

Brugada 症候群とその類縁疾患における遺伝子異常

蒔田直昌*1 渡辺一郎*2 住友直方*3 野上昭彦*4
清水 渉*5 川村祐一郎*6 堀江 稔*7 筒井裕之*1

近年，Brugada 症候群をはじめとする心筋 Na⁺チャネル病の病態が分子レベルで明らかになってきた。しかし，その臨床的重症度は変異の機能異常の程度とは必ずしも一致しないことがある。我々は有症候性 Brugada 症候群 40 例中 9 例心筋 Na⁺チャネル遺伝子 (SCN5A) 変異を同定したが，そのうち 5 つはチャネルとしては同様に無機能な変異であった。しかしそれぞれのキャリアの臨床像は大きく異なり，軽微な異常しか示さないものもあった。最近，Brugada 症候群に器質的心病変が認められるとの報告がある。Brugada 症候群とその類縁疾患の病態は，SCN5A の電気生理学的な機能異常によってだけ説明できるのではなく，コネキシンなどを含めたさまざまな遺伝的要因や環境要因による機能修飾の可能性や，不顕性の心筋炎や心筋症病変の存在なども考慮する必要があると思われる。

Keywords

- Brugada 症候群
- SCN5A
- PCCD
- nonsense-mediated mRNA decay

*1 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

*2 日本大学医学部内科学講座(循環器)

*3 日本大学医学部小児科

*4 横浜労災病院循環器科

*5 国立循環器病センター心臓血管内科

*6 旭川医科大学第一内科

*7 滋賀医科大学呼吸循環器内科学

I. はじめに

Brugada 症候群 (BrS) は右側胸部誘導の ST 上昇を呈する特発性心室細動の一群で，10～30% の症例に心筋 Na⁺チャネル α サブユニット (SCN5A) の変異が同定される¹⁾。SCN5A の遺伝子異常は，BrS のみならず，3 型先天性 QT 延長症候群 (LQT3)，進行性心臓ブロック (PCCD，または Lenegre-Lev 病)，洞不全症候群，家族性房室ブロック，心房停止など，さまざまな不整脈症候群においても確認されている。これらの疾患は完全に独立したものではなく，臨床的にもチャネルの機能異常にもオーバーラップ

Genetics of Brugada syndrome and its related diseases

Naomasa Makita, Ichiro Watanabe, Naokata Sumitomo, Akihiko Nogami, Wataru Shimizu, Yuichiro Kawamura, Minoru Horie, Hiroyuki Tsutsui

が認められる類縁疾患で「Na⁺チャンネル病」と総称される。遺伝子変異が同定されたNa⁺チャンネルは培養細胞などに発現させ、パッチクランプ法などの電気生理学的手法を用いて機能解析することによって、Na⁺チャンネル病の分子病態が次第に明らかになってきた。しかし、同一家系内で同一の変異を有するキャリアが異なる臨床像を呈することがあるなど、臨床像と分子病態との間に乖離が見られることも少なくない。たとえば、SCN5A変異G1406Rはチャンネルとしては無機能であるが、家系内のキャリアにはBrugada型のST上昇を示すものとPCCD様の伝導障害を示すものが混在することが報告されている²⁾。このように、SCN5Aの臨床像は、変異チャンネルの機能によって一義的に決定付けられるのではなく、何らかの遺伝的な要因や環境因子による修飾を受けていると思われる。

II. SCN5A変異

筆者らはBrSおよび類縁疾患患者のSCN5A遺伝子解析を行い、有症候性BrS 40例中9例(22.5%)、無症候性BrS 30例中1例(3.3%)に変異を同定した。有症候群の変異陽性率は他の報告とほぼ同等であるが¹⁾、無症候群の陽性率ははるかに低い。この事実

は、BrSにSCN5A以外の遺伝子が関与していることを示唆するとともに、有症候性BrSと無症候性BrSが必ずしも同一の遺伝子背景を有するとは限らないことも示している。

有症候性BrSに認められた9つのSCN5A変異のうち、L212PとR367Hはともに心房停止合併例に認められたものである^{3), 4)}。L212Pチャンネルは著明な機能異常を有するが、父親はL212P変異キャリアであるにもかかわらず、心電図はほぼ正常であった。そこで、心房停止の病態への関与が報告されている心房特異的なギャップジャンクション、コネキシン40(Cx40)の遺伝子多型(SNP)を解析すると、発端者は父親からSCN5A変異L212Pを、母親からCx40のSNPを遺伝していることが判明した。Cx40のSNPは、心房停止の発症に関与する修飾遺伝子であることが示唆される³⁾。

有症候性BrSに同定された9個のSCN5A変異のうち、Q55X, L846R, c.5290G, D356N, R367Hはいずれも無機能であった。これらの変異キャリアは、理論的には心筋Na⁺電流が約半分に低下しhaploinsufficiency同様の臨床像を呈すると推測されるが(図1)、実際には個々の症例の臨床像は大きく異なっていた。L846RはNa⁺チャンネルのポア領域に

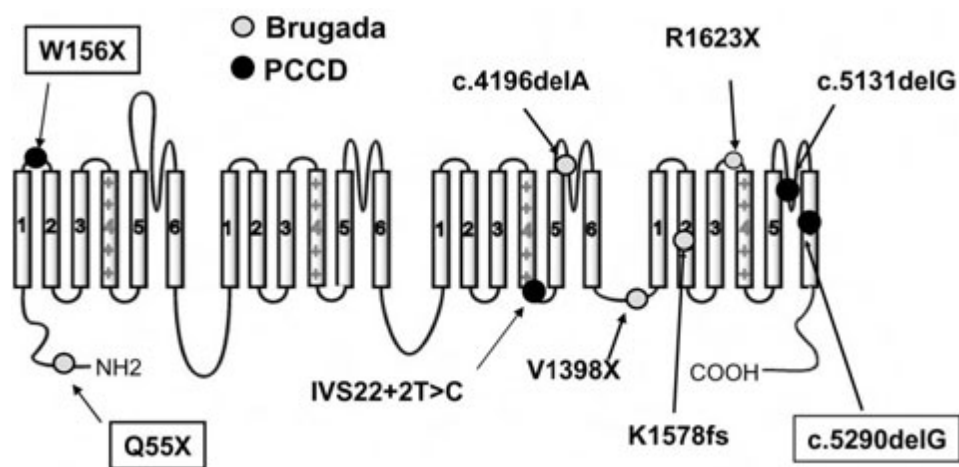


図1 停止コドンによる無機能変異

ナンセンス変異、塩基欠損、スプライシング異常などによって早期に停止コドンが入るため、完全長の蛋白ができず無機能となる。四角で囲んだ変異は筆者らの同定した新規変異。無機能のミスセンス変異は記載していない。

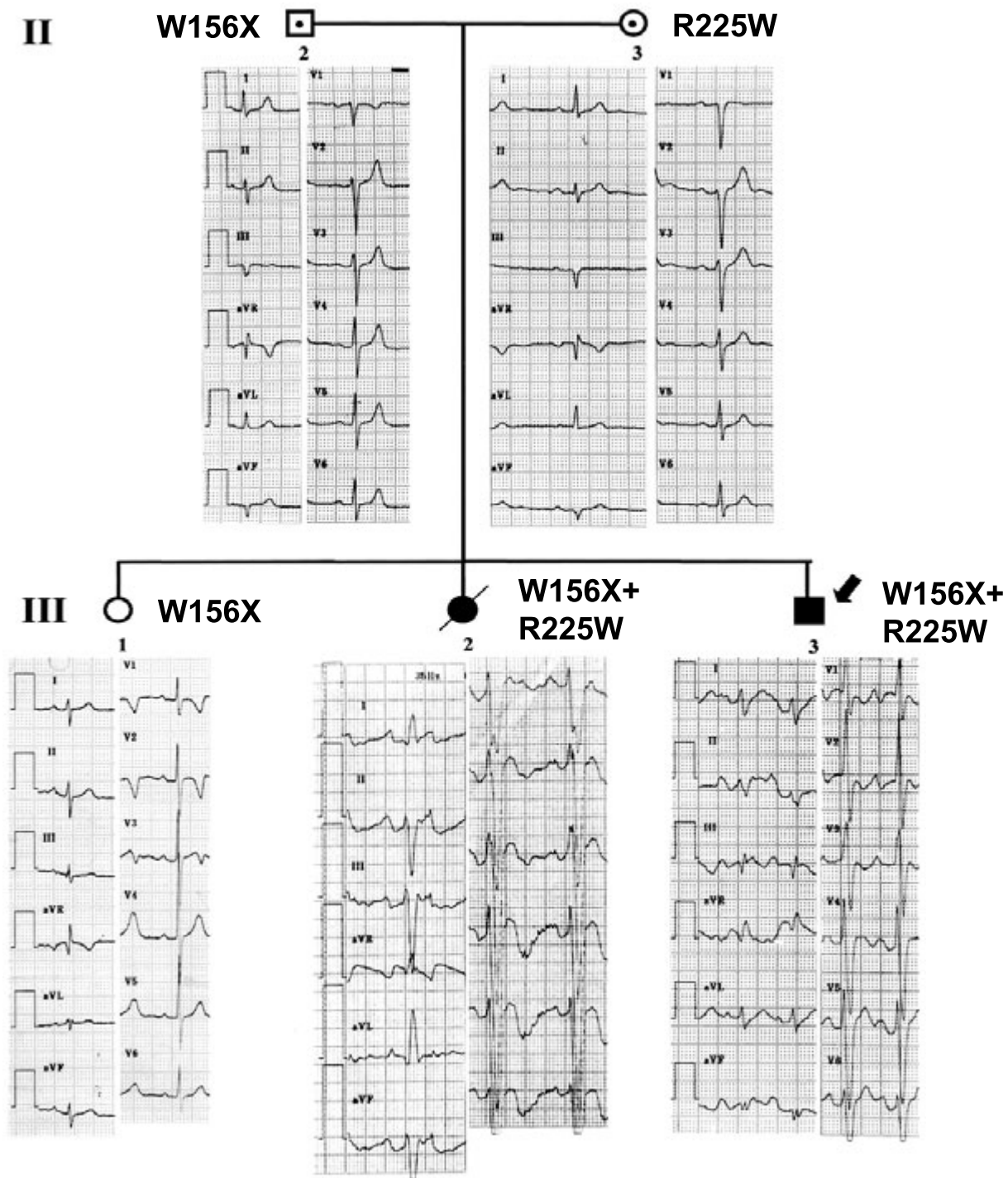


図2 W156XとR225Wによる複合変異⁵⁾

W156Xはナンセンス変異，R225Wは電流が90%低下するミスセンス変異である．死亡例Ⅲ-2と発端者Ⅲ-3は両方の変異を受け継いでおり，心筋症とPCCDの病態を示す．

父親(Ⅱ-2)と同じ遺伝型の子供(Ⅲ-1)は正常心電図である．

存在する変異で、変異キャリアのST上昇は糖負荷で増強し、ジソピラミドの投与によって心室細動発作が抑制されるという特徴を有していた。一方、c. 5290delGはNa⁺チャネルのC末端側に存在するフレームシフト変異で、患者は経年的に心室内伝導障害が増悪する典型的なPCCDの臨床像と同時に、痙攣・ミオパチーなどの神経症状や骨格筋障害なども示した。一方、Q55XはNa⁺チャネルのN末端に位置するナンセンス変異のため、重篤な臨床症状を呈することが推測される。しかし、患者は幼少時には典型的な神経調節性失神を示したのみであった。同じQ55Xキャリアである母と弟も、1度房室ブロックなど軽微な心電図異常しか示さなかった。Bezzinaらは、父親のW156Xという無機能ナンセン

ス変異と母親のR225Wという機能低下型のミスセンス変異が対立遺伝子として遺伝される複合変異 (compound heterozygosity) の家系を報告した⁵⁾ (図2)。父親とおなじW156Xのみを受け継いだ子供 (Ⅲ-1)は無症状であったが、両方のアレルを受け継いだ子供 (Ⅲ-2, Ⅲ-3)は重篤なPCCD様の臨床像を呈した。このように、無機能SCN5A変異という重篤な遺伝子異常が必ずしも重篤な臨床像を示すとは限らず、Na⁺チャネル病の臨床像は変異以外の要因による修飾を受けていることを示唆される。無機能変異が単独では明らかな臨床症状を呈さないという現象の機序は不明だが、一つの仮説として、nonsense-mediated mRNA decay (NMD) または mRNA surveillance ともよばれる機序があげられる⁶⁾。

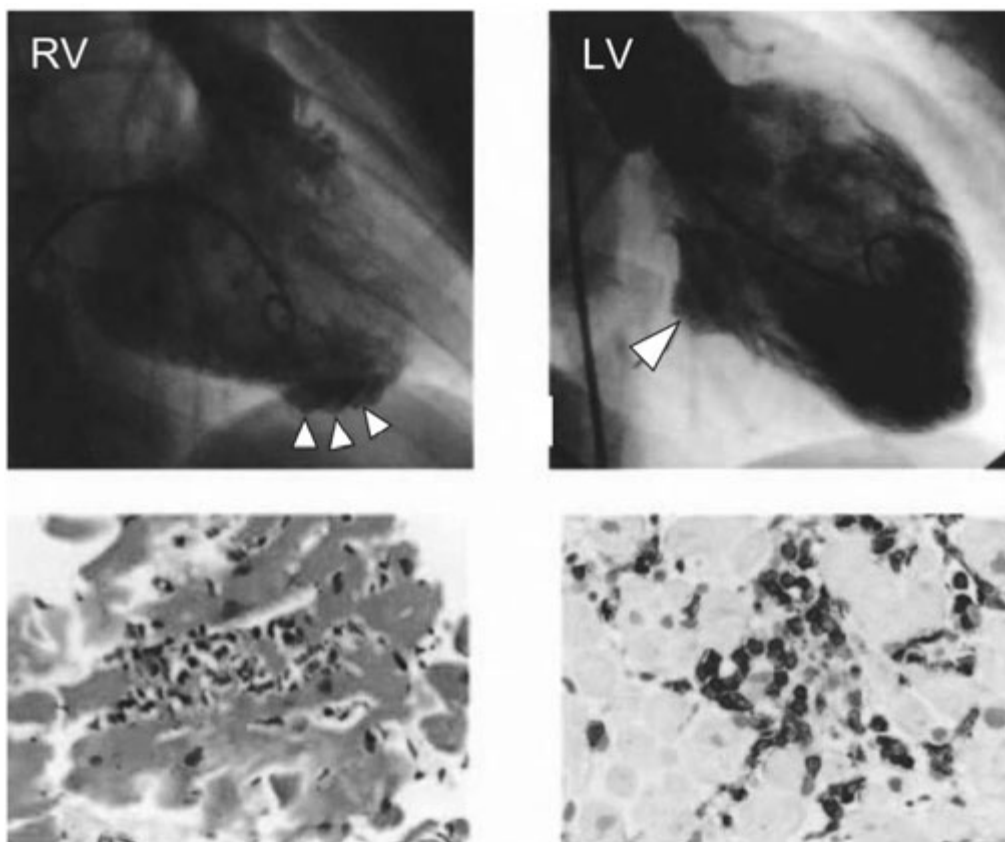


図3. BrSに認められた器質的心病変⁹⁾

上段：右室(RV)、左室(LV)造影で認められた微小心室瘤(三角)。

下段：BrSの心室筋生検標本に認められたリンパ球浸潤と心筋炎。HE染色(左側)、抗CD45抗体(右側)による免疫組織像。

転写の段階ではある程度の確率で誤って停止コドンが取り込まれるが、それが翻訳されると正常機能を阻害するおそれがある。NMDは停止コドンを取り込んだ異常RNAを特異的に認識し破壊する生体防御機構である。これまで報告されたBrSやPCCDのSCN5A変異の中には、早期に停止コドンが読み込まれるナンセンス変異やフレームシフト変異がいくつかあるが(図2)、その一部はNMDによってRNAが破壊されるため、臨床的に顕性化しない可能性もある。

Ⅲ. Brugada症候群と器質的心病変

Brugada症候群は、器質的な心疾患をもたない特発性心室細動と定義される。しかし、BrSとその類縁疾患に器質的心病変が認められるとの報告がいくつかある。電子線CTで右室の形態異常を調べると、正常人では23例のうち2例にしか異常が見られないのに対して、BrSでは26例中21例に(右室流出路17例、右室下壁4例)異常を認めた⁷⁾。また、前述したSCN5Aの複合変異家系の剖検例(図2、Ⅲ-2)では、心筋細胞壊死などの心筋症病変と刺激伝導系の線維化などのPCCD病変が見られた⁵⁾。Scn5aのヘテロノックアウトマウスでも同様に、加齢とともに伝導障害と心筋線維化が進行するという典型的なPCCDの病態を認めた⁸⁾。さらに最近、BrS患者18人に両心室生検による病理組織学検査とウイルスゲノム検査を行ったところ、非侵襲的検査では同定できなかった心筋炎や心筋症様の器質的病変が見られた(図3)。またSCN5A変異陽性例4例には心筋症様の病変が認められた⁹⁾。

以上の報告から、BrSとその類縁疾患の病態はSCN5Aなどのイオンチャネルの電気生理学的な機能異常によってだけ説明できるのではなく、不顕性的心筋炎や心筋症病変が基盤にある可能性や、重篤なSCN5A変異自体が器質的病変をもたらす可能性も考慮すべきと思われる。

〔文 献〕

- 1) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome : Report of the second consensus conference : Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation. 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 2) Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, Moisan JP, Boisseau P, Schott JJ, Escande D, Le Marec H : Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. Circulation. 2001 ; 104 : 3081 ~ 3086
- 3) Makita N, Sasaki K, Groenewegen WA, Yokota T, Yokoshiki H, Murakami T, Tsutsui H : Congenital atrial standstill associated with coinheritance of a novel SCN5A mutation and connexin 40 polymorphisms. Heart Rhythm. 2005 ; 2 : 1128 ~ 1134
- 4) Takehara N, Makita N, Kawabe J, Sato N, Kawamura Y, Kitabatake A, Kikuchi K : A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. J Intern Med. 2004 ; 255 : 137 ~ 142
- 5) Bezzina CR, Rook MB, Groenewegen WA, Herfst LJ, van der Wal AC, Lam J, Jongsma HJ, Wilde AA, Mannens MM : Compound heterozygosity for mutations (W156X and R225W) in SCN5A associated with severe cardiac conduction disturbances and degenerative changes in the conduction system. Circ Res. 2003 ; 92 : 159 ~ 168
- 6) Maquat LE : Nonsense-mediated mRNA decay : splicing, translation and mRNP dynamics. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004 ; 5 : 89 ~ 99
- 7) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Hamada S, Takamiya M : Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. Eur Heart J. 2001 ; 22 : 1032 ~ 1041
- 8) Royer A, et al. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenegre's disease. Age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. Circulation. 2005 ; 111 : 1738 ~ 1746
- 9) Frustaci A, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. Circulation. 2005 ; 112 : 3680 ~ 3687