

Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome. (最新研究の紹介)

その他の言語のタイトル	家族性ブルガダ症候群でtransmembrane protein 168遺伝子の新規変異を同定 カゾクセイ ブルカダショウコウゲン デ transmembrane protein 168イデンシ ノ シンキ ヘ ンイ オ ドウテイ
著者	扇田 久和
発行年	2020-04-07
URL	http://hdl.handle.net/10422/00012739

最新研究の紹介

家族性ブルガダ症候群でtransmembrane protein 168遺伝子の新規変異を同定

論文タイトル

Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome.

掲載誌

FASEB JOURNAL 2020 in press.

DOI: doi: 10.1096/fj.201902991R

執筆者

Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M, Ogita H.

(太字は本学の関係者)

要旨

ブルガダ症候群は心電図上で特徴的な波形を示し、心室細動などの致死的不整脈による突然死と関連することが報告されています。日本を含むアジア諸国での頻度は人口1万人当たり約12人と推定されています。ところで、ブルガダ症候群の約70%は原因不明のままです。本研究では、原因不明のブルガダ症候群の家系に着目して網羅的な遺伝子解析を行い、患者さんでのみTransmembrane protein 168 (TMEM168) 遺伝子内の1616番目のグアニン塩基 (G) がアデニン塩基 (A) に変異していること (図1)、その結果、TMEM168タンパク質の539番目のアミノ酸がアルギニンからグルタミンに変化していることを新たに突き止めました。

この遺伝子変異により、心筋での電気信号を伝えるナトリウムチャネルの機能が低下していました。そのために致死的不整脈が出現しやすくなっていることを、培養心筋細胞を用いた実験や遺伝子改変モデルマウスを作製して証明しました。この遺伝子変異 (Tmem168 1616G>A) をもつモデルマウスに薬剤を負荷すると、ブルガダ症候群患者と同様の心電図の異常が見られ、約30%のマウスで致死的不整脈が出現しました (図2)。

次に、このTMEM168遺伝子変異によりナトリウムチャネルの機能が低下するメカニズムを調べました。その結果、このチャネルを構成するタンパク質が、TMEM168遺伝子変異のために過剰に分解されてしまい、心筋細胞におけるそのタンパク質の発現量が減少していることを明らかにしました (図3)。

以上より今回の研究では、ブルガダ症候群の原因の一つとしてTMEM168遺伝子異常が関わっていること、この遺伝子異常で致死的不整脈による突然死が起こりやすくなっていることと、さらに、その分子メカニズムを世界に先駆けて明らかにしました。

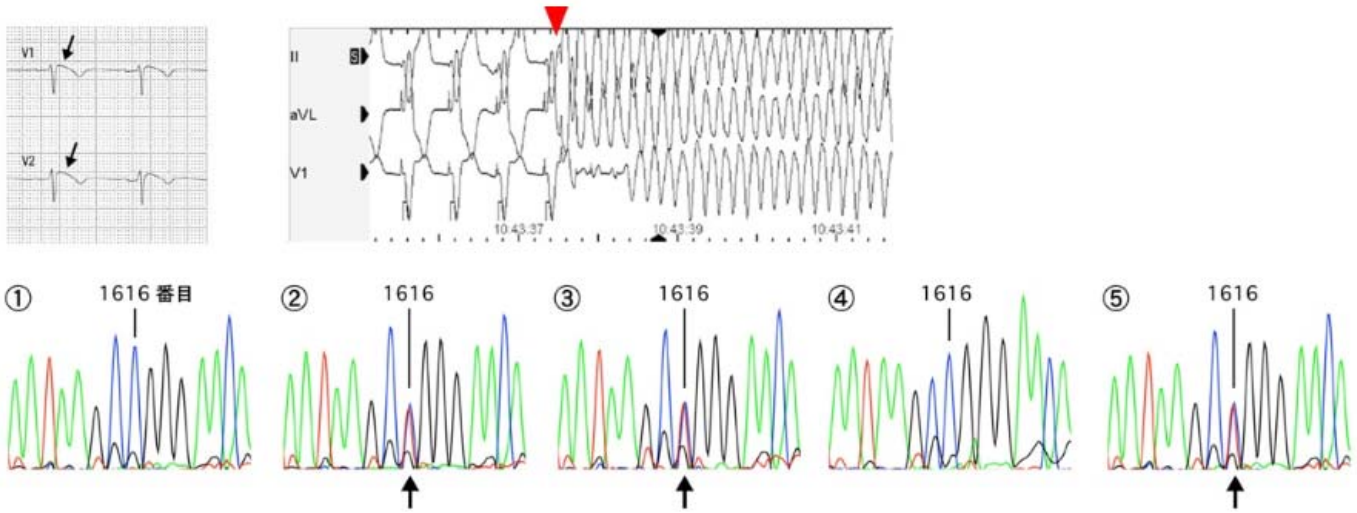


図 1. ブルガダ症候群患者の心電図と遺伝子解析結果

(上左) 安静時心電図の一部。異常部分を矢印で示す。

(上右) 検査時に突然死につながる致命的不整脈が出現した時の波形。矢頭の部分から不整脈が出現。

(下) 患者 (②, ③, ⑤) と健康者 (①, ④) の遺伝子解析の一部。矢印 (波形の重なり) は患者にのみ見られる遺伝子異常。

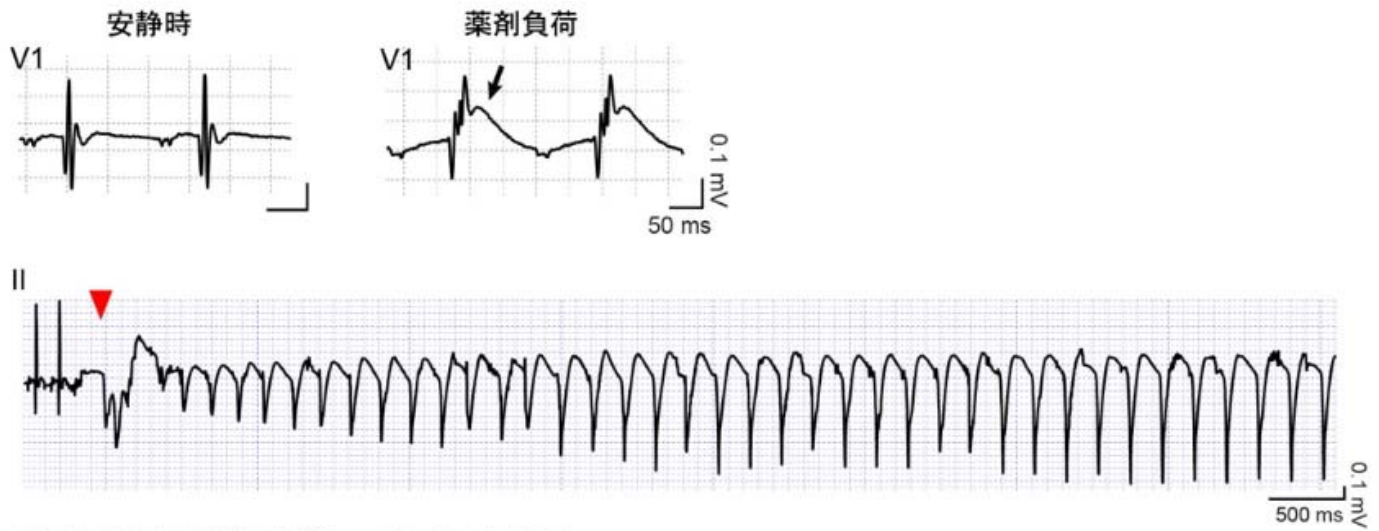
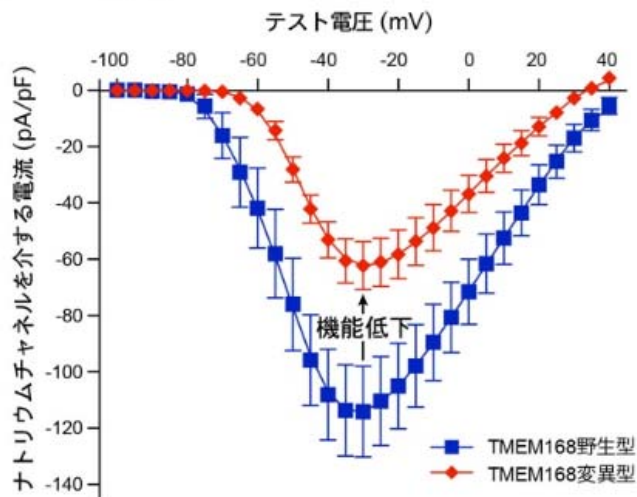


図 2. 遺伝子改変モデルマウスの心電図

(上) 安静時心電図 (左) および薬剤負荷時の心電図 (右)。異常部分を矢印で示す。

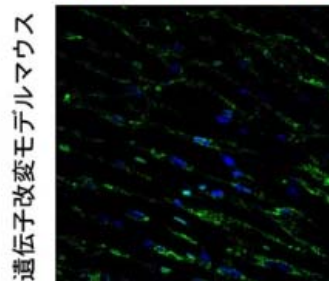
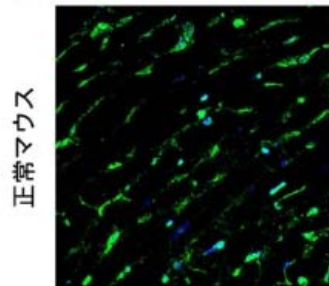
(下) 薬剤負荷時に致命的不整脈が出現した時の波形。矢頭の部分から不整脈が出現。

HL-1 心筋細胞



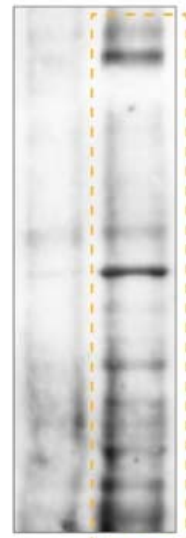
マウス心筋組織

ナトリウムチャンネルタンパク質 / 核



マウス心筋抽出物

正常 マウス モデル
マウス マウス





国立大学法人

滋賀医科大学

SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

[交通・アクセス](#)

[キャンパスマップ](#)

[このサイトについて](#)

[お問い合わせ](#)

[関連リンク集](#)

[サイトマップ](#)