

氏 名	加藤 浩一
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第700号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成26年 3月10日
学位論文題目	Cardiac Channelopathies Associated with Infantile Fatal Ventricular Arrhythmias: From the Cradle to the Bench. (乳児の致死性不整脈と心臓チャネル病の関連について)
審査委員	主査 教授 岡村 富夫 副査 教授 竹内 義博 副査 教授 等 誠司

論文内容要旨

※整理番号	706	(ふりがな) 氏名	かとうこういち 加藤浩一
学位論文題目	Cardiac Channelopathies Associated with Infantile Fatal Ventricular Arrhythmias: From the Cradle to the Bench. (乳児の致死性不整脈と心臓チャネル病の関連について)		
【目的】	<p>新生児期から乳児期にかけての致死性不整脈の一部が心臓チャネル病によるものであるという事は以前より疑われており、乳幼児突然死症候群の解剖検体の遺伝子解析結果がその仮説を裏付けるものとしてこれまでも複数報告されている。しかし、実際に不整脈イベントを来した症例におけるチャネル遺伝子異常の頻度や、機能異常の詳細な解析は、充分になされていない。本研究では一歳未満で致死性不整脈が記録された症例において、遺伝子異常が同定される頻度、またその変異がチャネルの機能に与える影響について検討した。</p>		
【方法】	<p>一歳未満での致死性不整脈イベントの記録を有する7症例の血液サンプルを用いて遺伝性不整脈の原因遺伝子とされる <i>KCNQ1</i>, <i>KCNH2</i>, <i>KCNE1-5</i>, <i>KCNJ2</i>, <i>SCN5A</i>, <i>GJA5</i>, <i>CALM1</i> の異常を検索した。同定された遺伝子変異については、変異を組み込んだプラスミドを作成し、培養細胞を用いた強制発現系を作成した。発現したイオンチャネルの機能に関してはパッチクランプ法を用いて電流を測定・解析した。</p>		
【結果】	<p>7例中の5例に心臓イオンチャネル遺伝子の異常を認め、その内訳は <i>SCN5A</i> の変異が4例 (p.N1774D, p.T290fsX53, p.F1486del and p.N406K)、<i>KCNH2</i> の変異 (p.G628D) が1例であった。機能解析では <i>SCN5A</i> の N1774D、F1486del、及び N406K 変異は遅延ナトリウム電流を伴う機能獲得型変異の特徴を示したが、同じ <i>SCN5A</i> の変異でも T290fsX53 は電流密度が極端に低下する機能喪失型の特徴を示した。</p>		

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること

KCNH2 の G628D 変異についても電流量が減少する機能喪失型変異の特徴が見られた。

【考察】

1976年に Schwartz らが乳幼児突然死症候群（以下 SIDS）と心臓チャネル病が関連している可能性を指摘して以来、両者の関連については複数の研究報告がなされている。死後検体を用いた遺伝子解析研究では、SIDS のおよそ 9% に心臓イオンチャネル遺伝子の変異があることが明らかとなり、特にナトリウムチャネル関連の遺伝子に変異が集中する傾向がある事も報告された。しかし、これらの多くが、生前の不整脈イベント等の記録を持たない SIDS の死後検体における研究であるため、実臨床において致死性不整脈を来した乳児を見た場合、どの程度の頻度で心臓チャネル病が存在するのか、また遺伝子検索を考慮すべきか、といった問題は未解決のままである。

本研究で我々は、遺伝子異常が同定された 5 例の内 4 例に心臓ナトリウムチャネルの変異を認めており、先行する死後検体スクリーニング結果と合致する所見を得た。2010年に我々のチームが報告した国内の複数施設の乳幼児 QT 延長症候群の検索結果では、70%以上の遺伝子異常が KCNQ1 または KCNH2 の二つの心臓カリウムチャネル遺伝子に集中していた。この報告と今回の我々の研究との相違は、先行研究のコホートが有症状、無症状に関わりなく QT 延長症候群が疑われる症例から成るのに対して、本研究の対象が致死性不整脈を来した症例のみからなっているためであると考えられた。換言するなら、より重篤で危険な不整脈発作を呈している例には心臓ナトリウムチャネル異常が多いと言える。

機能解析では、SCN5A の 4 変異及び KCNH2 の変異のいずれもがチャネル機能の有意な変化を引き起こしており、各症例の臨床像と合致する所見であった。特に、F1486del の著明な遅延電流は、本研究の対象症例中最重症であった患児（Case #2）の臨床像を説明しうるものである。

【結論】

7 例の乳児致死性不整脈症例の遺伝子検索を通して、心臓チャネル病が高頻度に認められる事、またその中でも心臓ナトリウム遺伝子 SCN5A の異常が多い事が明らかとなった。機能解析では、ナトリウム電流が増加するものから減少するようなものまで多彩な変化が見て取れた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	706	氏名	加藤 浩一
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>近年、乳幼児突然死症候群と心臓チャネル病との関連が指摘され、死後検体での検討では9%に心臓イオンチャネル遺伝子異常が報告されている。本研究では、一歳未満で致死性心室不整脈が記録された全7例に対して、11種類の遺伝子について解析した。</p> <p>その結果、7例中5例に遺伝子異常が見つかり、その内4例はナトリウムチャネル (SCN5A) に、1例はカリウムチャネル (KCNH2) に変異が認められた。SCN5Aにおける変異の種類 (N1774D、F1486del、N406K、T290fsX53) は各々異なるが、N1774DとT290fsX53の変異を新たに見出した。変異遺伝子を培養細胞に発現させて機能解析を行うと、T290fsX53以外の変異では大きな遅延性ナトリウム電流が記録され、QT延長を生じる原因と考えられた。T290fsX53ではSCN5Aの発現低下が生じ、ブルガダ型異常心電図の原因と考えられた。</p> <p>本研究は、乳児の致死性心室性不整脈が心臓イオンチャネル遺伝子異常で起こる頻度が高いことを示すと共に、変異のあるチャネルを同定することにより、適切な治療方法を示唆できることを明らかにした。</p> <p>以上のことから、本論文は、乳児の致死性不整脈と心臓チャネル病の関連について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 596字)</p> <p style="text-align: right;">(平成26年1月31日)</p>			