

Naチャンネル β 1サブユニット *SCN1B*は致死性不整脈の原因遺伝子か？

石川泰輔¹ 佐藤誠一² 高橋一浩^{2,3} 蒔田直昌¹

致死性不整脈の原因遺伝子である心筋 Naチャンネルには、 α サブユニット (*SCN5A*)のみならず β 1サブユニット(*SCN1B*)の変異も報告されており、ルーチン遺伝子スクリーニングの対象になっている。しかし、われわれがこれまでに行った致死性不整脈・突然死家系 515 例の遺伝子解析では、*SCN1B*変異陽性例はわずか 1 例だった。この患者は無症状の 11 歳男児で、父親と父方 4 世代に濃厚な突然死の家族歴をもつ。心電図には Brugada 型 ST 上昇はなく、ピルシカイニド負荷も陰性だった。心疾患関連 459 遺伝子の全エクソンを網羅的にスクリーニングする、次世代シーケンズパネルを作成し解析したところ、*SCN1B*のミスセンスレバリエーション V158M を認めた。この変異は 15 万人のゲノムデータベース (gnomAD) に登録はなく、*in silico* 機能予測でも悪性と判断され、突然死の原因変異と推測された。しかし、この変異は突然死の家族が多い父親由来でなく、健常者である母親由来であることが判明した。したがって、*SCN1B*-V158M はこの家系の突然死の原因ではないと判断される。以上の結果から、*SCN1B* は少なくとも日本人の突然死や致死性不整脈の有力な原因遺伝子ではなく、もし見つかったとしても、家系情報や機能解析を合わせて、慎重に妥当性を検討する必要がある。

I. はじめに

心筋 Naチャンネルは心筋細胞の活動電位第 1 相における急速な脱分極を介して、心筋細胞の興奮性を

Keywords ● Naチャンネル β 1サブユニット
● 突然死
● 遺伝性不整脈

1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子生理学
(〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4)

2 沖縄県立こども医療センター小児循環器内科

3 木沢記念病院小児科

担う¹⁾。近年、心筋 Naチャンネルは孔領域や電位センサーなどのチャンネルの主要部を構成する 24 回膜貫通型の α サブユニットと、1 回膜貫通型の β サブユニットだけでなく、細胞膜裏打ちタンパクのアンキリン G や、ギャップ結合、 β IV スペクトリンなど複数の分子と大きな複合体を形成することで細胞膜上に固定され、機能することがわかっている¹⁾。 α サブユニット (Nav1.5) 単独でも電位依存性 Naチャンネルとして機能することはできるが、 β サブユニット 1 (Nav β 1) は Na 電流密度を増加させる²⁾。 β サブユニットは α サブユニットのチャンネル機能の

Are Rare Variants in SCN1B for Cardiac Sodium Channel Beta Subunit 1 Responsible for Inherited Lethal Arrhythmia?
Taisuke Ishikawa, Seiichi Sato, Kazuhiro Takahashi, Naomasa Makita