

細胞を分離した。残りの非心筋細胞群をビーズ抗体・マグネット細胞分離装置を用いてさらにT細胞、マクロファージ、非心筋非炎症性細胞へ分離した。各検体よりRNAを抽出した後、定量的RT-PCRを行い心筋炎の病態形成に関わると思われる蛋白の発現を遺伝子レベルで検討した。急性期EAMでは心筋細胞の収縮、弛緩をつかさどるカルシウムハンドリング関連蛋白リアノジン受容体、球状筋小胞体Ca-ATPase、カルセクエストリンの減少がみられた。心臓リモデリングに関与しているアンジオテンシン-アルドステロン系については心筋細胞にアルドステロン受容体が強く発現していた。一方、アンジオテンシン変換酵素、アンジオテンシンII type 1受容体は非心筋非炎症性細胞に主に発現が認められ、心筋炎急性期にアルドステロン合成酵素の発現が軽度認められた。またサイトカイン、ケモカインの発現においてはIL-10やMCP-1が非炎症性非心筋細胞より発現しており、おそらく線維芽細胞からの発現によるものと考えた。またEAMの初期にみられるオステオポンチンの発現はマクロファージ、非心筋非炎症性細胞から分泌され、その受容体の1つCD44を持つT細胞及びマクロファージ自身に対し細胞の活性化を促進させていると考えられた。また接着因子としての作用を併せ持つケモカイン、フラクタルカインも心筋細胞から強い発現が認められた。これは、外界からの異物に対する免疫機構を心筋細胞自身が備えている可能性が推測された。これらのことから、心筋細胞と非心筋非炎症性細胞は、互いに密接に関わりながら病変を形成するだけでなく、免疫担当細胞とも密接にクロストークしながら、心筋炎の病態形成に関与するものと考えられた。

2 アンデルセン症候群で同定された KCNJ2-C 末端における遺伝子変異の分子生物学的検討

保坂 幸男・塙 晴雄・鷺塚 隆
池主 雅臣・古嶋 博司・田辺 靖
山下 文男・古田 剛・渡部 裕
小村 悟・杉浦 広隆・廣野 崇
相澤 義房

新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器分野

【背景】周期性四肢麻痺・心室性不整脈・形態異常を3徴とするアンデルセン症候群は遺伝性疾患であり、最近、内向き整流カリウムチャネル(Kir 2.1)をコードするKCNJ2の遺伝子変異が報告された。

【方法と結果】我々はアンデルセン症候群の1症例について臨床的・分子生物学的解析を試み、KCNJ2-C末端に新しい遺伝子変異(G215D)を認めた。心電図ではQT間隔の延長、突出したU波、頻発する心室性期外収縮を認め、心臓電気生理検査にて多形性心室頻拍が誘発された。COS7細胞を用いた全細胞型パッチクランプ法にて変異型単独では電流発現を認めず、野生型との共発現ではDominant negative効果を認めた。野生型と変異型を蛍光蛋白(YFP, CFP)で標識した共焦点蛍光顕微鏡の解析では、野生型と変異型の細胞内輸送、局在に差を認めず、細胞膜領域への発現を認めた。また、野生型と変異型を共発現した細胞膜領域でのFluorescence Resonance Energy Transfer (FRET)の解析では、野生型と変異型が複合体を形成することが示唆された。

【結語】変異型単独では電流発現を認めなかった。変異型は細胞内輸送、局在で野生型と差を認めず、野生型と複合体を形成し、Dominant negative効果を発揮すると考えられた。本症例の遺伝子変異(G215D)はアンデルセン症候群の原因と考えられた。