制する(dominant negative suppression)ため、ヘテロ個体にも心電図異常が現われる(常染色体優性遺伝)。LQT3の原因遺伝子は、心筋Na⁺チャネル α サブユニットSCN5Aで、変異チャネルの持つ不活性化障害によって微量のNa⁺が再分極相にまで流入するため(gain-of-function)、QT時間が延長する。

LQT4の原因遺伝子は細胞膜アダプター蛋白アンキリンB(ankyrin B)で、Na⁺-Ca²⁺交換担体やNa⁺ポンプをはじめとするトランスポーターやイオンチャネルの機能維持と細胞内Ca²⁺調節を担う³⁾。LQT5、LQT6の原因遺伝子KCNE1・KCNE2は、それぞれI_{Ks}・I_{Kr}の β サブユニットである。LQT7は周期性四肢麻痺と骨格異常にQT延長を伴うAndersen-Tawil症候群で、その原因遺伝子KCNJ2は、静息膜電位を形成する内向き整流K⁺電流(I_{K1})をコードする⁴⁾。QT延長に合指症・自閉症を伴うTimothy症候群にはCa²⁺チャネル α_1c サブユニット(CACNA1C, LQT8)の変異が同定された。最近、先天性LQTSの新たな遺伝子として、カベオリン-3(cavelolin-3[CAV3, LQT9])、Na⁺チャネル β_4 サブユニット(SCN4B, LQT10)、プロテインキナーゼAアンカー蛋白9(A-kinase anchoring protein 9[AKAP9, LQT11])、 α_1 -シントロフィン(α_1 -syntrophin[SNTA1, LQT12])、アセチルコリン感受性K⁺電流(I_{K,ACH})をコードするKir3.4(KCNJ5, LQT13)が明らかになった。一方、Jervell and Lange-Nielsen症候群の原因遺伝子は、LQT1、LQT5と同じKCNQ1、KCNE1であるが、変異チャネルがdominant negative suppressionを示さないため、ヘテロ個体はQT延長を示さず、ホモ個体がはじめて心電図異常を呈する(常染色体劣性遺伝)。

LQTSの原因遺伝子として心筋イオンチャネル関連分子の裾野は、今後もさらに広がっていくと思われる。しかし、先天性LQTSの臨床像はチャネル遺伝子変異の部位と機能異常で一義的に決定されるのではなく、自律神経トーンを含めた修飾因子や環境因子などの外的要因による影響を強く受ける。これらの因子と遺伝子異常との相互作用や臨床像との関連をさらに明らかにすることが求められる。

表1 先天性QT延長症候群 (LQTS)

サブタイプ	遺伝子	蛋白	遺伝子座	障害される電流	電流の効果	頻度	OMIM ¹⁾
Romano-Ward 症候群 (常染色体優性遺伝)							
LQT1	KCNQ1	Kv7.1	11p15.5	遅延整流 K ⁺ 電流 (I _{Ks})	↓	30~35%	192500
LQT2	KCNH2	Kv11.1	7q35-36	遅延整流 K ⁺ 電流 (I _{Kr})	↓	25~30%	613688
LQT3	SCN5A	Nav1.5	3p21	Na (I _{Na})	↑	5~10%	603830
LQT4	ANK2	Ankyrin-B	4q25-27	複数		希	600919
LQT5	KCNE1	MinK	21q22.12	遅延整流 K ⁺ 電流 (I _{Ks})	↓	希	613695
LQT6	KCNE2	MiRP1	21q22.12	遅延整流 K ⁺ 電流 (I _{Kr})	↓	希	613693
LQT7 ²⁾	KCNJ2	Kir2.1	17q23.1-24.2	内向き整流 K ⁺ 電流 (I _{K1})	↓	希	170390
LQT8 ³⁾	CACNA1C	Cav2.1	12p13.3	L型 Ca ²⁺ チャネル電流 (I _{CaL})	↑	希	601005
LQT9	CAV3	Caveolin-3	3p25	Na (I _{Na})	↑	希	611818
LQT10	SCN4B	Navβ4	11q23	Na (I _{Na})	↑	希	611819
LQT11	AKAP9	AKAP9	7q21-q22	遅延整流 K ⁺ 電流 (I _{Ks})	↓	希	611820
LQT12	SNTA1	syntrophin, α1	20q11.2	Na (I _{Na})	↑	希	612955
LQT13	KCNJ5	Kir3.4	11q24.3	内向き整流 K ⁺ 電流 (I _{K,ACh})	↓	希	613485
Jervell and Lange-Nielsen 症候群 (常染色体劣性遺伝)							
JLN1	KCNQ1	Kv7.1	11p15.5	遅延整流 K ⁺ 電流 (I _{Ks})	↓	希	220400
JLN2	KCNE1	MinK	21q22.12	遅延整流 K ⁺ 電流 (I _{Ks})	↓	希	612347

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man

(文献1より引用)

B 遺伝型と表現型の関連

LQTSの臨床像は遺伝型によってかなり異なることが次第に明らかになってきた。とくに心電図のT波の形状⁵⁾や心イベントの誘因⁶⁾には遺伝型特異的な特徴がある。また、遺伝子変異の部位にも臨床像や予後との関連がある。たとえばLQT2の心イベントの発生率は、チャネル孔領域の変異を持つ群のほうがその他の領域の変異よりも高い⁷⁾。LQT1では膜ドメインの変異例のほうがC末端変異よりも不整脈事故が多く、交感神経活動に鋭敏に反応する⁸⁾。またLQTSでは、遺伝子異常を有しながら診断基準を満たさない非浸透患者が少なくない。LQTS家系内の非浸透患者を早期に同定し、突然死

の予防治療を検討することは重要で、そのためにも遺伝子診断は不可欠である。このように、LQTSでは遺伝子情報が患者の治療や生活指導に還元されており、遺伝子検査は保険償還されている。

C オーバーラップ症候群

LQT3とBrugada症候群は、心筋Na⁺チャネルSCN5Aという共通の原因遺伝子を有するアレル疾患の致死性不整脈であるが⁹⁾、それぞれの変異Na⁺チャネルはgain-of-function, loss-of-functionと一見相反する特性を持つ。しかし、LQT3の家系の中にはBrugada様の心電図異常を合併するものや、I群抗不整脈薬投与によって二次的にBrugada型

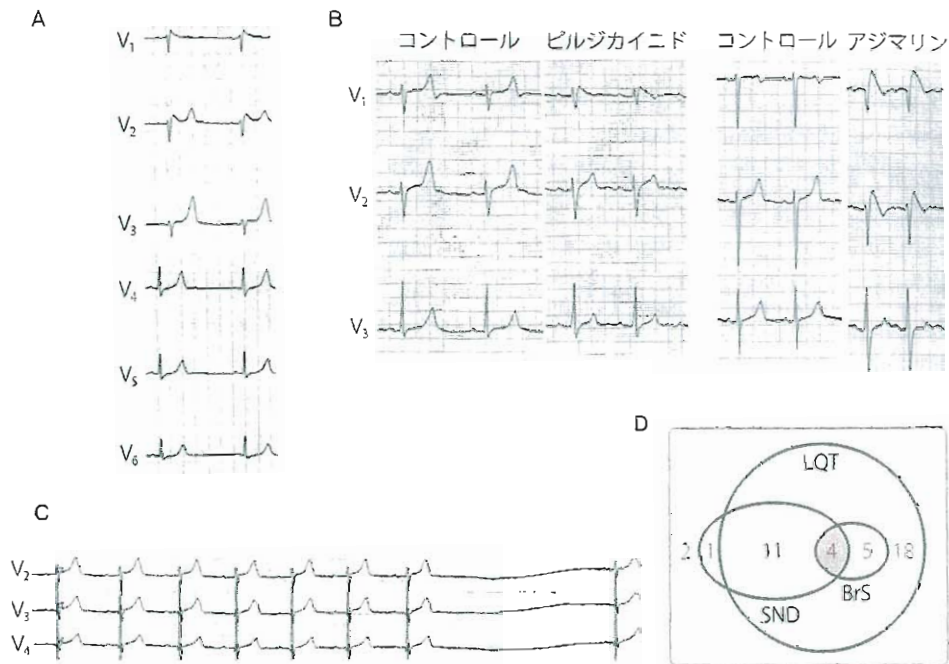


図1 E1784K キャリアの心電図

A: QT 延長と saddle-back 型 ST 上昇を認めた症例。

B: ビルジカインド(左)、アジマリリン(右) 負荷前後の右側胸部誘導心電図。

C: 3.9 sec の洞停止を認めた洞不全の症例。

D: 41 例のキャリアのうち 38 例(93%)は QT 延長(LQT)を、9 例(22%)は Brugada 症候群(BrS)を、16 例(39%)が洞不全(SND)を合併していた。4 例は 3 つの臨床像を合併していた。

心電図を呈するキャリアがあり、LQT3 と Brugada 症候群にはオーバーラップがあると認識されている。LQT3 の多人種 44 家系を調査したところ、E1784K という変異が発端者全体の 34% と人種・性を越えて最多で、しかも高率に Brugada 症候群 (22%) や洞不全症候群 (39%) を合併していた (図 1)¹⁰⁾。SCN5A 変異は進行性伝導障害や拡張型心筋症を合併することもあり、SCN5A を病因とする Na チャネル病は多彩な臨床症状を持つオーバーラップ症候群を形成している。

D 後天性 QT 延長症候群

通常は正常 QT の心電図を示すが、電解質異常、徐脈、薬物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。先天性 LQTS が比較的まれであるのに対して、後天性

LQTS は一般日常診療で遭遇する機会が多い。QT を延長させる薬物の多くは直接的・間接的に I_{Kr} を抑制し、APD を延長させる。詳細は第 13 章「6. 二次性 QT 延長症候群」を参照されたい。

先天性 LQTS の家族を調べると、遺伝子異常を有しながら安静時の QT 時間が正常または境界域の症例がかなりの割合で存在する。このような無症候性変異キャリアは、普段は正常心電図を示していても、低カリウム血症、徐脈、QT 延長薬剤などのトリガーによって QT 延長が顕性化し、TdP が発生することがある。後天性 LQTS の少なくとも一部にはこのような無症候性変異キャリアが関与している。不完全浸透の詳細な分子メカニズムは完全には解明されていないが、機能異常が軽微の場合は再分極予備能と呼ばれる代償機構によって不顕性化されるが、この再分極予備能に個人差があり、薬剤感受性の個人差や不完全浸透を既定していると推測される¹¹⁾。さらに、薬物のターゲット分子であるイオンチャネル選

伝子の個人差も二次性 QT 延長症候群の原因と考えられている¹¹⁻¹⁶⁾。実際、シサプリドによって発症した後天性 LQTS 症例に、重篤な Na⁺チャネル機能異常を有する SCN5A 変異が同定された¹¹⁾。この患者は、再分極予備能によって再分極異常が代償されていたためシサプリド投与前の QT 時間は正常だったが、シサプリド投与によって I_{Kr} がブロックされ、代償機構が破綻し、QT が延長したと推測される。

二次性 LQTS のもう 1 つの機序として挙げられるのは、薬物のターゲット分子であるイオンチャネル遺伝子の個人差である。LQTS 遺伝子の多型の中には、機能異常が軽微で通常は顕性化しないが、何らかのトリガーを受けたときにはじめて顕性化するものが報告されている。KCNQ1 変異 R555C は、機能異常が軽微で、キャリアの QT 延長の程度と有症候性イベントはその他の変異に比べて少なく、その多くは薬剤投与後に QT 延長が顕性化した。このことから R555C は軽症 (form fruste) LQTS ないし薬剤誘発性 LQTS の原因であるとされた¹²⁾。同様に、KCNE2 の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) T8A¹³⁾、KCNQ1 の SNP G643S¹⁴⁾、KCNH2 の SNP K897T¹⁵⁾、KCNE1 の SNP D85N¹⁶⁾ は LQT の病態に影響を及ぼす不整脈感受性 SNP である。

E 多因子遺伝子疾患としての QT 延長症候群

先天性 LQTS や QT 短縮症候群 (short QT syndrome: SQTS) のような遺伝子変異は、頻度はまれであるが、心筋再分極を極端に延長・短縮する不整脈基質の遺伝的な「決定因子」である。一方、心電図 QT 時間のばらつきは正常人にも観察されるものであり、心拍数、年齢、性、電解質、薬物などのさまざまな「修飾因子」によって影響を受けるように、多因子遺伝子疾患としての側面も持つ¹⁷⁾。再分極の感受性因子を明らかにする 1 つの方法論は、LQTS や SQTS の原因遺伝子に存在する遺伝子多型を患者群と対照群で比較する集団関連研究 (population based association study) である。健常者 689 名 (KORA study) のゲノムを用いて、4 つの LQTS 原因遺伝子 (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2) 上の

174 個の SNP と補正 QT 時間との関連を解析し、QT を平均 1.7 msec 延長する KCNQ1 の SNP (rs757092)¹⁸⁾、QT を 1.9 msec 短縮する KCNH2 の SNP (K897T)¹⁹⁾ と 1.5 msec 延長する KCNH2 の SNP (rs3815459) が同定された。この 3 つの SNP は単独では QT 時間に与える影響は小さいが、それらが組み合わさることによって相加的に効果が増強する。また、心筋再分極はイオンチャネル遺伝子多型に影響される複雑な遺伝的素因であるということができる。

多遺伝子疾患の原因遺伝子を同定するより強力な方法の 1 つは、一塊となって遺伝される SNP の集団「ハプロタイプ」を網羅的にスクリーニングする、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) という手法である。この解析方法によって最近、心筋再分極を修飾する遺伝的素因として NOS1AP が同定された。NOS1AP は、神経組織に強く発現する NOS1 (neuronal nitric oxide synthase: nNOS) の修飾蛋白 CAPON の遺伝子である。心臓におけるその機能は十分に解明されていないが、NOS1 は筋小胞体に発現しており、Ca 遊離を介して心筋の再分極過程に影響を与える可能性がある。今後、GWAS のさらなる推進によって、心筋再分極を規定する定量的形質遺伝子座 (quantitative trait locus: QTL) が解明されると期待される。

文献

- 1) Tester DJ, Ackerman MJ: Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies channelopathies in clinical practice. *Circulation* 123: 1021-1037. 2011
- 2) Kass RS et al: Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 112: 810-815. 2003
- 3) Mohler PJ et al: Nav1.5 E1053K mutation causing Brugada syndrome blocks binding to ankyrin-G and expression of Nav1.5 on the surface of cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 17533-17538. 2004
- 4) Plaster NM et al: Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 105: 511-519. 2001
- 5) Moss AJ et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 92: 2929-2934. 1995
- 6) Schwartz PJ et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103: 89-95. 2001

- 7) Moss AJ et al: Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation* 105: 794-799, 2002
- 8) Shimizu W et al: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 44: 117-125, 2004
- 9) Priori SG et al: The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: The role of flecainide challenge. *Circulation* 102: 945-947, 2000
- 10) Makita N et al: The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest* 118: 2219-2229, 2008
- 11) Makita N et al: Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 106: 1269-1274, 2002
- 12) Donger C et al: KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 96: 2778-2781, 1997
- 13) Sesti F et al: A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10613-10618, 2000
- 14) Kubota T et al: Evidence for a single nucleotide polymorphism in the KCNQ1 potassium channel that underlies susceptibility to life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 1223-1229, 2001
- 15) Crotti L et al: KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long-QT syndrome. *Circulation* 112: 1251-1258, 2005
- 16) Kääh S et al: A Large Candidate Gene Survey Identifies the KCNE1 D85N Polymorphism as a Possible Modulator of Drug-Induced Torsades de Pointes. *Circ Cardiovasc Genet* 5: 91-99, 2012
- 17) Risch NJ: Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 405: 847-856, 2000
- 18) Pfeufer A et al: Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population: results from the KORA study. *Circ Res* 96: 693-701, 2005
- 19) Bezzina CR et al: A common polymorphism in KCNH2 (HERG) hastens cardiac repolarization. *Cardiovasc Res* 59: 27-36, 2003

不整脈学

2012年9月25日 発行

編集者 井上 博, 村川裕二

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

© Nankodo Co., Ltd. 2012

定価はカバーに表示してあります。

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan

ISBN978-4-524-26936-5

本書の無断複写を禁じます。

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。