

滋賀医科大学 研究論文の紹介

Seiko Ohno, Dimitar P Zankov, Wei-Guang Ding, Hideki Itoh, Takeru Makiyama, Takahiro Doi, Satoshi Shizuta, Tetsuhisa Hattori, Akashi Miyamoto, Nobu Naiki, Jules C. Hancox, Hiroshi Matsuura, Minoru Horie.

KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulator of Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation.

Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2011;4(3):352-361.

[PMID: 21493962](#)

KCNE5 (KCNE1L) 遺伝子変異はブルガダ症候群および特発性心室細動の新しい修飾因子である

【要旨】

症候性 Brugada 症候群 (BrS) は圧倒的に男性に多いが、その理由はまだ十分に解明されていない。また、特発性心室細動 (IVF) も男性に多いことが知られている。今回、我々は X 染色体上に存在し、膜電位依存性カリウムチャネルの β サブユニットをコードする KCNE5 に着目した。

SCN5A 陰性 BrS および IVF の日本人患者 205 人を対象に KCNE5 の遺伝子解析を実施し、血縁関係のない 4 家系 (2%) において同定した。一つは Y81H であり、一人の男性と二人の女性発端者に同定した。もう一つは D92E-E93X であり一人の男性に同定した。いずれの患者も症候性であり、ICD を植え込まれている。患者家族を含めて調べたところ、KCNE5 遺伝子変異保因者は 11 名であり、そのうち男性 3 人はすべて症候性であったのに対し、女性 8 人中 2 人 (25%) のみ症候性であった。

この KCNE5 は、心筋の再分極に関与する一過性外向性カリウム電流 (Ito) を抑制する。また Ito は BrS との関連が指摘されており、Ito の増加でも BrS を発症することが報告されている。男性では Ito の発現が多く、BrS の多い原因とされている。今回同定した遺伝子変異の機能を解析するため、Ito の構成タンパクである Kv4.3 と KCNE5 を培養細胞に共発現させ、パッチクランプ実験を行った。その結果、WT-KCNE5 は Ito を抑制したが、Y81H-KCNE5 及び D92E/E93X-KCNE5 では、Ito を抑制しなかった (XY = 男性の場合に対応)。一方 Kv4.3 に加え WT-KCNE5 と Y81H-KCNE5 または D92E/E93X-KCNE5 を同時に 1:1 の比率で発現させた細胞では、WT のみの場合と同様に Ito を抑制した (XX = 女性の場合に類似)。つまり、男性の場合には遺伝子変異の保因者であると Ito は抑制されないが、女性の場合には保因者であっても、健常人と同等に Ito が抑制されていると考えられた。

これらの結果から、KCNE5 は BrS および IVF 発症に関与し、これらの疾患における性差の理由の一つであると考えられる。また特に男性患者においては KCNE5 の遺伝子変異解析が病態解明のためにも重要であると考えられる。

呼吸循環器内科 大野聖子 (2011.12.28)