

<Editorial Comment>

QT 延長症候群の遺伝子診断について

東京女子医科大学循環器小児科 松岡瑠美子

最近の分子生物学や細胞電気生理学の発展により、不整脈分野においても QT 延長症候群、Brugada 症候群、などその疾患遺伝子および病態生理のメカニズムが急速に解明されてきた。本稿では QT 延長症候群と Brugada 症候群に関する最近の知見を解説する。

QT 延長症候群は心電図上の QT 延長をきたし、しばしば心室性頻拍、R on T 型心室性期外収縮、心室細動、めまい、失神発作などを生じ、急死することもある疾患であり、先天性 QT 延長症候群と二次性(後天性)QT 延長症候群に大別される。先天性 QT 延長症候群はさらに常染色体優性遺伝で、先天性難聴を伴わない Romano-Ward 症候群と常染色体劣性遺伝で、先天性難聴を伴う Jervell Lange-Nielsen 症候群とに分類される。QT 延長症候群は現在少なくとも 6 つの遺伝子座が同定され、5 種類のイオンチャネルおよびその調節蛋白が疾患遺伝子として報告されている(表 1)<sup>1)-6)</sup>。さらに今年になって Na チャネルと結合するアダプター蛋白であるアンキリン B ノックアウトマウスの新生仔において、Na チャネルの開口延長が生じた結果 QT 延長が生じたとの報告があった<sup>7)</sup>。この遺伝子は染色体 4q25-27 に位置していることより LQT4 における疾患遺伝子の可能性が示唆されている。また薬剤誘発性の QT 延長症候群患者は二次性(後天性)QT 延長症候群と分類されてきたが、クラリスロマイシン投与により QT 延長を生じる薬剤誘発性の QT 延長症候群患者(LQT6)において *KCNE2* 遺伝子変異が報告された<sup>8)</sup>。Jervell Lange-Nielsen 症候群の患者のうち、JLN1 では *KCNQ1* 遺伝子変異のホモ接合体、JLN2 では *KCNE1* 遺伝子変異のホモ接合体が認められた<sup>9,10)</sup>。6 回膜貫通型の電位依存性 K チャネル  $\alpha$  サブユニットである KVLQT1、HERG は  $\beta$  サブユニットである minK、MiRP1 と会合し KVLQT1/minK、HERG/MiRP1 が 4 量体を形成して、それぞれ遅延整流 K 電流(I<sub>k</sub>)の活性化の遅い成分(I<sub>ks</sub>)、および活性化の速い成分(I<sub>kr</sub>)を、Na チャネル  $\alpha$  サブユニットである hH1 は Na 電流(I<sub>Na</sub>)の機能を示す。これらの遺伝子異常は、それぞれのチャネル蛋白の機能異常(外向き電流(I<sub>ks</sub>, I<sub>kr</sub>)の減少もしくは、内向き電流(I<sub>Na</sub>)の増加)を引き起こし、QT 時間の延長が生じると考えられている<sup>10)-13)</sup>。また最近、LQT3 の疾患遺伝子である *SCN5A* 遺伝子は特発性心室細動の中で右脚ブロックと右側胸部誘導(V<sub>1</sub>, V<sub>3</sub>)の ST 上昇を呈する Brugada 症候群の疾患遺伝子であることも判明した<sup>14)</sup>。LQT3 と Brugada 症候群とでは *SCN5A* 遺伝子の変異部位および、その変異型の電気生理学的機能も異なっており、遺伝子変異と臨床症状との関連が興味深い。

表 1 QT 延長症候群・Brugada 症候群の疾患遺伝子

タイプ	遺伝子座位	遺伝子	蛋白
LQT1	11p15.5	<i>KCNQ1</i>	KVLQT1(K <sup>+</sup> チャネル $\alpha$ サブユニット)
LQT2	7q35-36	<i>KCNH2</i>	HERG(K <sup>+</sup> チャネル $\alpha$ サブユニット)
LQT3	3p21-24	<i>SCN5A</i>	hH1(Na <sup>+</sup> チャネル $\alpha$ サブユニット)
LQT4	4q25-27	?	?
LQT5	21q22	<i>KCNE1</i>	minK(K <sup>+</sup> チャネル $\beta$ サブユニット)
LQT6	21q22	<i>KCNE2</i>	MiRP1(K <sup>+</sup> チャネル $\beta$ サブユニット)
JLN1	11p15.5	<i>KCNQ1</i>	KVLQT1(K <sup>+</sup> チャネル $\alpha$ サブユニット)
JLN2	2q22	<i>KCNE1</i>	minK(K <sup>+</sup> チャネル $\beta$ サブユニット)
IVF (Brugada 症候群)	3p21-24	<i>SCN5A</i>	hH1(Na <sup>+</sup> チャネル $\alpha$ サブユニット)

JLN: Jervell and Lange-Nielsen 症候群, IVF: 特発性心室細動

$\alpha$  サブユニット: イオン通過孔をもつ主要サブユニットである。

$\beta$  サブユニット:  $\alpha$  サブユニットの調節サブユニットである。

Moss ら<sup>15)</sup>は、遺伝子型の違いによって、QT 延長症候群患者がそれぞれ特徴的な T 波を示すことを報告している。すなわち、LQT 1 では T 波長の延長、LQT 2 では T 波高の減少、LQT 3 では QT 間隔の延長とその終末部に存在する T 波である。失神発作発生の状況も、LQT 1 では運動時が多く、LQT 2 では情動時、運動時に多く、LQT 3 は安静時、睡眠時に多いことが報告されている<sup>16)</sup>。遺伝子型別で治療が有効なものとして、LQT 1 の患者には、 $\beta$  ブロッカーの有効性が高いと考えられている<sup>17)</sup>。LQT 2 の患者には、血中カリウム値を増加させることで QT 時間の短縮がみられ、 $\beta$  ブロッカーでは QT 時間の短縮はないが失神発作を抑える傾向が認められる。LQT 3 の患者においては、Class Ib の Na チャネルブロッカーのメキシレチンが有効であり、6 歳女兒においてメキシレチンの大量投与 (3 mg/Kg) で QT 時間を短縮させた等の報告もある<sup>18)</sup>。二次性 (後天性) QT 延長症候群 (薬物誘発性、電解質異常、徐脈性不整脈、各種心疾患、中枢神経疾患、代謝異常等) も含めてこれら遺伝子型と表現型 (心電図、発作、薬効等) の関連性についてはまだ不明な点も多い。しかし前述した LQT 6 の患者のように、*KCNE 2* 遺伝子変異により薬剤誘発性の QT 延長が生じることが解ってきており<sup>6)</sup>今後、それぞれの遺伝子型に適した薬物療法の選択ができるように、この分野での研究の進展が期待される。

これら遺伝子変異を解析する方法としては、これまでに PCR を用いた DNA 変異検出法が数多く開発されている。よく用いられているものとしては、一本鎖 DNA の高次構造の違いを利用して変異を検出する PCR-SSCP 法 (PCR-single-strand conformation polymorphism)、塩基配列をそのまま直接決定する PCR ダイレクトシーケンシング法、制限酵素で消化することにより変異を検出する PCR-RFLP 法、今回の野村らの報告でも用いられた *Cleavase I* で消化することにより変異を検出する PCR-CFLP 法などがある。確実に変異を検出するためには、PCR ダイレクトシーケンシングが不可欠であり、今後さらに迅速に確実に検索できる機器が開発されることと思われる。また遺伝子解析を行う上でのインフォームド・コンセントの実施および遺伝病や先天異常をもつ患者・障害児者への対応は、今後ますます重要になってくると思われる。オンライン上で、日本人類遺伝学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」がその他のガイドラインと共にみることができるのでこれを参考にされたい (<http://130.54.68.80/identnet/identsoudan/guidelin.html>)。

## 文 献

- 1) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT : A molecular basis for cardiac arrhythmia : HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995 ; 80 : 795 - 803
- 2) Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT : SCN 5 A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995 ; 80 : 805 - 11
- 3) Wang Q, et al : Positional cloning of a novel potassium channel gene : KVLQT 1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet.* 1996 ; 12 : 17 - 23
- 4) Schott JJ, et al : Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4 q 25 - 27. *Am. J.Hum. Genet.* 1995 ; 57 : 1114 - 1122
- 5) Splawski I, et al : Mutations in the *hminK* gene cause long QT syndrome and suppress *Iks* function. *Nat Genet.* 1997 ; 17 : 338 - 340
- 6) Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SAN : *MiRP 1* forms *Ikr* potassium channels with *HERG* and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999 ; 97 : 175 - 187
- 7) Chauhan VS, Tuvia S, Buhusi M, Bennett V, Grant AO : Abnormal cardiac  $\text{Na}^+$  channel properties and QT heart rate adaptation in neonatal *ankyrinB* knockout mice. *Cir Res* 2000 ; 86 : 441 - 447
- 8) Splawski I, et al : Molecular basis of the long QT syndrome associated with deafness. *N Eng J Med.* 1997 ; 336 : 1562 - 1567
- 9) Schulze Bahr E : *KCNE 1* mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat. Genet.* 1997 ; 17 : 267 - 268
- 10) Sanguinetti MC, Curran ME, Spector PS, Keating MT : Spectrum of *HERG K<sup>+</sup>*-channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 2208 - 12
- 11) Furutani M, Trudeau MC, Hagiwara N, Seki A, Gong Q, Zhou Z, Imamura S, Nagashima H, Kasanuki H, Takao A, Momma K, January CT, Robertson GA, Matsuoka R : Novel mechanism associated with an inherited cardiac arrhythmia. Defective protein trafficking by the mutant *HERG (G 601 S)* potassium channel. *Circulation* 1999 ; 99 : 2290 - 4
- 12) Bennet PB, Yazawa K, Makita N, George AL Jr : Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature*

1995 ; 376 : 683 5

- 13) Makita N, Shirai N, Nagashima M, Matsuoka R, Yamada Y, Tohse N, Kitabatake A : A de novo missense mutation of human cardiac Na<sup>+</sup> channel exhibiting novel molecular mechanism of long QT syndrome. FEBS Lett 1998 ; 423 : 5 9
  - 14) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998 ; 392 : 293 6
  - 15) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al : ECG T wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation, 1995 ; 92 : 2929 2934
  - 16) Zareba W, et al : Influence of the genotype on the clinical course of the long QT syndrome. N Eng J Med. 1998 ; 339 : 960 965
  - 17) Shimizu W, Antzelevitch C : Differential response to s-adrenergic agonists and antagonists in LQT 1, LQT 2 and LQT 3 models of the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 2000 ; 35 : 778 786
  - 18) 山岸敬幸, 森川良行, 小島好文, 日野佳昭, 古谷道子, 上砂光裕, 古谷喜幸, 木村美佐, 今村伸一郎, 高尾篤良, 門間和夫, 松岡瑠美子 : 散発性 QT 延長症候群における Na チャネル遺伝子のミスセンス変異 .Jpn Cir J 1997 ; 61 Supple I : 199.
-