

# 早期再分極症候群の病態解明と新規治療薬開発

大野聖子

国立循環器病研究センター メディカルゲノムセンター

## 【研究の背景】

早期再分極症候群 (early repolarization syndrome, ERS) は心電図での早期再分極と心室細動を特徴とする疾患で若年者突然死の原因となる。ERS には遺伝性のあることも報告されており、私たちは ERS による心室細動 (ventricular fibrillation, VF) と難治性てんかんを合併した 12 歳の男児に、一過性外向きカリウム電流 (Ito) の  $\alpha$  サブユニットをコードする *KCND3* のミスセンス変異, p.G306A を同定した。両親の解析にて、本変異は新規突然変異であることが確認できた。この *KCND3* 変異と疾患との関連を明らかにするため、パッチクランプ法を用いて機能解析を実施したところ、この変異は Ito の不活性化を遅延させ、Ito の増大を来すことが明らかになった。これまで理論的には Ito 増大が ERS を引き起こすことが予想されており、私たちは初めて、実際の ERS 患者で同定された *KCND3* 変異が Ito を増大させることを示した。治療薬として、Ito 抑制効果のあるキニジンが有効であると考え、*KCND3* 変異を発現させた細胞で調べたところ、変異 Ito チャンネルで記録されていた不活性化遅延が改善された。さらに患者へキニジンを投与したところ、ERS のみならず難治性てんかんも抑制され、*KCND3* 変異が本症例のてんかんにも関与していると考えられた<sup>1)</sup>。

このように *KCND3* の機能獲得型変異によって発症している ERS および難治性てんかんは、増大した Ito を薬剤で抑制することにより、治療可能である。ただキニジンは副作用の強い薬剤であり、代替薬の開発が不可欠である。そこで私たちは Ito 抑制作用のある薬剤として、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の一つであるフルオキセチンに着目した。フルオキセチンは Ito のピーク電流を抑制することが報告されており<sup>2)</sup>、*KCND3*-G306A の不活性化遅延への効果も期待された。

## 【目 的】

ERS の原因となる機能獲得型 *KCND3* 変異について、フルオキセチンによる Ito 抑制効果を明らかにする。

## 【方 法】

Chinese Hamster Ovary (CHO) cell へ一過性に wild-type (WT)-*KCND3* と G306A-*KCND3* を Ito の  $\beta$  サブユニットである *KChIP2* とともに発現させ、G306A-*KCND3* を発現した細胞での増大した Ito をパッチクランプ法で記録する。次にフルオキセチンを投与し、Ito の不活性化遅延に対する効果を確認する。

## 【結 果】

図 1 に WT および G306A-*KCND3* を発現させた CHO 細胞で記録したフルオキセチン投与前後の Ito の代表的な波形、図 2 に G306A-*KCND3* 発現細胞で記録された Ito の不活性化の時定数を示す。フルオキセチン投与により、濃度依存性に遅延していた不活性化が正常化することがわかる。時定数のグラフでは  $10 \mu\text{mol/L}$  のフルオキセチン投与にて Fast および Slow の時定数が、WT-*KCND3* を発現させた細胞で記録される Ito とほぼ同程度になることがわかった。このフルオキセチン濃度は、一般的に投与される際の血中濃度と比較しても低く、十分に使用可能な濃度である。

現在 iPS 由来心筋細胞を用いた実験を続けている。

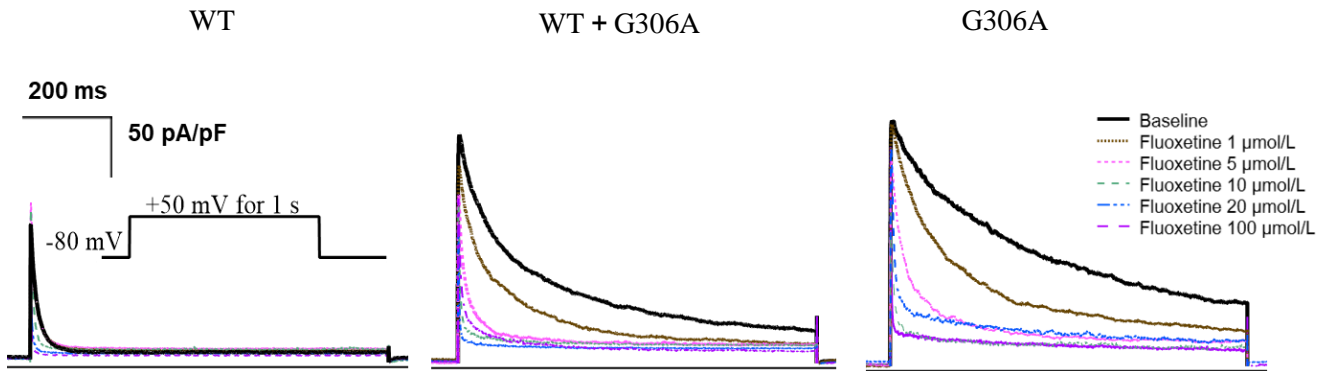


図 1: WT および G306A-*KCND3*を発現した CHO 細胞の Ito 記録。  
フルオキシセチン投与により、濃度依存性に遅延していた不活性化が正常化している。

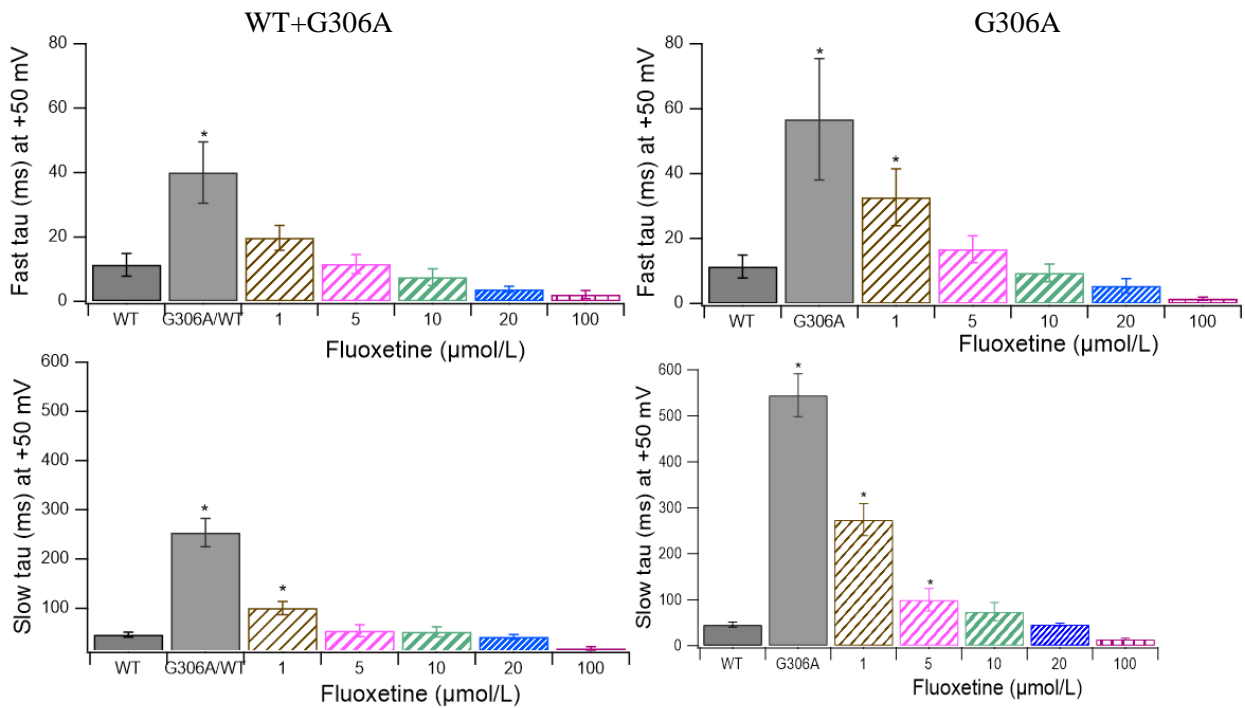


図 2: G306A-*KCND3*を発現した CHO 細胞の Ito 不活性化、上段 Fast、下段 Slow  
Fast, Slowともに 10  $\mu$  mol/L 程度で WT と同程度に改善している。

## 【考 察】

今回私たちは、ERS 患者に同定された *KCND3* 変異によって増大した Ito の不活性化に対するフルオキシセチンの効果を評価した。一般的に ERS は青年から中年の男性に多く、その原因として男性ホルモンの影響により増大した心外膜側の Ito であることが報告されている。そのため、*KCND3* 変異のない ERS 患者においても、キニジンは治療薬として使用されており、生理的に増大した Ito の抑制効果がキニジンの ERS に対する作用機序と考えられる。そうすると、私たちが示したフルオキシセチンによる Ito 抑制効果は、*KCND3* 変異によって発症している ERS のみならず、*KCND3* 変異のない ERS においても、その治療効果が期待できる。

ただフルオキシセチンは *KCND3* 以外のイオンチャネルを抑制することが報告されており、実際の心筋で、他のイオンチャネルブロックによる影響を調べる必要がある。すでに健常人および患者由来 iPS 由来心筋細胞を用いた実験を開始しており、フルオキシセチンの Ito 抑制効果に加え、心筋活動電位に対する影響を調べる予定である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

キニジンは肝障害や胃腸障害など副作用の多い薬剤であるとともに、原材料の輸入困難のため入手不可能となった際には ERS の治療が困難になった時期があった。そのような場合において、フルオキセチンは ERS の治療薬となる可能性がある。また日本でフルオキセチンは保険収載されていないが、国内で入手できる複数の SSRI が存在する。私たちは他の SSRI であるパロキセチン等についても実験を行い、フルオキセチンと同等の効果が見込めることを確認している。今後、SSRI が ERS の治療薬となることが期待される。

## 【参考・引用文献】

1. Takayama K, Ohno S, Ding WG, et al. A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2019;16:1698-1706.
2. Jeong I, Choi JS, Hahn SJ. Effects of fluoxetine on cloned Kv4.3 potassium channels. *Brain Res* 2013;1500:10-18.