

氏 名	藤居 祐介
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士甲第775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	A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca^{2+} release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia (short-coupled torsades de pointes の臨床学的および遺伝学的背景の検討)
審査委員	主査 教授 辻川 知之 副査 教授 等 誠司 副査 教授 野崎 和彦

論文内容要旨

*整理番号	783	(ふりがな) 氏名	ふじい ゆうすけ 藤居 祐介
学位論文題目	A type2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca ²⁺ release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia (short-coupled torsades de pointes の臨床学および遺伝学的背景の検討)		
<p>【目的】 特発性心室細動は器質的心疾患を伴わない致死性不整脈として知られている。Short-coupled variant of torsade de pointes (scTdP)はその亜形として1980年代後半頃より報告されるようになり、本疾患は極めて短い連結期(300ms以下)の心室期外収縮(PVC: premature ventricular contraction)から始まる多形性心室頻拍(TdP: torsade de pointes)を特徴とし、通常時の心電図異常やその他の器質的な異常を認めない稀な不整脈である。近年、その発症には刺激伝導系の関与や、リアノジン受容体遺伝子の変異が示唆される報告も見られるが、症例の報告自体が少なく、その発症機序についてはまだ不明な点が多い。本研究では当施設のデータベースに見られたscTdP症例についてその臨床学的背景、および遺伝学的背景の検討を行った。</p> <p>【方法】 当研究室のデータベースに登録されている症例から7例のscTdP症例(年齢34±12歳、男性4名、女性3名)について検討を行った。心電図、心エコー、心臓カテーテル検査、心臓電気生理検査等の一般的な検査での評価を行った。また次世代シーケンサーを用いて遺伝子変異のスクリーニングを行い、そこで認められたリアノジン受容体2(RyR2: ryanodine receptor 2)遺伝子の変異に対して正常アレルとの頻度の比較、in silico toolを用いた機能変化の予測を行った。また、ヒト胎児腎細胞由来の培養細胞(HEK293 cell: Human embryonic kidney cells 293)にRyR2を誘導発現させ、蛍光指示薬のfluo-4を用いた細胞質カルシウム測定と、蛍光蛋白質R-CEPIA1er: red fluorescence SR-targeted Ca sensorを用いた小胞体内腔カルシウム測定を行い、リアノジン受容体の機能変化について検討した。</p> <p>【結果】 捉えられたPVCの連結期の平均は282±13msと極めて短いものであった。その他の心電図所見や、心エコー、心臓カテーテル検査、心臓電気生理検査においては本疾患において特徴的な所見は見出されなかった。遺伝子解析の結果において、RyR2遺伝子の新たな3変異と1多型を同定した。新たな変異のうちp.Ser4938Pheは健常人には</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。

見られない変異であり、機能予測においても病原性を示すものであった。HEK293を用いた機能解析では、p.Ser4938Phe 変異はリアノジン受容体の小胞体から細胞質へのカルシウム放出が見られず、重度の機能喪失変化が見られた。一方、他の2変異と1亜形に関しては、軽度の機能獲得変化を示していた。

【考察】

TdP はしばしば QT 延長症候群において見られ、通常は T 波の下行脚に発生する PVC をきっかけに TdP が誘発される。これまでの報告では scTdP は安静時心電図において QT 延長などの特徴的な所見は見られず、PVC は T 波の上行脚に発生しその連結期は 300ms 以下と極めて短いものであるとされており、今回の我々の症例においても同様であった。安静時心電図において特徴的な所見を有さない致死性不整脈疾患としてはカテコラミン誘発性多型性心室頻拍 (CPVT: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) が知られているが、CPVT は運動負荷により 2 方向性の心室頻拍が誘発されることが特徴である点が scTdP とは異なる。CPVT においては RyR2 遺伝子の変異が多く報告されており、その変異は多くは機能獲得型変異であると言われているが、機能喪失型変異の報告も少なからずされており、RyR2 の機能喪失型変異が CPVT と scTdP という異なる 2 つの表現型を示す機序は現時点では明らかでない。しかしながら、細胞質および小胞体内の異常なカルシウム動態、特に小胞体からのカルシウムオーバーロードが、早期後脱分極を引き起こし、ひいては催不整脈性に繋がっているものと推察された。

【結論】

scTdP 症例においてリアノジン受容体の機能喪失を示す変異を有する症例を認め、細胞内カルシウム動態の変化が致死的不整脈の発症に関与している可能性が示唆されるが、少ない症例での検討であり、今後さらなるデータの蓄積が必要と考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	783	氏名	藤居 祐介
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>本論文では致死性不整脈の一つであり、極めて短い連結期の心室期外収縮から始まる心室頻拍を特徴とする short-coupled variant of torsade de pointes (scTdT) の臨床生理学的背景、および遺伝学的背景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) データベースの中で PVC の連結期が 300ms を示したのは 7 例であった。2) 7 例中、リアノジン受容体 2 (RyR2) 遺伝子の新たな 3 変異と 1 多型を同定した。3) 新たな変異のうち、S4938F は In silico 分析による機能予測で病原性を示した。4) HEK293 細胞へ遺伝子導入した機能解析では、S4938F 変異は RyR2 の小胞体から細胞質への Ca^{2+} 放出が見られず、機能喪失変化が生じていた。 <p>本論文は、scTdT 症例のなかで、リアノジン受容体の機能喪失を示す遺伝子変異を有する症例が存在するという新たな知見を与えものであり、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定されたので、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 459 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29 年 1 月 25 日)</p>			