

Complex Arrhythmia Syndrome in a Knock-In Mouse Model Carrier of the N98S Calm1 Mutation

Wen-Chin Tsai(蔡文欽，心臟內科); Shuai Guo; Michael A. Olaopa; Loren J. Field; Jin Yang; Changyu Shen; Ching-Pin Chang; Peng-Sheng Chen; Michael Rubart*

茶酚胺多形性心室心動過速是一種先天性的多形心室心律頻脈，好發於年輕族群，休息時的心電圖和心臟超音波往往都是正常的，但在高腎上腺的刺激下，如激烈運動或情緒激動時，這種多形心室心律頻脈就會出現，而造成暈厥甚至猝死。假如未治療的話，致死率極高，將近 30%病患會發生心跳停止，80%病患會有至少一次以上的暈厥。最常見的基因突變是心臟 ryanodine 接受器及 calsequestrin 基因。乙型阻斷劑為第一線用藥但不能完全預防心律不整，所以有些病患得植入體內去顫器來做預防。在 2012 年，Nyegaard 發表了第一位因鈣調蛋白基因 1 基因點突變 (p.N98S)，造成茶酚胺多形性心室心動過速的案例，之後，越來越多因鈣調蛋白基因突變導致的茶酚胺多形性心室心動過速或 QT 期過長症候群被報告出來。我們利用 CRISPR/Cas9 方法培育出 Calm1-N98S 異合子突變鼠，此小鼠模型完全複製人類茶酚胺多形性心室心動過速病患的心律不整。在心律不整機轉的研究上，我們用全細胞膜鉗定來了解 L 型鈣通道及其他離子通道在茶酚胺多形性心室心動過速及 QT 期過長症候群這兩種基因型所扮演的離子通道角色。我們又利用鈣離子螢光顯微鏡來檢驗心肌細胞的異常鈣離子活動，此外也了解交感神經在這個心律不整所扮演的角色。這個研究更加了解此致命性心律不整的機轉，希望可提供未來治療的方針。