

平井真理 (名古屋大学医学部保健学科)

Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro Patch-Clamp and computational modeling study

Hiroaki Nakamura, Junko Kurokawa, Chang-Xi Bai, Ken Asada, Jun Xu, Ronit V. Oren, Zheng I. Zhu, Colleen E. Clancy, Mitsuaki Isobe, Tetsushi Furukawa

Circulation, 2007; 116: 2913 ~ 2922

心電学における心筋再分極特性についてはいまだ解明されていないことが多い。特にQT時間については、最近、thorough QT, QT延長症候群やQTの性差に関して新しい知見が我が国から多く報告されている。QT延長症候群やBrugada症候群はイオンチャネルの遺伝子異常で発現することが知られているが、イオンチャネルの発現・機能はチャネル遺伝子に規定されるばかりでなく多くの分子との相互作用で、転写・発現・trafficking・分解などが複雑に絡み制御されている。本論文は、著者らのこれまでの報告や我が国におけるほかの研究者の報告を発展させ、progesteroneの心筋再分極特性へのnongenomic作用を初めてelegantに明らかにしたものである。

一般的に循環器領域の疾患の多くは男性であることがリスクファクターとなる。しかしながら、QT時間には性差がありQT時間は女性でより長いことからQT延長症候群や薬物誘発によるtorsades de pointesでは女性であることがリスクファクターの一つとなる。QT時間の性差は思春期以降に顕著となることから性ホルモンの関与が考えられていたが、本論文の著者らはすでにtestosteroneがnongenomic作用により活動電位持続時間(APD)を短縮する機序を解明している(Chang-

Xi, et al. *Circulation*, 2005)。薬物誘発によるQT延長も性差があり、女性で大きいことや月経周期により延長度が異なり黄体期では短いことが報告されていた(Rodrigues I, et al. *JAMA*, 2001)。さらに我が国のNakagawaらは慎重な検討に基づき、無投薬下でも月経周期によりQT時間に同様な有意差が存在することを見出し、黄体期におけるQT短縮はprogesteroneが一因であることを示唆した(PACE, 2006)。今回NakamuraらはprogesteroneのAPDに及ぼす急性効果を詳細な実験により検討し、progesterone受容体c-Src, PI3-kinase, Akt, eNOSのnongenomic pathwayによるNO産生を介して I_{Ks} 電流を増大することでAPD短縮がその機序であることを明確に示した。今後、心筋再分極特性に及ぼすnonngenic作用について、iPS細胞などの応用によりgenomeの異常を有するヒト心筋細胞で解明されたり、心外膜・心内膜、心房・心室あるいは心尖部・心基部・流出路などの部位による差異を初めとした研究が進むことが期待される。本論文は臨床的観点からもQT延長症候群や再分極特性の性差および月経周期による差に関する分子機序について、nongenomic pathwayを介した新しい知見を我が国から発信したもので大変意義深い報告である。