

氏 名	長 岡 伊 織
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 6 8 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 0 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Mutation Site Dependent Variability of Cardiac Events in Japanese LQT2 Form of Congenital Long-QT Syndrome  (日本人先天性2型QT延長症候群における遺伝子変異部位による心臓イベント発症リスク評価)
審 査 委 員	主 査 教 授 松 浦 博  副 査 教 授 三 ツ 浪 健 一  副 査 教 授 陣 内 皓 之 祐

## 論文内容要旨

*整理番号	573	(ふりがな) 氏 名	ながおか いおり 長岡 伊織
学位論文題目	<p>Mutation Site Dependent Variability of Cardiac Events in Japanese LQT2 Form of Congenital Long-QT Syndrome</p> <p>(日本人先天性 2 型 QT 延長症候群における遺伝子変異部位による心臓イベント発症リスク評価)</p>		
<p><b>【研究の目的】</b></p> <p>2型QT延長症候群における予後予測因子として遺伝子異常の部位が注目されているが、日本人症例での報告はされていない。今回我々は日本人 2 型 QT 延長症候群症例において遺伝子異常部位と臨床像との関連を明らかにする為に以下の検討を行った。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>対象は滋賀医科大学、京都大学、国立循環器病センターを受診した QT 延長症候群患者のうち遺伝子学的に 2 型 QT 延長症候群と診断した 69 家系 118 症例である。遺伝学的診断には、患者血液より抽出した DNA を用いた。2 型 QT 延長症候群をきたす原因遺伝子である <i>KCNH2</i> 遺伝子を PCR 法、DHPLC 法によりスクリーニングし、異常が疑われる症例に関してシーケンス法を用いて遺伝子異常を同定した。そうして <i>KCNH2</i> 遺伝子に異常が見られた 118 例を今回の検討の対象とした。また、各症例を <i>KCNH2</i> 遺伝子異常の場所により pore 群(塩基配列で 550-650 と定義)とそれ以外を non-pore 群として 2 群に分類した。心臓(致死性不整脈)に関連する症状を意識消失、心停止、心臓突然死に定義し、各症例の症状の有無、ECG のパラメータ(RR 間隔、QT 時間、QTpeak 時間、QTpeak-end 時間)に関して pore 群と non-pore 群で比較検討した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>今回検討した 69 家系には <i>KCNH2</i> の遺伝子に 62 個の異常が見つかった。そのうち、pore 領域には 27(44%)個、non-pore 領域には 35(56%)個であった。また、pore 領域の異常にはミスセンス変異が 25 例(93%)と多く見られ、non-pore 領域には塩基の欠失変異、挿入変異、フレームシフト変異、ナンセンス変異などの複雑な遺伝子変異が 15 例(43%)見られた。</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。
2. ※印の欄には記入しないこと。

臨床症状に関しては、pore 群では QT 延長症候群の診断スコアである Schwartz スコアで高値、QT 時間、Tpeak-end 時間にも有意に延長が認められた。しかし、TdP (*torsade de pointes*)が確認できた頻度、T wave alternant (変動性 T 波)には差がなかった。また、ノッチ状の T 波は pore 群で有意に多く見られた。心臓関連症状は pore 群で多く認められていた。

更に、Kaplan-Meier 法にて心臓関連症状の発症を検討したところ、pore 群ではより若年で症状を起こしていることがわかった(log-rank;  $P=0.049$ )。しかし、多くの場合症状があつて病院を受診する発端者では症状発症している率が高く、家族症例では症状を伴っている可能性が低いことは明らかであることから、発端者(67 例)と家族症例(51 例)を分けて再検討を行った。それによると、発端者では pore 群と non-pore 群との間には症状発症は同等であった。さらに、家族症例に限定した検討では有意に pore 群で若年発症していることがわかった(log-rank;  $P=0.0005$ )。更に、家族症例の臨床像を検討したところ、明らかに pore 群で QT 時間、Tpeak-end 時間の延長が見られた。更に、Pore 群では心臓関連症状が 11 例(48%)に見られていたのに対して、Non-pore 群では症状を有していた症例は 1 例もなかった。

#### 【考察】

Moss らは 179 人の 2 型 QT 延長症候群患者において pore 領域に変異を有する患者では心臓関連症状を効率的に有しておりかつ QT 時間も延長していたと報告している。今回の我々の検討では日本人症例において検討を加えたわけであるが、全症例で検討した場合 pore 群と non-pore 群間の差は比較的少なかった。これは、発端者では 2 群間で差が無く、家族症例で有意に差があったという事実が起因しているものと思われた。

また、遺伝子変異の変異型(ミスセンス変異、欠失変異、挿入変異、フレームシフト変異、ナンセンス変異など)による臨床像の違いにも注目すべきである。更に、近年 NMD (nonsense-mediated mRNA decay)という機構が dominant negative suppression 効果を減弱させるとの報告があり、本症例群でも non-pore 領域の変異症例で欠失変異、挿入変異、フレームシフト変異などによりストップコドンとなり、正常な蛋白合成がストップしてしまう遺伝子変異が多く認められており、NMD を引き起こし臨床像が悪化するのを防いでいる可能性があると考えられた。

#### 【結論】

本研究では *KCNH2* 遺伝子に異常を有した 118 例の 2 型 QT 延長症候群患者において遺伝子異常の部位と臨床像の関連を検討した。家族症例において遺伝子異常が pore 領域にあった場合 QT 時間は延長し、より若年で心臓関連症状を起こす傾向がある事がわかった。本検討により家族症例で遺伝子変異による重症度の違いが見出されたことは、表現型に乏しい家族症例の予後を予測する場合に非常に有用であると考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	579	氏名	長岡 伊織
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>2型QT延長症候群(LQT2)症例において遺伝子異常部位と臨床像との関連を明らかにする目的で、遺伝子解析に基づきLQT2と診断された69家系118症例を対象に検討を行った。各症例をKCNH2遺伝子の異常の場所によりpore群(56症例)とnon-pore群(62症例)の2群に分類し、心イベント出現の有無、安静時心電図のパラメータ、Schwartzスコア、性別について解析した。pore群ではQTc時間の有意な延長が認められ、より若年で発症していた。さらに発端者(67例)と家族症例(51例)に分けた解析で、発端者ではpore群、non-pore群間で症状発症時期に差がなかったが、家族症例では有意にpore群で若年発症していた。</p> <p>このように、本論文はLQT2症例において発端者ではKCNH2遺伝子の変異部位によるリスク評価は困難であるが、家族症例ではpore領域に変異を有する場合にリスクが高いという重要な知見を提供したものであり、博士(医学)の学位を授与するに値するものと認められる。</p> <p style="text-align: right;">(平成20年2月14日)</p>			