

一般口演 | 心血管発生・基礎研究

一般口演26 (II-OR26)

心血管発生・基礎研究

座長:石井 徹子(千葉県こども病院 循環器内科)

座長:馬場 志郎(京都大学医学部附属病院 小児科)

Fri. Jun 28, 2019 4:30 PM - 5:20 PM 第6会場 (小ホール)

[II-OR26-05]Nav1.5新生児型バリエーションと gain-of-function型の遺伝子変異による胎児・新生児期不整脈の増悪についての電気生理学的検討

○羽山 恵美子¹, 古谷 喜幸¹, 川口 奈奈子¹, 勝部 康弘², 島田 光世¹, 松岡 瑠美子³, 稲井 慶¹, 中西 敏雄¹, 杉山 央¹
(1.東京女子医科大学 循環器小児・成人先天性心疾患科, 2.日本医科大学, 3.若松河田クリニック)

Keywords:不整脈, Naチャンネル, 遺伝子変異

【背景】 LQT3/ブルガダ症候群などの原因遺伝子の一つである Naチャンネル (Nav1.5, SCN5A) には、胎児・新生児期に高発現する新生児型バリエーションがある。これは SCN5A exon 6が6aに置き換わるスプライシングバリエーションである。この新生児型バリエーションに gain-of-function型の遺伝子変異が加わると、成人型より重篤な LQTを生じるとの報告が近年続いた。我々は LQTを伴う女児の孤発例の SCN5A R1623Q (g4868a)変異について報告 (1997) したが、この変異を有する場合、胎児・新生児期に重篤な不整脈を生じ、流産や新生児の突然死に関与する可能性が報告されている。【目的】 Nav1.5 R1623Q変異をもつ胎児・新生児重症不整脈の疾患の原因が、新生児型バリエーションによる増悪に関係するという仮説を検証する。【方法】 野生型 SCN5Aを挿入した哺乳類細胞発現コンストラクトを構築し、さらに exon 6a型のバリエーションを作り、QuickChangeXLキットを用いてそれぞれに g4868a変異を導入した。抗生剤耐性を用い Nav1.5チャンネルを安定発現する293T細胞ラインを複数調製した。これらの Nav1.5発現細胞を用いて、オートパッチクランプ法 (Syncropatch 384 PE, Nanion Technologies) により電気生理学的に検討した。【結果・考察】 R1623Q変異により Na電流の不活性化に遅延が生じ、新生児型バリエーションではさらに late Na電流が増加した。これらの結果より、新生児型 Nav1.5チャンネルにおける R1623Q変異が、QT時間の延長を引き起こし、より増悪な胎児・新生児期の不整脈の要因となる可能性がある。