

氏名	まさ やま たける 牧 山 武
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2977 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations (SCN5A 遺伝子関連ブルガダ症候群では、高率に徐脈性不整脈を合併する)
論文調査委員	(主 査) 教授 米田正始 教授 野間昭典 教授 小泉昭夫

論 文 内 容 の 要 旨

背景

心臓 Na チャネルは、SCN5A 遺伝子によりコードされ、心筋細胞活動電位の第1相（早期脱分極）における内向き Na 電流を形成し、心臓の興奮・収縮に重要な役割を果たす。この SCN5A 遺伝子の変異により様々な遺伝性不整脈疾患を起こすことが知られている。Na チャネルの機能亢進（内向き Na 電流の増強）で、先天性 QT 延長症候群3型が生じ、機能低下（内向き Na 電流の減少）では、ブルガダ症候群、特発性心室細動、房室ブロック、先天性洞不全症候群等、多彩な病態を引き起こす。

中でもブルガダ症候群は、安静時心電図にて特徴的 ST 上昇を示し、特発性心室頻拍・細動により突然死を起こす遺伝性不整脈疾患であり、患者の約15%に SCN5A 遺伝子異常が検出される。

目的

ブルガダ症候群は本邦を含むアジアに多いとされ、SCN5A 遺伝子異常とブルガダ症候群の関係をさらに明らかにするため、日本における本症候群患者38症例を対象とした遺伝子検索・機能解析を行った。

方法

多施設から得られたブルガダ症候群38症例（38家系）を対象とした。末梢白血球細胞よりゲノム DNA を抽出し、エクソン毎に PCR 法にて増幅。高速液体クロマトグラフィー（WAVE システム）を用いて SCN5A 遺伝子変異の有無をスクリーニングし、シークエンシング法により塩基配列を決定した。検出された遺伝子異常を SCN5A-cDNA プラスミドに導入し、ヒト胎児腎細胞（HEK293）に発現させた。この再構築系においてホールセル・パッチクランプ法を用いた変異 Na チャネルの電気生理学的機能解析を行った。

結果

ブルガダ症候群38症例中、4症例（4家系）において新規なヘテロ SCN5A 遺伝子異常（T187I (c559t), D356N (g1066a), K1578fs/52 (4729 aa insertion), R1623X (c4864t)) を検出した。これら4症例とも徐脈性不整脈（3症例が洞不全症候群、他の1症例（D356N）が完全房室ブロック）を合併し、T187I, K1578fs/52 では、家系内に洞不全症候群によるペースメーカー植え込み患者を認めた。興味深いことに K1578fs/52 の症例は家族性洞不全症候群としてフォローされていたが、Na チャネル遮断薬であるピルジカイニドの静脈投与によりブルガダ様心電図変化を示し、電気生理学的検査にて心室性頻拍が誘発され、無症候性ブルガダ症候群と診断された。

パッチクランプ法を用いた電気生理学的機能解析では、4変異とも全く Na 電流を形成しない non-functional な遺伝子異常であった。徐脈性不整脈の合併に注目すると SCN5A 遺伝子異常を認めるブルガダ症候群における徐脈性不整脈の合併は4/4と、遺伝子異常を認めないブルガダ症候群（2/34）に比べ有意に多かった。non-functional という重度の Na チャネル抑制が興奮伝導を障害し徐脈性不整脈の合併を引き起こしていると考えられた。

結論

この研究より *SCN5A* 遺伝子異常を認めるブルガダ症候群患者では、高率に徐脈性不整脈を合併することが示唆された。遺伝子解析にて *SCN5A* 遺伝子異常がみつき非 *non-functional* な変異の場合には、徐脈性不整脈の合併を考慮に入れたフォローが必要であると思われた。また、K1578fs/52のように家族性洞不全症候群の家系では、Na チャネル病を考慮に入れ、*SCN5A* 遺伝子スクリーニングやブルガダ症候群の合併の可能性を検索すべきであると考えられた。

論文審査の結果の要旨

ブルガダ症候群は、特発性心室頻拍・細動により突然死を起こす遺伝性不整脈疾患であり、本邦を含むアジアに多く、患者の約15%に心臓 Na チャネルをコードする *SCN5A* 遺伝子異常が検出される。*SCN5A* 遺伝子異常とブルガダ症候群の関係を明らかにするため、日本における本症候群38症例（38家系）を対象とした遺伝子検索・機能解析を行った。高速液体クロマトグラフィー、シークエンシングを用いて *SCN5A* 遺伝子スクリーニングを行い、ブルガダ症候群38症例中、4症例において新規な遺伝子変異を検出した。興味深いことに4症例とも徐脈性不整脈（3症例が洞不全症候群、他の1症例が完全房室ブロック）を合併し、変異チャネルのパッチクランプ法を用いた電気生理学的機能解析では、4変異とも全く Na 電流を形成しない *non-functional* な遺伝子変異であった。徐脈性不整脈の合併に注目すると *SCN5A* 遺伝子異常を認めるブルガダ症候群における徐脈性不整脈の合併は4/4と、遺伝子異常を認めないブルガダ症候群（2/34）に比べ有意に多いことが分かった。この研究より *SCN5A* 遺伝子異常を認めるブルガダ症候群患者では、高率に徐脈性不整脈を合併することが示唆された。遺伝子解析にて *SCN5A* 遺伝子異常が検出され *non-functional* な変異の場合には、徐脈性不整脈の合併を考慮に入れたフォローが必要と思われた。

以上の研究は、ブルガダ症候群における遺伝子異常と臨床病態の解明に貢献し、本症候群の診断、治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。