

突然死に関わる遺伝子異常を新たに発見

突然死が生じる大きな原因として、心室細動などの致死的不整脈が挙げられます。

致死的不整脈を引き起こす疾患にブルガダ症候群があり、その約70%は原因不明です。

今回、滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門）の扇田久和教授らの研究グループは、大阪大学、岡山大学、国立循環器病研究センター、大阪赤十字病院との共同研究により、同症候群を多く発症する家系の患者の遺伝子を網羅的に解析し、TMEM168 遺伝子内に変異が生じていることを突き止め、不整脈に至るメカニズムを明らかにしました。

研究成果は、令和2年3月16日付で学術誌「FASEB Journal（米国実験生物学会連合会誌）」電子版に公表されております。

POINT

- ・ 原因不明のブルガダ症候群の患者さんが多くいる家系の血液サンプルを遺伝子解析し、ブルガダ症候群の患者さんだけにのみ Transmembrane protein 168 (TMEM168) 遺伝子内の特定の DNA 塩基配列に変異が生じていることを突き止めた。
- ・ 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、そのため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。
- ・ ナトリウムチャネルの機能が低下するメカニズムとして、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、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た。
- ・ TMEM168 遺伝子の変異が突然死に直結する致死的不整脈の出現に関わること、また、そのメカニズムを突き止めたのは世界初。
- ・ ブルガダ症候群の約70%は原因不明であり、本研究の成果はこの疾患の病態解明に向けた取り組みを大きく前進させ、将来における突然死予防法の進展や突然死に対する画期的な治療薬などの開発につながると予想される。

※別紙、内容詳細あり。

本件について記者説明会により説明したく、ご参集いただければ幸いです。

■日 時：令和2年3月30日（月）14：00～

■場 所：滋賀医科大学 マルチメディアセンター2階 会議室黄

※当日、管理棟前に駐車場をご用意します。（別添「会場案内」参照）

■説明者：滋賀医科大学医学部 生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門）

教授 扇田久和

■内容・詳細の照会先 滋賀医科大学医学部 生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門）
教授 扇田久和

TEL：077-548-2161 / e-mail：hogita@belle.shiga-med.ac.jp

■プレスリリース発信元 滋賀医科大学 総務企画課 叶・竹島

TEL：077-548-2012 / e-mail：hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

○日時：令和2年3月30日（月）14：00～

○場所：マルチメディアセンター2階 会議室黄（下記マル13の建物）

※管理棟（マル12の建物）の前に駐車場をご用意いたします。

○キャンパス内案内



(別紙) 内容詳細

突然死に関わる遺伝子異常を新たに発見

【研究背景と経緯】

突然死が生じる大きな原因として、心臓における心室細動などの致死的不整脈が挙げられます。致死的不整脈を引き起こす疾患にブルガダ症候群があります。ブルガダ症候群は心電図上で特徴的な波形を示し、比較的若年者の突然死と関連することが報告されています。しかし、ブルガダ症候群の約 70%は原因不明のままです。突然死は医学的のみならず社会的にも大きな問題です。本研究では、原因不明のブルガダ症候群の患者さんが多くいる家系に着目して、その家系の方から血液サンプルを頂き、網羅的な遺伝子解析を行うことで、突然死を引き起こすブルガダ症候群の原因究明を目指しました。

【研究内容】

次世代シーケンサーを用いて遺伝子解析を行った結果、上記家系の中でブルガダ症候群の患者さんにのみ Transmembrane protein 168 (TMEM168) 遺伝子内の特定の DNA 塩基配列に変異が生じていることを突き止めました (参考図 1)。具体的には、TMEM168 遺伝子の 1616 番目のグアニン塩基 (G) がアデニン塩基 (A) に変異しており、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ました。

心臓は心筋内を電気信号がきちんと伝わることで、全身に血液を送り出すのに必要な収縮・拡張を規則正しく繰り返すことができます。上記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ン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は、通常に飼育している状態では、正常マウスと比較して明らかな異常は見られませんでした。しかし、薬剤の負荷がかかった状態では心電図に異常が生じ、致死的不整脈が出現しやすくなりました (参考図 2)。ブルガダ症候群患者さんでも、ある種の薬剤や運動による負荷がかかった際に致死的不整脈の出現による突然死が生じやすいので、今回作製したモデルマウスはヒトのブルガダ症候群と似通った性質を持っていることが分かりました。

次に、TMEM168 遺伝子変異によりナトリウムチャン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、このチャン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 (参考図 3)。

以上より、今回の研究で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り突然死を起こしやすくなることと、さらに、その分子レベルでのメカニズムを世界に先駆けて明らかにしました。

【今後の展開】

今回の研究で解析した家系以外でも、原因不明とされているブルガダ症候群の患者さんについて、TMEM168 遺伝子変異が生じていないか広く調べていくことで、ブルガダ症候群全体におけるこの変異の重要性がさらに分かってくると考えます。その上で本研究の成果と共に、この遺伝子変異をターゲットとした致死的不整脈の予防法や、ブルガダ症候群に対する新たな治療法の開発が進み、将来的には、突然死の減少に役立つものと期待しています。

【参考図】

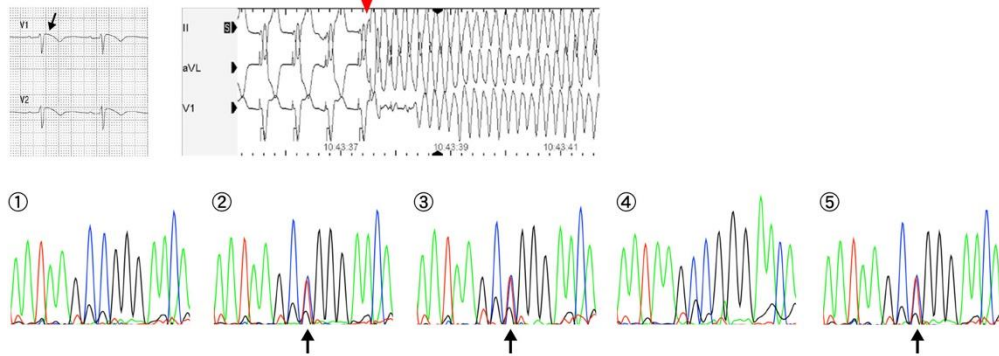


図 1. ブルガダ症候群患者の心電図と遺伝子解析結果

(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死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) と健常者 (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。

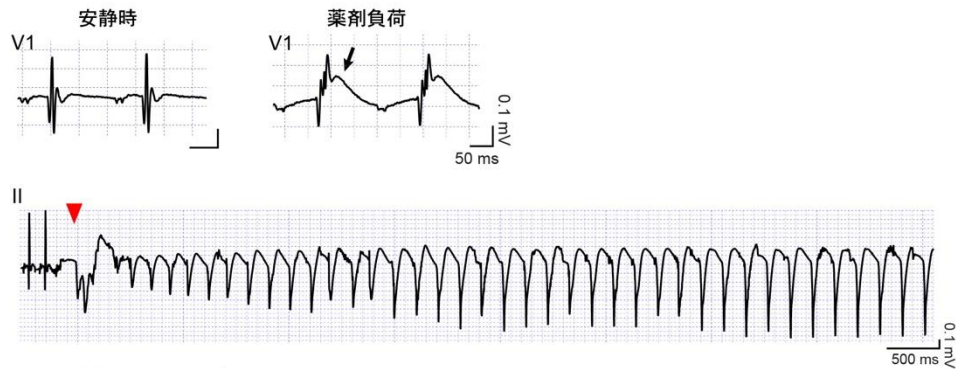


図 2. 遺伝子改変モデルマウスの心電図

(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) 薬剤負荷時に致死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。

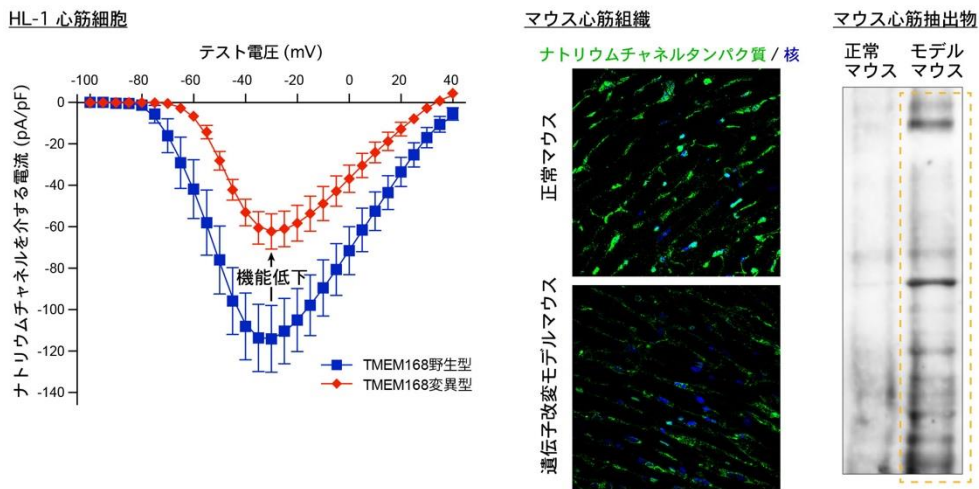


図 3. ナトリウムチャネルの機能と構成タンパク質

(左) 培養心筋細胞に TMEM168 遺伝子変異型を発現させるとナトリウムチャネルの機能が低下。

(中) 作製した遺伝子改変モデルマウスの心筋ではナトリウムチャネルを構成するタンパク質 (緑色に染色) の発現量が減少。

(右) タンパク質分解を促進する分子 (破線枠内の黒いバンド) が、ナトリウムチャネルタンパク質に多く結合。

【論文情報】

論文名:

Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome

著者名:

Akio Shimizu, Dimitar P. Zankov, Akira Sato, Masahiro Komeno, Futoshi Toyoda, Satoru Yamazaki, Toshinori Makita, Taichi Noda, Masahito Ikawa, Yoshihiro Asano, Yohei Miyashita, Seiji Takashima, Hiroshi Morita, Taisuke Ishikawa, Naomasa Makita, Masahito Hitosugi, Hiroshi Matsuura, Seiko Ohno, Minoru Horie, Hisakazu Ogita

雑誌名, 巻号, DOI:

FASEB Journal (2020年3月16日付 電子版), DOI: 10.1096/fj.201902991R

【研究資金情報】

- ・ 日本学術振興会 科学研究費補助金
- ・ 文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム (AdAMS)
- ・ 上原記念生命科学財団 研究推進特別奨励金
- ・ 武田科学振興財団 特定研究助成
- ・ 内藤記念科学振興財団 奨励金・研究助成金
- ・ 先進医薬研究振興財団 研究助成