



ヒト・エーテル・ア・ゴーゴー関連遺伝子異常(**QT** 延長症候群) - hERG 異常 -

https://l-hospitalier.github.io

2015.11





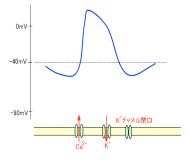
心臓の話を一つ。 California 州ハリウッド、サンセット大通りに世界的に有名なクラブ「ウィスキー・ア・ゴーゴー」があります(上の写真)。 もちろんゴーゴー発祥の地です。 ここに通った、ロスアンゼルス在住で遺伝学を研究する医師、William Kaplan は果物ハエ(fruit fly, ショウジョウ蠅、ホモ男の意もある:世代交代が速いので遺伝の研究に使われる)をエーテルで麻酔すると、突然仰向けにひっくり返り、四肢を天井に向けてゴーゴー・ダンスを踊る個体が何匹かいるのに気づき、この現象をエーテル・ア・ゴーゴーと呼び、個体を shaker mutant(震える変異体)と命名しました。 その後の研究でこれが K*チャネルの異常によることがわかり、hERG (human Ether-a-go-go Related Gene: ヒト・エーテル・ア・ゴーゴー関連遺伝子)と命名され、心筋活動電位の再分極を担う、カリウムイオンチャンネル K_v11.1 をコードする遺伝子と判明しました。 ヒトの hERG 異常は 1/5000 人程度存在しハエのように go-go は踊りませんが、ECG 上 QT 延長症候群(long QT syndrome: LQTS)を示しマクロライド、向精神薬で簡単に心室細動を起こし突然死します (QT 時間が 0.46 秒以上、または RR 間隔で補正した QTc 時間では 0.44 秒以上)。 心室筋細

胞は 0 相で Na⁺流入、2 相で Ca²⁺流入(プラトー形成後 Ca²⁺チャネルは不活性化)3 相で K⁺が流出して再分極し、活動電位が終了しますが、K⁺の流出が障害されると活動電 _{-40mV} 位が長びき QT 延長を起こします。 hERG の逆説的 K 依 存性のため、血中 K⁺濃度を 4.5 meq/L 以上の高めに保つ と安全性が高まることが知られています。 心電図は時間 「-90mV についての情報は安定ですが、振幅についてはほとんど手

0mV - 2相 - 3相 4相 - 90mV - Na Ca²⁺ K⁺

相を見るようなもので単純経験のみ。 米国の教科書では狭心症は ECG ではなく PET で心筋が持続的にブドウ糖を代謝することで診断します (CMDT, p340)。 $\overline{$ 図ではぜひとも QT < 0.5 s を確認してください。 心室筋と異なり刺激伝道系では

電位が小さく単純で、 K^{+} と Ca^{2+} が主で Na^{+} チャネルはありません(松田幸次郎、入沢宏 et al.)。 ですから高 K^{+} 血症で伝道障害があれば、あまり考えずカルチコールをプッシュします。 同じ理由でカルシウム拮抗剤(高血圧薬)や高 K^{+} 血症は簡単に(房室)ブロックを引き起こすので注意が必要です。 現在 FDA は全ての新薬に対し hERG 由来タンパク質との結合データを要求するようになりました。



#15