What's New in Electrocardiology by JSE

2011. 4. 26

No.1

長年の謎「WPW症候群（ケント束）の起源」に解答？

同症候群と心房細動の関連示す所見も確認

古川 哲史＝東京医科歯科大学

連載の紹介

不整脈学や心電図学の主要雑誌の中から、その道の第一人者が「なるほど」とうなった新着論文をピックアップ、新しい知見のポイントを分かりやすく解説します。本講座は日本心電学会・教育研修委員会の事業として、同委員会Editorial Boardが論文選択と執筆を担当します。コメント欄による執筆陣とのディスカッションも歓迎。

Editorial Board

●井川修（日本医大多摩永山病院内科・循環器内科臨床教授）●尾野恭一（秋田大生理学教授）●古川哲史（東京医科歯科大難治疾患研究所教授）●村川裕二（帝京大付属溝の口病院第4内科教授）●渡邉英一（藤田保健衛生大内科学講師）［五十音順］

1 2 3 次へ≫

初回は、今年2月に発表された、ケント束の起源に関する以下の2つの論文についてディスカッションしましょう。

【論文1】

Notchシグナルがマウスの房室伝導と副伝導路形成を制御する

Notch signaling regulates murine atrioventricular conduction and the formation of accessory pathways.（Rentschler S, et al. J Clin Invest. 2011;121:525-33.）

【論文2】

AV canal心筋のTbx2依存的パターン形成の異常がマウスで副伝導路形成を引き起こす

Defective Tbx2-dependent patterning of the atrioventricular canal myocardium causes accessory pathway formation in mice.（Aanhaanen WT, et al. J Clin Invest. 2011;121:534-44.）

はじめに

房室間の副伝導路ケント束を介する早期興奮症候群であるWPW症候群は、1930年に初めて報告され既に80年以上が経ちますが、ケント束がどのような原因でできるかは分かっていません。

今回の論文は、この長年の疑問についに信憑性の高い答えを出した、画期的な論文です。小生も含めて心臓発生は学生時代に勉強した（？）きりで、せっかくの論文なのにハードルが高くて手を出せないという先生も多いと思います。背景も含めて平易に解説しますので、ケント束の起源の理解を共有しましょう。

房室結節（AV node）の発生学（図1）

心臓はもともと、土管のような1本の管として発生します（これを円筒状心臓[tubular heart]と呼びます）。その中間に、atrioventricular（AV） canalと呼ばれる伝導の遅い組織が存在します。

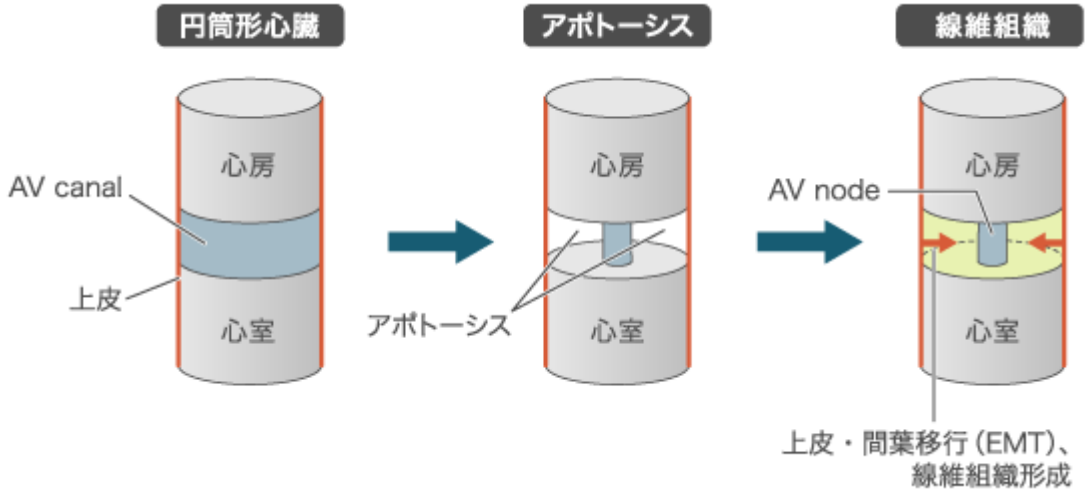

図1　房室結節発生のシェーマ

このAV canalからAV nodeができる時に、2つのイベントが起こります。1つはAV canalのアポトーシス、もう1つはAV結合部付近の上皮細胞の間葉系組織への変化（これを上皮・間葉移行[EMT]といいます）と線維組織（annulus fibrosus）形成です。これによって心房・心室間の中央部分に房室伝導AV nodeが集約し、この1点でのみ房室間の電気的連絡が行われるようになります。

日経BP社

© 2006-2011 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.

What's New in Electrocardiology by JSE

2011. 4. 26

No.1

長年の謎「WPW症候群（ケント束）の起源」に解答？

同症候群と心房細動の関連示す所見も確認

古川 哲史＝東京医科歯科大学

房室結節（AV node）の遺伝学（図2）

AV nodeができる時の遺伝学的イベントは主に次の3つです。

（1）房室結節型遺伝子の発現

（2）一般心筋型の遺伝子の抑制

（3）上皮・間葉移行［EMT］

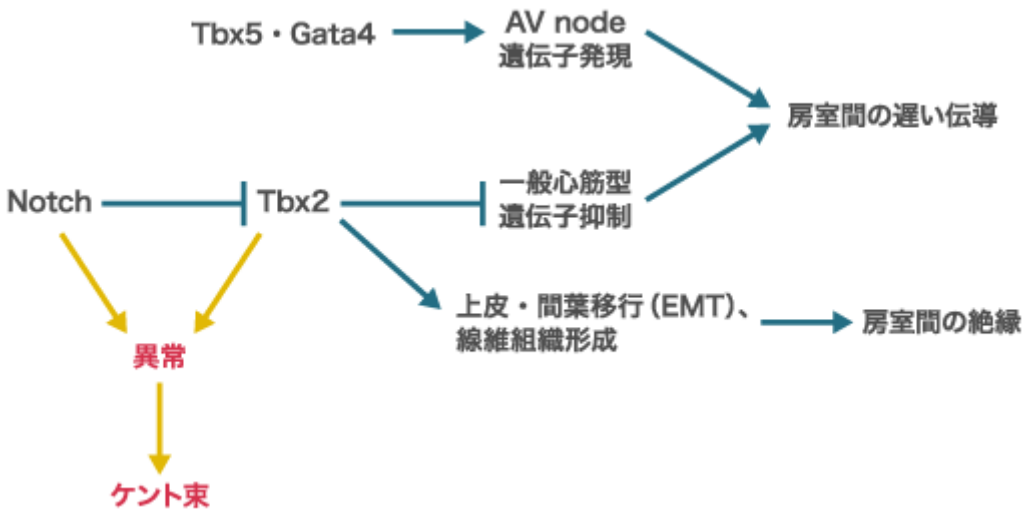

図2　遺伝学的に見た房室結節の形成、および今回の論文から示唆されるケント束発生の機序

房室結節型遺伝子の発現は、転写因子Tbx5とGata4によって活性化され、一般心筋型の遺伝子の発現は転写因子Tbx2によって抑制されます。上皮・間葉移行（EMT）は転写因子Tbx2によって活性化されます。

ケント束の起源

論文1ではNotchシグナルの活性化によって、論文2ではTbx2のノックアウトによって、AV canalのアポトーシスあるいはEMTによるannulus fibrosus形成に異常が生じると、房室間の余分な連絡、すなわちケント束ができることが示されました。

Notchシグナルとは発生にかかわるシグナルで、転写因子Tbx2を抑制します。発生段階の臨界期に、何らかの原因でNotchあるいはTbx2の制御に異常が起こると、WPW症候群となることが予想されます（図2）。ケント束では、一般心筋型遺伝子の抑制が起こらないので、一般心筋型類似の性質を持つことになります。

興味深いことに、Tbx2のノックアウトではケント束は左側にしかできません。Tbx2はAV canalの左室側だけに発現します。AV canalの右側には同族の遺伝子Tbx3が発現します。左側ケント束はTbx2、右側ケント束はTbx3によって、その発生が制御されているのかもしれません。

ケント束と心房細動

論文1では、Notchシグナルの活性化により心房性不整脈の合併が高頻度に観察されました。私が研修医の時、指導医だったI先生から、ケント束と心房細動の合併について耳にたこができるほど聞かされたものです。また医学部の卒業試験で、心房細動を合併したWPW症候群の心電図の問題が、全く分からなかった苦い思い出があります。両者が時を経て、発生学的にもつながったことは感慨深いものがあります。

お知恵拝借！

最後に、本論文を基礎研究者の立場で読んで、臨床医や病理医の先生に教えていただきたいことがいくつか浮かび上がってきました。

Q1●ケント束と一般心筋の電気生理学的特性って、違うんですか？
Q2●ケント束と一般心筋は、組織学的に違うんですか？
Q3●左側ケント束と右側ケント束で特性に違いはありますか？
Q4●ケント束の起源が分かると、臨床に役立つことってありますか？特に、カテーテルアブレーションに何か役立ちますか？

これらについてぜひ、臨床の先生方のご意見をお聞かせ下さい。

日経BP社

© 2006-2011 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.

What's New in Electrocardiology by JSE

2011. 4. 26

No.1

長年の謎「WPW症候群（ケント束）の起源」に解答？

同症候群と心房細動の関連示す所見も確認

古川 哲史＝東京医科歯科大学

用語解説

上皮・間葉移行（epithelial-mesenchymal transition；EMT）

EMTとは、上皮細胞が間葉系細胞に転換する遺伝子プログラムのこと。間葉系細胞とは、もともと発生初期に外胚葉と内胚葉の間に落ち込んだ未分化な細胞で、骨、軟骨、脂肪、筋肉など中胚葉系細胞への分化能を持っている。

EMTは、ヒトのさまざまな病態発現でも、重要な役割を演じている。上皮細胞の癌では、上皮細胞がEMTにより未分化な間葉系細胞となり、癌細胞へ移行する。また、心臓で線維化が起こる時、線維芽細胞の起源は以下の3つがあると考えられている。

（1）心臓内在の線維芽細胞の増殖

（2）骨髄由来の流血中線維芽細胞の遊走

（3）内皮細胞がEMTにより間葉系細胞を経由して、線維芽細胞へ転換

心房細動患者の組織切片を見ると、血管周囲や心内膜直下に線維化を顕著に認めることが多く（図3）、心臓線維化におけるEMTの重要性が示唆される。

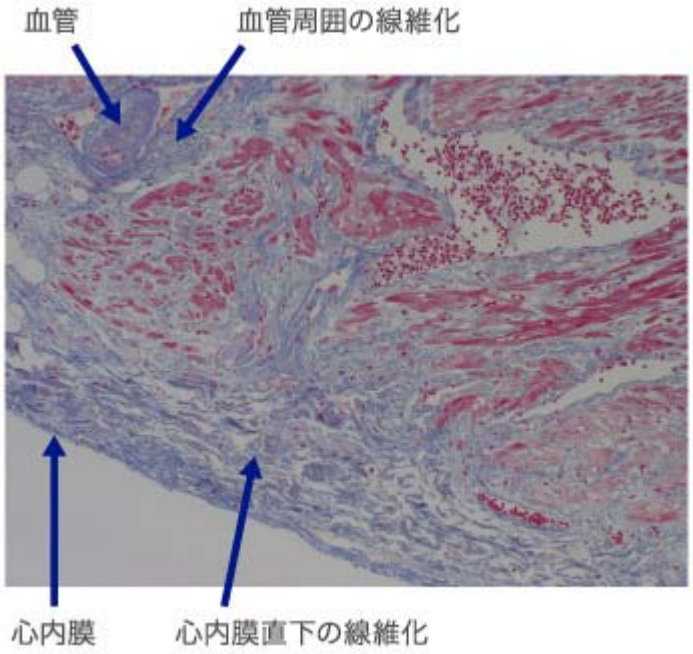

図3 心房細動患者の心房組織像

Tbx

遺伝子のon/offは転写因子により制御されており、転写因子は遺伝子の特定の配列に結合して遺伝子のon/offを制御する。Tbxは、T-boxと呼ばれる約200アミノ酸からなる遺伝子領域に結合する、転写因子ファミリーである。主に四肢と心臓の発生に関与し、少なくとも17種類の遺伝子が報告されている。

Tbx1の変異はDiGeorge症候群の原因であり、大動脈弓の中断や流出路の異常などの心臓表現型を示す。またTbx5の変異はHolt-Oram症候群の原因であり、心房中隔欠損症や心伝導障害などの心臓表現型を示す。

Notchシグナル

Notchシグナルとは、異種細胞間で作用するシグナルであり、NotchリガンドとNotch受容体からなる。NotchリガンドにはNotch1～4、Notch受容体？にはDelta（DLL1、3、4）とJagged（Jagged1、2）などがある。Notchリガンドは細胞膜型と分泌型に分かれるが、一般的には細胞膜型として異種細胞が接触した場所で、リガンドと受容体の相互作用が起こりシグナルを細胞内に伝える。

Notch受容体にNotchリガンドが結合すると、γセクレターゼが活性化され、Notch受容体のC末端（これをNotch Intracellular Domain［NICD］と呼ぶ）を切断し、細胞内にNICDが遊離する（図4）。このNICDが核内に移行し、遺伝子の転写を制御する。

Notchシグナルが関与する具体例の1つに、上記のEMTがある。Notchリガンドが上皮細胞のNotch受容体に結合すると、タイトジャンクションのEカドヘリンなど上皮細胞特異的遺伝子の発現がoffとなり、コラーゲンや平滑筋アクチンなどの間葉系特異的遺伝子の発現がonとなり、上皮細胞が間葉系細胞へと転換する。

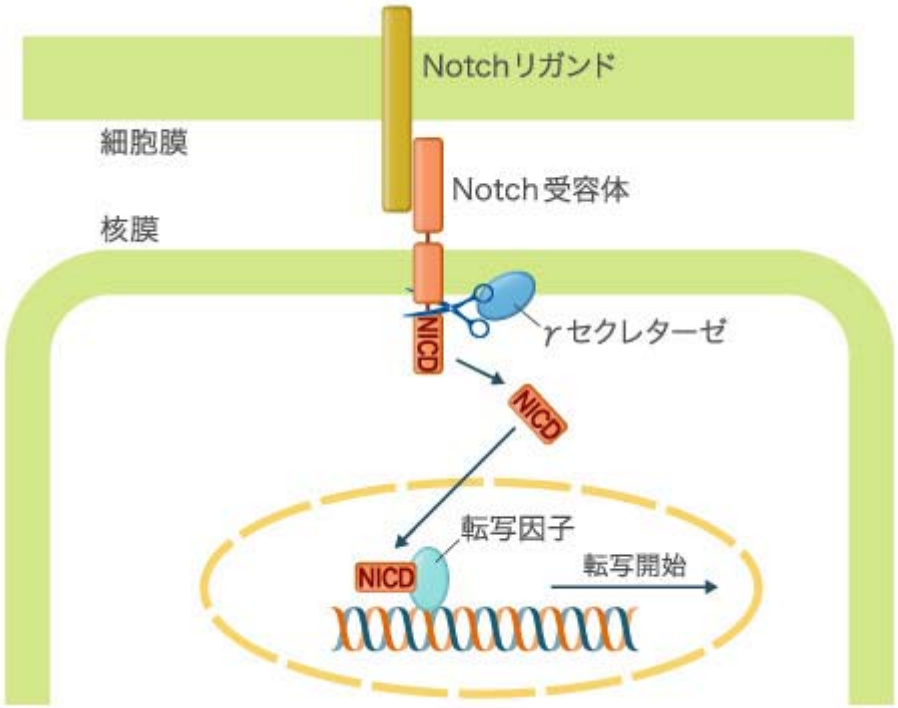

図4 Notchシグナルによる細胞内情報伝達

日経BP社

© 2006-2011 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.