

ここ数年、日本ではマラソン人口が増えている。2015年に開催された東京マラソンでは、約3万5000人のランナーが都内を駆け抜けた。

しかし一方で、高強度の運動中に突然死する人が、約1万人に1人の割合で発生している。運動中の突然死は、心筋梗塞など心臓の病気が原因で起こる場合もあるが、実はその約40%は、原因不明の突発性不整脈によるものだ。平常時の心臓の動きは正常であるにもかかわらず、激しい運動の際に不整脈の一種である心室細動を起こしてしまう。この原因の解明は医療分野で長年の課題の一つとなっていた。

そのような中、2015年9月に、「進化医学」という観点から原因の特定に成功したのが、古川哲

Research Worker Number 18

# 運動中の突然死に関する遺伝子の特定に成功

難治疾患研究所 生体情報薬理学分野 古川哲史 教授



史教授だ。

「心筋梗塞など心臓の病気に伴う不整脈の多くが、心筋梗塞が起こった周辺から発生しているのに対して、突発性不整脈の多くは、心臓の右室から肺動脈につながるところで発生していることが知られていました。それが、私が進化医学に着目した理由なのです」

## 進化の過程で生まれた「進化医学」に注目

進化医学とは、生物の進化に伴い、新たに発生した病気を研究する学問分野を指す。生物の進化の過程における最も大きな変化は、水中から陸上への生活圏の移行だ。それにより、例えば、腎臓の機能が変った。魚類において腎臓の役割は、体内に取り込んだ塩分を排出するのに対し、陸上生物

では、塩分を一定量保持する役割を担う。その機能の変化により、人にとっては高血圧を引き起こす要因にもなってしまった。

腎臓以外で大きく進化したのは心臓だと古川教授は指摘する。

魚類では1心房1心室だったのに対し、両生類では2心房1心室となり、さらに哺乳類では2心房2心室に進化している。古川教授はこう続ける。

「臓器の進化は、腎臓のようにまったく異なるものに置き換わる『建て替え型』と、心臓のように機能が追加されていく『建て増し型』の2種類に分けられます。建物の場合、建て増した継ぎ目の部分でトラブルが発生しやすいのと同様に、臓器の場合も、継ぎ目の部分で病気が発生しやすくなります」

突発性不整脈には、睡眠中に起

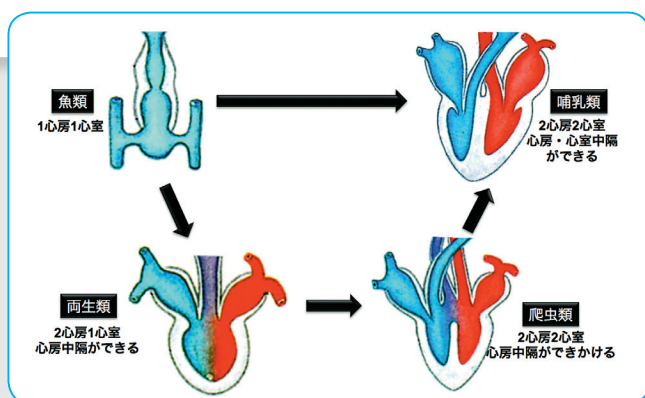
こるブルガタ症候群や、右室流出路起源心室頻拍などいくつか種類があり、どれも右室から肺動脈につながる継ぎ目の部分で発生していることから、古川教授は、心室細動も継ぎ目の部分が関与しているのではないかと考えた。

## 運動中の突然死に関与する遺伝子を特定

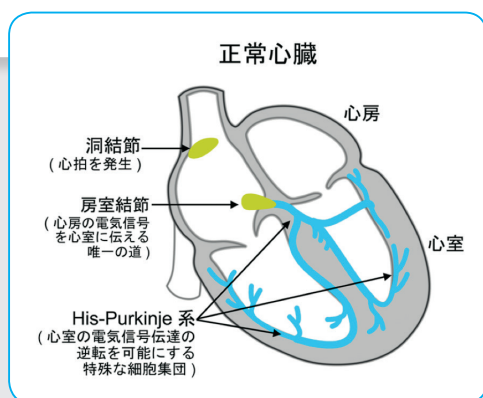
心臓には静脈から血液を受け取る心房と、動脈に血液を送り出す心室がある。心房は下方にある心室に血液を送るため、電気信号が上から下に伝わる。一方、心室は、上方にある大動脈や肺動脈に血液を送り出すため、電気信号が下から上に伝わる。心室細動とは、この電気の流れが乱れて血液を全身に送れない状態を指す。

そして、この電気信号の伝達を逆向きに行っているのが、「ヒスプルキンエ系」と呼ばれる細胞システムだ。ヒスプルキンエ系は哺乳類になってから初めて出現したシステム。これまで多くの臨床データが、運動中の心室細動の発生に、ヒスプルキンエ系が関与していることを示唆していたが、詳しいメカニズムは分かっていなかった。

(図1) 心臓は苦難の道を乗り越えた進化発生



(図2) 運動時に不整脈が起こるメカニズム



そこで、古川教授の研究チームは、2012年、ヒスプルキンエ系に選択的に発現する遺伝子である「IRX3」に着目。心室細動の関連性を調べることにした。

「IRX3のノックアウトマウスを作り実験を開始しました。マウスの心電図を24時間計測したところ、マウスの活動時間帯である夜間にだけ不整脈が発生していることが判明したのです」

さらにこのマウスに、交感神経を興奮させる薬を注射し、マウスの心臓の心室における電気信号の伝達過程を調べてみた。その結果、電気信号が上から下へと、本来とは逆向きに伝わっていることが明らかにになった。

これら2つの実験結果から、IRX3が運動中の心室における電気信号の伝達に関与しており、IRX3の遺伝子変異が、特発性不整脈を発現させているのではないかと予想した。続いて、人による検証を試みた。平常時、心臓に異常はなかったにもかかわらず、特発性の心室細動を発症して突然死した130人と、健康なボランティア250人の遺伝子配列を調べてみた。その結果、健康なボ

ランティア250人のうち1人にIRX3に遺伝子変異が見られたのに対し、特発性心室細動患者でIRX3遺伝子に異常が見られた130人のうち5人は、いずれもバレーボールなどの運動中に心室細動を起こしていた。

## 進化医学の研究拠点を指す

これらの結果から、ヒスプルキンエ系にあるIRX3の遺伝子変異が、運動中など交感神経が興奮状態にあるときに限り、心室細動を発現し、突然死を引き起こしていることが導き出された。

「今後、1人ひとりの遺伝子の特徴に合ったオーダーメイド医療が増えていくと思われます。運動中の突然死に関しても、遺伝子から発症しやすいかを判定できるようになるでしょう」

進化医学は新しい学問分野であり、研究は始まったばかりだ。古川教授は、進化医学を推し進めることで、今後心臓に限らず、あらゆる臓器でも新たな発見があると予想している。東京医科歯科大学が研究拠点となるよう画期的な治療方法の開拓を目指していく。

ふるかわ・てつし  
1983年東京医科歯科大学医学部卒業、90年同大学大学院医学研究科内科学博士課程修了、医学博士。92年同大学難治疾患研究所学術振興会特別研究員、95年同大学難治疾患研究所助教、2004年同大学大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻器官システム制御学講座分子細胞循環器学教授を経て、現在に至る。