

氏 名 松本 祐一

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第780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 Contribution of a *KCNH2* variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote

(先天性 QT 延長症候群および後天性 QT 延長症候群における *KCNH2* 遺伝子変異の役割についての検討)

審 査 委 員 主査 教授 漆谷 真

副査 教授 勝山 裕

副査 教授 江口 豊

## 論 文 内 容 要 旨

*整理番号	<b>7 8 8</b>	(ふりがな) 氏 名	(まつもと ゆういち) 松 本 祐 一
学位論文題目	Contribution of a <i>KCNH2</i> variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote		
<p><b>【目的】</b></p> <p>QT 延長症候群には先天性 QT 延長症候群と後天性 QT 延長症候群の二通りの臨床表現型がある。本研究では <i>KCNH2</i> 遺伝子変異が上記の二つの異なる臨床表現型にいかに関与しているのかについて検討した。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>1996 年から 2014 年の間に QT 延長症候群の発端者に対して遺伝子検査をおこなった結果、389 人の発端者において、おもな 5 つの原因遺伝子 <i>KCNQ1</i>, <i>KCNH2</i>, <i>SCN5A</i>, <i>KCNE1</i>, <i>KCNE2</i> のいずれかに関する遺伝子変異が認められた。申請者は <i>KCNH2</i> 遺伝子における p. His492Tyr の遺伝子変異保因者の臨床表現型について検討を行った。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>QT 延長症候群の 10 家系においてヘテロ接合体の p. His492Tyr の遺伝子変異が認められた。6 名の発端者 (26±23 歳) はさらに別の変異も伴っており、その 6 名のうちの 2 名には情動刺激や電話の呼び出しベルを契機とした失神歴があった。これらの 6 名と比較すると残り 4 名の発端者 (42±33 歳) が診断された年齢はより高齢になってからであり、かつ遺伝子変異は p. His492Tyr のみの単独で、それ以外の遺伝子変異を併せ持っていなかった。これら 4 名の発端者に致死的不整脈が起こった際にはかならずなんらかの後天的な増悪因子が関わっており、原因薬剤の使用が 2 名、低カリウム血症が 1 名、徐脈が 1 名であった。p. His492Tyr の遺伝子変異を含む複数の遺伝子変異を有する場合の QTc 時間が 481±40ms だったのに対して、p. His492Tyr の遺伝子変異のみを単独で有する保因者の QTc 時間は 445±10ms と顕著に短縮していた (<math>p=0.041</math>)。</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。

**【考察】**

本研究ではp.His492Tyr変異保因者について臨床的視点および遺伝学的視点から明らかにし、以下の2つの重要な知見を得た。(1) *KCNH2* p.His492Tyr変異が症候性のRomano-Ward syndromeを引き起こすには更なるQT延長症候群関連遺伝子の変異を併せ持っていることが必要であり、(2)後天的な増悪因子が加わらなければヘテロ接合体保因者は軽度QTc時間延長を来すのみであった。

これまでの報告にもある通り、p.His492Tyr変異は比較的良性の臨床表現型を呈するが、偶然の二次的因子が加わることで潜在化していたQT延長症候群が現れてくる。したがって軽症の表現型である潜在性QT延長症候群が様々な二次的因子によって後天性QT延長症候群を引き起こす可能性について我々は常に注意していなければならない。

本研究ではp.His492Tyr変異に加えてそのほかの変異を併せ持った6名の発端者で先天性のQT延長症候群が認められた。単一変異のみを有するQT延長症候群に比べて2つないしそれ以上の変異を併せ持つQT延長症候群患者はより重篤な症状を呈したり、あるいはより若年期から心事故を引き起こす。実際に複数の変異を併せ持った患者のQT時間はp.His492Tyr単一変異のみを有する患者に比べて著しく延長していた。したがってp.His492Tyr変異にその他の変異を複合することで先天性QT延長症候群を呈すると考えられた。

**【結論】**

*KCNH2* p.His492Tyr変異がRomano-Ward syndromeを呈したのはそれ以外の別の変異を有していた場合であり、比較的軽症な臨床表現型を呈するヘテロ接合体保因者に対しては、偶発的に2次的増悪因子に遭遇することによって、それまで潜在化していた兆候が顕在化することがあるため、これを予防するために十分な配慮が必要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	788	氏 名	松本祐一
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>QT 延長症候群（LQTS）は先天性と二次性という重症度が異なる 2 病型が存在するが、その分子病態の背景は不明である。本論文では先天性 LQTS と、二次性 LQTS における LQTS 関連遺伝子を網羅的に解析、単独変異と複合変異の臨床所見の相違の有無について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <p>1）先天性、二次性 QT 延長症候群を呈する 918 名において 389 例に LQTS 関連遺伝子の変異を同定し、そのうち 10 例で KCNH2 遺伝子に H492Y 変異を認めた。そのうち 4 例は H492Y 変異単独変異、6 例は H492Y 変異以外にもチャンネル関連遺伝子に複合変異を認めた。</p> <p>2）単一変異のみを有する QT 延長症候群に比べて複数の変異を合併した症例は、より重篤化、より若年発症化を呈し、心電図所見においても QT 延長が著しかった。</p> <p>本論文は、先天性 QT 延長症候群および二次性 QT 延長症候群における KCNH2 遺伝子変異の役割、複合変異の関与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 432 字）</p> <p style="text-align: right;">（平成 29 年 1 月 24 日）</p>			