

Daniel Toshio Harrell 論文内容の要旨

主 論 文

Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome

QT 短縮症候群における遺伝子型・表現型の連関

Daniel Toshio Harrell、芦原貴司、石川泰輔、富永伊知子、Andrea Mazzanti、
高橋 一浩、萩ノ沢泰司、安部治彦、前村浩二、住友直方、鵜野起久也、
鷹野誠、Silvia G. Priori、蒔田直昌

International Journal of Cardiology • 190 卷 393-402 2015 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程医療科学専攻
(主任指導教員：蒔田直昌教授)

緒 言

QT 短縮症候群(SQTS)は心電図 QT 時間の短縮を特徴とし、心房細動・心室細動・突然死をもたらす稀な遺伝性不整脈である。SQTS の疾患遺伝子として現在 6 つの心筋イオンチャンネルが同定されている。QT 延長症候群では遺伝型と表現型に強い関連があることが知られ、遺伝子情報が治療法の選択や予後予測に利用されている。一方、SQTS 症例は極めてまれで、遺伝子型による臨床像の違いは報告されていない。

対象と方法

日本人 SQTS 発端者 5 名について、遺伝子解析に関するインフォームドコンセントを取得後、*KCNQ1*、*KCNH2*、*KCNJ2* の全エクソンをサンガー法でシークエンスした。機能未解析の遺伝子変異については、変異チャンネルの cDNA を COS-7 細胞に発現させ、電気生理学的特性をホールセルパッチクランプ法で解析した。またコンピュータシミュレーションで不整脈を再現した。さらに遺伝子型特異的な臨床像を見いだすために、本研究の患者 6 名に加えて、過去の文献から SQTS 患者 59 名を抽出し、計 65 名の年齢、性別、心電図上 QT 時間および臨床経過（心房細動、突然の心臓死/心停止、動悸/失神、および徐脈性不整脈）を遺伝子型で比較した。

結果・考察

日本人 SQTs 発端者 5 人の遺伝子解析で、*KCNH2* 変異 2 つと *KCNQ1* 変異 1 つを同定した。家系 1: *KCNQ1*-V141M。発端者は 10 歳少女で QT 短縮($QT_c=280$ ms)が見られ、胎児期から洞不全症候群と診断されている。本変異は I_{Ks} 電流を増強し活動電位持続時間を短縮する機能獲得変異であることが報告されている。発端者の父は 3 歳から心房細動を呈し、先天性心房細動が疑われていたが、変異キャリアにも関わらず QT_c 時間は正常($QT_c=375$ ms)だった。家系 2: *KCNH2*-T618I。発端者は 39 歳女性で QT 短縮($QT_c=322$ ms)を示し、心室細動の既往がある。父と兄が突然死している。本変異は I_{Kr} 電流を増強し活動電位持続時間を短縮する機能獲得変異であることが報告されている。家系 3: *KCNH2*-I560T。発端者は 64 歳男性で、QT 短縮($QT_c=319$ ms)と発作性心房細動を示し、父と兄が突然死している。本研究で遺伝子変異を同定した SQTs 患者総数は、家族も入れると、*KCNH2* 変異 4 人、*KCNQ1* 変異 2 人だった。

次に、機能解析が行われていない *KCNH2*-I560T の cDNA プラスミドを作成し、トランスフェクションし、24 時間後に K 電流を測定した。 I_{Kr} 電流密度は、正常 *KCNH2* に比べ 2.5 倍増加し、不活性化の電位依存性は +14 mV の大幅な脱分極シフトを示した。活性化の電位依存性は変わらなかった。これらのチャネル特性は、 I_{Kr} を増加させる機能獲得型で、活動電位持続時間を短縮すると考えられる。次にヒト心室筋細胞コンピュータシミュレーションモデルにこれらのチャネル特性を組み込んでシミュレーションをしたところ、QT 短縮と活動電位持続時間短縮が再現された。期外収縮モデルでは心室細動の発生を再現することができた。

遺伝子型に特異的な SQTs の臨床像を見いだすため、65 人の変異陽性患者の臨床像を比較した。初診時年齢は、*KCNH2* 陽性患者が有意に高かった (*KCNH2*: 35 ± 19 歳; *KCNQ1*: 17 ± 25 歳; その他の遺伝子: 19 ± 15 歳; $p=0.011$)。また、*KCNQ1* 陽性患者では徐脈性不整脈 (*KCNQ1*: 6/8; *KCNQ1* 以外: 5/57; $p<0.001$)と心房細動(*KCNQ1*: 5/8; *KCNQ1* 以外: 12/57; $p=0.012$)の有病率が有意に高かった。一方、SQTs は浸透率が極めて高いとの報告が多いが、今回解析した 16 家系の変異キャリア 51 人では浸透率 82% と、これまでの認識よりも低いことが明らかとなった。しかし、この QT 短縮を認めなかったキャリア 9 例中 3 例は心房細動を示したことから、SQTs 変異キャリアの中には、症例 1 の父のように、QT 短縮以外の心電図異常を示す例があると推測された。

結 論

KCNH2 および *KCNQ1* の変異を有する SQTs 患者は、遺伝子特異的な臨床像を示す。

(1,740 字)

~~—(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。—~~