

氏 名 市川 麻理

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士甲第774号

学位授与の要件 学位規則第4条第1項

学位授与年月日 平成29年 3月10日

学位論文題目 Phenotypic Variability of *ANK2* Mutations in Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes

(*ANK2* 変異を有する遺伝性特発性不整脈症候群患者の多様な表現型について)

審査委員 主査 教授 松浦 博

副査 教授 扇田 久和

副査 教授 田中 俊宏

論文内容要旨

※整理番号	782	(ふりがな) 氏名	(いちかわ まり) 市川 麻理
学位論文題目	Phenotypic Variability of <i>ANK2</i> Mutations in Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. (<i>ANK2</i> 変異を有する遺伝性特発性不整脈症候群患者の多様な表現型について)		
<p>【目的】</p> <p><i>ANK2</i> は Ankyrin-B をコードしている。Ankyrin-B は、細胞骨格と細胞膜を結ぶ重要な機能を持つ蛋白であり、心筋細胞において種々の ion channel/exchanger を細胞膜に固定または安定化させる役割を担っている。当初、<i>ANK2</i> 変異は QT 延長症候群(LQTS)type4 の原因遺伝子として報告されたが、その後、洞不全症候群(SSS)から心室性不整脈まで多様な不整脈も引き起こすことが報告され、現在は、幅広い臨床所見を示す疾患群として、Ankyrin-B syndrome と呼ばれている。しかし、<i>ANK2</i> 変異症例の報告数は少なく、その臨床所見は未だ明らかになっていない。また、過去の報告症例は大部分がヨーロッパ系民族であり、日本人症例の報告はない。その一因として、<i>ANK2</i> は 45 ものエクソンから成る巨大な遺伝子であるため、従来の Sanger 法で変異を検索するには大き過ぎたことが挙げられる。しかし、近年の次世代シーケンサー(NGS)の進歩により、多くの遺伝子を短時間で検索することが可能になった。本研究では、遺伝性特発性不整脈症候群(IPAS)における <i>ANK2</i> 変異の割合や、その臨床所見を検討することを目的に、主要な不整脈遺伝子に変異が同定されなかった IPAS 患者を対象に、NGS を用いて <i>ANK2</i> 変異の検索を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>対象は、遺伝子検査目的に滋賀医科大学/京都大学もしくは国立循環器病研究センターに紹介された IPAS 患者のうち、主要な不整脈遺伝子に変異を同定しなかった 535 名。DNA は、対象者の末梢血白血球から抽出した。325 例は、当大学にて NGS を用いて targeted gene sequencing を行い、210 例は国立循環器病研究センターにて whole-exome-sequencing を行なった。得られた variant のうち、5 つの public database 全てにおいて minor allele frequency(MAF)<0.005 のものを変異と定義した。変異の重症度は、4 つの予測ソフトで評価した。<i>ANK2</i> 変異と臨床データについて、比較検討を行なった。</p> <p>【結果】</p> <p>535 例の IPAS 症例のうち 12 例(2.2%)に、7 つの <i>ANK2</i> 変異を同定した。これらは <i>ANK2</i></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を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

遺伝子全体に分布しており、複数の予測ソフトで *damaging* と推定された。12 例の *ANK2* 変異症例は、LQTS、ブルガダ症候群(BrS)、SSS など種々の表現型を示していた。12 例中 8 例に失神歴があり、そのうち 5 例で *torsades de pointe*(TdP)/心室細動(VF)を検出し、2 例に心臓電気生理学的検査で VF が誘発された。12 例中 8 例に徐脈を認め、男性患者 5 例は全員徐脈を呈していた。12 例全員、心臓の構造的異常は認めなかった。12 例中 8 例の LQTS 患者のうち 7 例は、エピネフリン負荷テストや薬剤など何らかの QT 延長因子の存在下では QT 延長を示したが、平常時の QT 時間はほぼ正常範囲内であった。特に、そのうち 4 例の LQTS 患者は、TdP のエピソード前後でのみ顕著な QT 延長を示していた。12 例中 7 例が、突然死や失神、徐脈などの家族歴を有していた。12 例中 10 例が成人後の発症であった。

【考察】

535 例の日本人 IPAS 患者中 12 例、2.2%に *ANK2* 変異を同定し、その表現型は、ヨーロッパ系民族での報告と同様、LQTS、BrS、SSS など多様であった。各表現型を示す機序はまだ明らかでないが、Ankyrin-B は、Na channel、Na/Ca exchanger など、BrS や LQTS と関わる種々の膜タンパクと細胞膜とのアダプターとして働いており、*ANK2* 変異によりそれらの膜タンパクの働きに影響を与えるものと推測された。

臨床所見として、*ANK2* 変異症例 12 例中 7 例で心室性不整脈が検出されており、加えて、心室性不整脈が検出されていない残りの 5 例のうち 2 例に、突然死の家族歴があった。これらより、*ANK2* 変異が TdP や VF などの致死的不整脈と関連している可能性が示唆された。

また、8 例の LQTS 中 7 例が潜在性であり、エピネフリン、低カリウム血症、徐脈など QT 延長因子の存在下では QT 延長を認めたが、それらの因子が取り除かれると QT 時間は正常化した(443 ± 37 ms)。加えて、診断に至った平均年齢も、 39 ± 17 歳と典型的な先天性 LQTS と比較して遅く、二次性 LQTS として矛盾しない結果であった。最近の我々の研究から、二次性 LQTS 中の潜在性遺伝性 LQTS の頻度が比較的高いことが分かっており、本研究の結果と合わせ、*ANK2* が二次性 LQTS の原因遺伝子である可能性が考えられた。

【結論】

様々な表現型の IPAS 患者から、*ANK2* 変異が同定された。Ankyrin-B syndrome は、IPAS、中でも心室性不整脈例や二次性 LQTS 例において、鑑別診断として重要である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	782	氏名	市川 麻理
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>本論文では、ANK2 遺伝子変異を有する遺伝性特発性不整脈症候群 (IPAS) 患者の表現型について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 日本人 IPAS 患者 535 例中 12 例 (2.2%) に、7 つの ANK2 遺伝子変異を同定した。2) その表現型は、これまでのヨーロッパ系民族での報告と同様に、QT 延長症候群 (LQTS)、ブルガダ症候群、特発性心室細動、洞不全症候群など、多様であった。3) ANK2 遺伝子変異を有していた LQTS 患者 8 例中 7 例が潜在性であり、エピネフリンや薬剤など心電図 QT 時間の延長因子の存在下では QT 延長を認めたが、それらの因子が取り除かれると QT 時間は正常化していた。診断に至った平均年齢も典型的な先天性 LQTS と比較して高く、ANK2 遺伝子が二次性 LQTS の原因遺伝子である可能性が考えられた。4) ANK2 遺伝子変異症例 12 例中 7 例で心室性不整脈が検出されており、失神や心室性不整脈が検出されていない残りの 5 例中 2 例においても、突然死の家族歴があった。これらより、ANK2 遺伝子変異が致死的心室性不整脈と関連している可能性が示唆された。 <p>本論文は、ANK2 遺伝子変異と二次性 LQTS や心室性不整脈との関連について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、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 589字)</p>			