

Brugada症候群の臨床的特徴と心筋Naチャネル遺伝子に関する分子遺伝学的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15704

学位授与番号	医博甲第1520号
学位授与年月日	平成14年2月28日
氏名	伊藤英樹
学位論文題目	Brugada 症候群の臨床的特徴と心筋 Na チャネル遺伝子に関する分子遺伝学的研究
論文審査委員	主査 教授 馬 淵 宏 副査 教授 小 林 健 一 教授 東 田 陽 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

1992 年 Brugada らは特発性心室細動の患者の中に、安静時 12 誘導心電図上 V1 から V2 または V3 誘導で特徴的な ST 上昇を認める一群が存在することを報告した。自覚症状なく同様の心電図異常を認める症例も含めて Brugada 症候群と呼ばれ、家族歴に突然死を有するものも多く、分子遺伝学的解析により一部の家系で心筋 Na チャネルの α サブユニットをコードする cardiac voltage-gated sodium channel α -subunit (SCN5A) 遺伝子の異常が報告された。本研究では臨床的に Brugada 症候群と診断された 40 例を対象に不整脈事象の特徴を解析するとともに、SCN5A 遺伝子変異の検索を行った。得られた結果は以下のように要約される。

1. 心室細動あるいは失神発作は 17%に認められた。発作性心房細動は 25%と高率に認められた。不整脈事象のうち、14 事象中 13 事象(92%)は夜間から早朝に発生していた。また、不整脈発生直後の ST は 13 事象中 10 事象(77%)で上昇していた。これらの不整脈の発生には自律神経活動が関与して、さらなる ST 上昇が関係しているものと推定された。
2. 遺伝子解析の結果、これまでに報告のない新しい SCN5A 遺伝子変異を 4 種類同定した。エクソン 7 の 282 番目のアミノ酸アルギニンがヒスチジンへ変化する変異(Arg282His)は、36 歳で夜間突然死した兄を有し、50 歳で心室細動による失神発作を経験した 1 症例において見い出された。この変異は、SCN5A の膜貫通領域である S5 からイオン選択性を決定するポア間のアミノ酸変異であり、正常対照者には認められない変異であった。経過観察中心電図異常は変動的であり、また自律神経作動薬の投与により ST 形状の変化が見られたことから、Arg282His を有する心筋 Na チャネルは自律神経活動の影響を受けやすいことが示唆された。
3. 568 番目のアミノ酸ヒスチジンがアルギニンへ変化する変異(His568Arg)、1090 番目のプロリンがロイシンへ変化する変異(Pro1090Leu)、1193 番目のアミノ酸アルギニンがグルタミンへ変化する変異(Arg1193Gln)はすべてドメインを結ぶ細胞内ループ上の変異で、His568Arg を Brugada 症候群の 6 家系(15%)、Pro1090Leu を 2 家系(5%)、Arg1193Gln を 5 家系(12%)に認めたが、正常対照者にもそれぞれ 9%、2%、6%に認められ、遺伝子多型と推定された。

本研究は Brugada 症候群の臨床的特徴とその原因遺伝子を明らかにしたものであり、今後の Brugada 症候群における不整脈発生の病態解明に貢献する研究であると評価された。