

心筋Na⁺チャネル遺伝子変異は無症候性Brugada症候群 における突然死リスクの予測因子となりうるか

学位論文内容の要旨

背景 基礎疾患の合併なしに心室細動 (Ventricular fibrillation: VF) をきたす特発性心室細動のうち、心電図 V₁₋₃ の ST 上昇を特徴とする一群は Brugada 症候群と呼ばれ最近注目されている。Brugada 症候群患者の一部には心筋 Na⁺チャネル α サブユニット (SCN5A) の遺伝子変異が報告されており、「心筋 Na⁺チャネル病」という疾患概念の一つと考えられている。その変異チャネルの多くは電流の低下をきたす機能異常 (loss-of-function) を示す。

Brugada 様心電図はこのような致死性不整脈の原因となる Brugada 症候群だけに見られるのではなく、健常者の約 0.1 - 0.7% にもみられることが知られている (無症候性 Brugada 症候群)。無症候性 Brugada 症候群は一般に予後は良好と考えられているが、必ずしも良好ではないとする報告もある。確かに無症候性 Brugada 症候群のなかには、症例数は多くはないものの、経過観察中に突然死する症例があり、予後不良の一群があることは事実である。

また有症候性 Brugada 症候群の治療法は、植え込み型除細動器 (Implantable cardioverter defibrillator: ICD) の植え込みである。しかし無症候性 Brugada 症候群には、病的意義に関しても突然死予防方法にも関しても統一した見解がなく、リスクを階層化するための非侵襲的で効率的な方法論の確立が望まれている。現在電気生理学的検査におけるプログラム電気刺激 (Programmed Electrical Stimulation: PES) は不整脈の重症度判定や、治療法を決定するための非常に有効な不整脈診断法であるが、PES による致死性不整脈の誘発性が無症候性 Brugada 症候群の予後を推定しうるか否かについては一定した見解がない。Brugada らは致死性不整脈の誘発性が予後不良の予測因子となると報告しているが、逆に Priori らはその有用性に疑問を投げかけている。

対象と方法 我々は、無症候性 Brugada 症候群の少なくとも一部には不顕性の SCN5A 変異を有するものがあり、その変異の存在は突然死のリスクの予測因子となりえると推測し、無症候性 Brugada 症候群患者の遺伝子スクリーニングを PCR-SSCP 法およびシークエンシングにて施行した。無症候性 Brugada 症候群 40 例中 1 例に心筋 Na⁺チャネル遺伝子 SCN5A の

新しい変異（2つのミスセンス変異（K1527R + A1569P: KR/AP））を認めた。この症例は失神等の症状および家族歴はないものの右心室流出路二連発プログラム電気刺激で致死性不整脈が誘発され、Na⁺チャネル遮断薬負荷試験も陽性であった。この変異 Na⁺チャネルの機能を、tsA-201細胞を用いた一過性トランスフェクションの後パッチクランプ法で解析すると、不活性化の膜電位依存性が過分極方向へ偏移し、また遅い不活性化（Intermediate inactivation: I_M）が亢進していた。結果、これまで報告されてきた有症候性 Brugada 症候群の機能異常（loss-of-function）と同等の機能異常を有することが判明した。

結語 無症候性 Brugada 症候群の少なくとも一部には、有症候性 Brugada 症候群と同様の Na⁺チャネル機能異常を潜在的に有する症例がある。SCN5A 遺伝子スクリーニングおよびその機能解析は、無症候性 Brugada 症候群における非侵襲的なリスクの予測因子として役立つ可能性があり、loss-of-function をしめす SCN5A 遺伝子変異の存在は、予防的な植え込み型除細動器植え込みの判断基準の1つになる可能性がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕

副 査 教 授 丸 藤 哲

副 査 教 授 佐々木 秀直

学位論文題名

心筋Na⁺チャネル遺伝子変異は無症候性Brugada症候群 における突然死リスクの予測因子となりうるか

基礎疾患の合併なしに心室細動 (Ventricular fibrillation: VF) をきたす特発性心室細動のうち、心電図 V₁₋₃ の ST 上昇を特徴とする一群は Brugada 症候群と呼ばれる。Brugada 症候群患者の一部には心筋 Na⁺チャネル α サブユニット (SCN5A) の遺伝子変異が報告されており、「心筋 Na⁺チャネル病」という疾患概念の一つと考えられている。その変異チャネルの多くは電流の低下をきたす機能異常 (loss-of-function) を示す。Brugada 様心電図はこのような致死性不整脈の原因となる Brugada 症候群だけに見られるのではなく、健常者の約 0.1 - 0.7%にもみられることが知られている (無症候性 Brugada 症候群)。無症候性 Brugada 症候群は一般に予後は良好と考えられているが、予後不良の一群があることは事実である。有症候性 Brugada 症候群の治療法は、植え込み型除細動器 (Implantable cardioverter defibrillator: ICD) の植え込みである。しかし無症候性 Brugada 症候群には、病的意義に関しても突然死予防方法にも関しても統一した見解がなく、リスクを階層化するための非侵襲的で効率的な方法論の確立が望まれている。我々は、無症候性 Brugada 症候群の少なくとも一部には顕性の SCN5A 変異を有するものがあり、その変異の存在は突然死のリスクの予測因子となりえりと推測し、無症候性 Brugada 症候群患者の遺伝子スクリーニングを PCR-SSCP 法およびシーケンシングにて施行した。無症候性 Brugada 症候群 40 例中 1 例に心筋 Na⁺チャネル遺伝子 SCN5A の新しい変異 (2つのミスセンス変異 (K1527R + A1569P: KR/AP)) を認めた。この変異 Na⁺チャネルの機能を、tsA-201 細胞を用いた一過性トランスフェクションの後パッチクランプ法で解析すると、不活性化の膜電位依存性が過分極方向へ偏移し、また遅い不活性化 (Intermediate inactivation: I_M) が亢進していた。結果、これまで報告されてきた有症候性 Brugada 症候群の機能異常 (loss-of-function) と同等の機能異常を有することが判明した。無症候性 Brugada 症候群の少なくとも一部には、有症候性 Brugada 症候群と同様

の Na⁺チャネル機能異常を潜在的に有する症例がある。SCN5A 遺伝子スクリーニングおよびその機能解析は、無症候性 Brugada 症候群における非侵襲的なリスクの予測因子として役立つ可能性があり、将来的には loss-of-function をしめす SCN5A 遺伝子変異の存在は、予防的な植え込み型除細動器植え込みの判断基準の 1 つになる可能性がある。口頭発表に際し副査の佐々木教授から LTQS は様々な遺伝子の変異が報告されているが、Brugada 症候群に關与する遺伝子変異は Na⁺チャネル変異以外に何が考えられるか。またこの症例はミス変異が二重にあったのですが、それは Compound Heterozygosity ではなかったか。の大きく分けてその 2 点の質問がなされた。次いで副査の丸藤教授から無症候性 Brugada 症候群のリスク評価として心筋 Na⁺チャネルの機能異常を報告したが、既存の検査 (EPS など) と較べてこの遺伝子スクリーニングが優位である点、また Ito などの他の心電図 ST 上昇に關与する電流についての検討はしなくてよかったのかの 2 点について質問がなされた。最後に主査の北畠教授から Brugada 症候群には 30% で Na⁺チャネル遺伝子変異が認められるがその他の 70% についてはなにが關与しているか、また心筋 Na⁺チャネル変異の位置によって心電図 ST 上昇の形態学的な変化はあるかどうか、の 2 点について質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、概ね適切な回答を行った。

この論文は無症候性 Brugada 症候群の予後予測因子について新たな知見を提言した有意義な研究として評価され、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。