

氏 名	地 藤 (岡) 優 子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 2 9 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 2 3 年 3 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	Atrioventricular Block-Induced Torsades de Pointes with Clinical and Molecular Backgrounds Similar to Congenital Long QT Syndrome (先天性 QT 延長症候群に類似した分子病態を示したトルサードポワント合併の房室ブロック症例についての検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 陣 内 皓 之 祐 副 査 教 授 岡 村 富 夫 副 査 教 授 永 田 啓

論文内容要旨

※整理番号	634	氏名 (ふりがな)	じとう ゆうこ 地藤 優子
学位論文題目	Atrioventricular Block-Induced <i>Torsades de Pointes</i> with Clinical and Molecular Backgrounds Similar to Congenital Long QT Syndrome (先天性 QT 延長症候群に類似した分子病態を示したトルサードポワント合併の房室ブロック症例についての検討)		
[研究の目的]			
<p>QT 延長症候群は、心筋再分極異常により心電図上 QT 時間延長を示し多形性心室頻拍 (<i>Torsades de Pointes</i> ; TdP)等の致死的不整脈を引き起こす可能性がある。先天性 QT 延長症候群では心筋イオンチャネルの遺伝子異常の関与が明らかである。一方で後天性 QT 延長症候群は低カリウム血症、薬剤、徐脈、基礎心疾患によって QT 延長を引き起こす群を指すが、その遺伝学的背景は明らかではない。海外の報告では QT>600ms を示す成人の完全房室ブロック(C-AVB)患者では 29 例中 5 例に遺伝子異常を認めたとの報告がある。しかし日本人において AVB から QT 延長をきたした患者群の遺伝学的背景や詳細な臨床像は明らかにされていない。</p> <p>そこで本研究の目的は、日本人成人において、高度 AVB により QT 延長、TdP を引き起こした患者群の遺伝学的背景、臨床像、変異チャネルの電気生理学的特性・シミュレーションでの活動電位の特性を明らかにすることである。</p>			
[方法]			
<p>対象は滋賀医科大学、京都大学、及び国立循環器病センターに遺伝性不整脈疾患を疑われて遺伝子解析を依頼された症例中 高度 AVB の徐脈から QT 延長・TdP を示した成人症例で、その臨床像、心筋イオンチャネル遺伝子解析の結果、変異チャネルの電気生理学的特性・コンピューターシミュレーションでの活動電位持続時間(APD)について検討した。</p> <p>心筋イオンチャネル遺伝子として KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNE2 の遺伝子異常の有無を検索した。</p> <p>電気生理学的検討は、今回確認された遺伝子変異について変異を組み込んだ DNA 断片を作製し PCR 法で増幅、哺乳類 CHO 細胞に導入後 48-72 時間で whole cell patch clamp 法を用いて 37°C 下で EPC-8 patch clamp amplifier (HEKA, Lambrecht, Germany) を使用し、各電流を測定した。</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。

[結果]

対象患者は14例で、そのうち女性は13例であった。発症時平均年齢 57 ± 21 歳、2例にQT延長や若年突然死の家族歴を認めた。AVB時心拍数:HR 44 ± 11 bpm、QTc 561 ± 76 ms、非AVB時(7例で評価)HR 64 ± 27 bpm、QTc 495 ± 42 ms、(HR ; $P < 0.05$)と、非AVB時でもQT時間の延長を認めた。治療は全例に体内式心臓ペースメーカー(PM)または埋め込み型除細動器(ICD)の埋め込みが施行されていたが、3例にTdP・心室細動(VF)の再発を認めた。再発例での誘因は、wenckebach型ブロックの徐脈、pacing failure、pacing rateより速い自己心拍出現、であった。

遺伝子検索では、14例中4例(28.6%)に心筋カリウムチャンネル関連遺伝子の異常を認めた。その内訳は、KCNQ1:1例 G272V、KCNH2:3例 D111V;A490T;P846Tで、全て非Pore領域のmissense異常であった。

変異チャンネルの電気生理学的検討では、CHO細胞に、野生株cDNAを発現させたとき、変異体cDNAを発現させたとき、そして野生株と変異体を共発現させたときの電流を比較した。今回の4つの変異体全ては、脱分極パルスを与えて得られた活性化曲線の検討で、dominant-negative効果を有する電流抑制を示した。これは変異体が正常蛋白の機能まで抑制し重大な電流変化を引き起こすことを示唆し、先天性QT延長症候群に見出される変化である。また不活性化や脱活性化の過程の検討でも、変異体は野生株と異なる経過を示した。

コンピューターシミュレーションでのAPDの検討では、正常心拍下(HR60bpm)、頻拍下(HR100bpm)、徐脈下(HR30bpm)と3条件の心拍数を仮定して調べたところ、KCNQ1:G272Vの変異体では3条件全てで早期後脱分極(EAD)が出現、KCNH2の3変異体では正常・頻拍下で野生株と比較してAPD延長し、徐脈下ではEADが出現した。EADはTdP・VF等の致死性不整脈を引き起こす可能性のある誘発活動であり、KCNH2の変異体は徐脈下で致死性不整脈を誘発し易いことが示唆された。

[考察]

本研究において、高度AVBの徐脈からQT延長・TdPを示した成人症例で28.6%に遺伝子異常を認め、それら変異体の電気生理学的特性は、先天性QT延長症候群の変異体に類似した、強い電流抑制を示した。また我々の成人症例の非AVB時のQT間隔も延長していることから、無症状で成人した後に高度AVBによる徐脈が引き金になり、TdP発症に至ったと考えられる。今回は遺伝子異常を認められなかった10例にも、現在未解明の遺伝子異常が関与している可能性も否定できない。

[結論]

高度房室ブロックからTdPを合併した後天性QT延長症候群の患者の一部はloss-of-function型の心筋イオンチャンネル関連遺伝子異常を有し、高度徐脈時の致死性不整脈の出現に関与していることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	634	氏名	地藤 優子
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>QT 延長症候群(LQTS)は、先天性と後天性に分けられる。先天性 LQTS では心筋イオンチャネルの遺伝子変異の関与が明らかだが、後天性 LQTS はその遺伝学的背景は明らかではない。海外で QT>600ms を示す成人の完全房室ブロック (C-AVB) 患者に遺伝子変異を認めたとの報告がある。しかし日本人で AVB 起因性 LQTS 患者の遺伝学的背景は明らかにされていない。</p> <p>本研究の目的は、日本人成人において、高度 AVB により QT 延長、多形性心室頻拍 (TdP) を引き起こした患者群の遺伝学的背景、臨床像、変異チャネルの電気生理学的特性・シミュレーションでの活動電位の特性を明らかにすることである。</p> <p>その結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AVB 誘発性 TdP 症例の 28.6% に 4 つの LQTS 関連遺伝子変異を認めた。 2. CHO 細胞を用いた変異チャネルの機能解析では、すべて mild な dominant-negative 効果を有する loss of function に関与する変異であった。 3. 機能解析結果を用いたコンピューターシミュレーションでは、変異チャネルで活動電位持続時間 (APD) の延長を認め、徐脈時に早期後脱分極 (EAD) の出現を認めた。 4. AVB 誘発性 TdP 症例は一部に LQTS 関連遺伝子変異を有し、高度徐脈時の致死的不整脈の出現に関与していることが示された。 <p>本論文では、高度 AVB 起因の LQTS 症例について新しい知見を与えるものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、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 553 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 23 年 1 月 25 日)</p>			