

氏 名 宮田 和明

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第799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30年 3月 9日

学 位 論 文 題 目 Bradycardia is a specific phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by *RYR2* mutations

(徐脈は*RYR2*変異によって惹起されるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の特徴的な表現型の一つである)

審 査 委 員 主査 教授 松浦 博

副査 教授 小島 秀人

副査 教授 永田 啓

論文内容要旨

※整理番号	806	(ふりがな) 氏名	みやた かずあき 宮田 和明
学位論文題目	Bradycardia is a specific phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by <i>RYR2</i> mutations (徐脈は <i>RYR2</i> 変異によって惹起されるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の特徴的な表現型の一つである)		
<p>【目的】 CPVT (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia :カテコラミン誘発性多形性心室頻拍) は運動や情動ストレスによって惹起される致死性遺伝性不整脈疾患である。CPVT の主な原因は心臓のリアノジン受容体チャネルを司るリアノジン受容体遺伝子 (<i>RYR2</i>) の変異である。最近の次世代シーケンサー (NGS) の進歩によって、他の心疾患においても同変異が偶発的に発見されるようになった。本研究では CPVT と関連する <i>RYR2</i> 変異の特徴を解析することで、他の心疾患と関連する <i>RYR2</i> 変異との鑑別に寄与すると推察し、我々は <i>RYR2</i> 変異陽性患者の表現型の特徴を分析した。</p> <p>【方法】 本研究には CPVT もしくは LQTS (long QT syndrome : QT 延長症候群) と診断された 79 人の <i>RYR2</i> 変異陽性患者が含まれている。CPVT と LQTS の診断は臨床症状・心電図所見、そして modified Schwartz score (シュワルツスコア修正版) に基づいて実施された。具体的には、Schwartz score が 3.5 以上かつ心電図上 bVT (二方向性心室頻拍) もしくは pVT (多形性心室頻拍) のどちらも認めなかった場合は LQTS と診断した。一方で、Schwartz score が 3.5 未満あるいは 3.5 以上であったとしても、心電図上 bVT または pVT を認めた場合は CPVT と診断した。心拍数の解析においては β-blocker 使用者 (26 人 : CPVT 24 人、LQTS 2 人) を除外した。徐脈の定義は心拍数の正常範囲は年齢に応じて変化することを考慮し、9 歳以上では心拍数 60 未満を、9 歳未満では年齢と性別を一致させた健常者の 2nd percentile 以下と定義した。同定された変異のうち、minor allele frequencies (MAFs) ≥ 0.005 のものは病原性がないと判断して除外した。本研究のすべての変異は 4 つの重症度予測スコアリングソフト (Polyphen-2, SIFT, PROVEAN, CADD) によって評価した。<i>RYR2</i> の変異領域に関しては、N-terminal (NT: 1-2177), central region (CR: 2178-4075) and C-terminal (CT: 4076-4959) に分類した。</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を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

本研究の統計解析はソフトウェア(Stata version 14.0)を用いて実施した。

【結果】

CPVT と LQTS の二群間で、対象患者の男女差ならびに平均年齢に有意差を認めなかった ($P=0.75/0.51$)。また、心肺蘇生法を要した致死的心疾患イベント発生率も有意差を認めなかった ($P=0.51$)。しかし、LQTS 群では有意に QTc (msec.) は延長しており (480.0 [460.0-515.0])、Schwartz score も高値を示した (4.7 ± 1.5)。一方、CPVT 群では QTc (msec.) は (411.5 [392.8-433.3]) であり、Schwartz score は (2.3 ± 0.9) であった。QTc・Schwartz score とともに二群間で有意差を認め、いずれも $P<0.001$ であった。二群間の心拍数の解析において徐脈を呈したのは、CPVT 群 44 人のうち 25 人 (57%) であったのに対し、LQTS 群では 9 人のうち 1 人 (11%) であり、有意に CPVT の患者で徐脈を呈していた ($P=0.024$)。また、*RYR2* の変異領域に関しては CPVT と LQTS の二群間で有意差を認めなかった ($P=0.42$)。

【考察】

これまで、*RYR2* 変異は CPVT に特有のものと考えられてきた。しかし、次世代シーケンサー (NGS) の出現に伴い LQTS といった他の致死的心疾患でも同定されるようになってきた。我々は、もはや患者が単に *RYR2* 変異を有しているからといって、CPVT とは診断できない状況にある。本研究では *RYR2* 変異を有している CPVT と LQTS の患者を比較分析することで、徐脈は CPVT 患者に特徴的であることを明らかにした。我々は *RYR2* 変異の部位が CPVT と LQTS の鑑別に有効かもしれないという仮説を立てたが、結果として本研究では関連性がないことが明らかになった。現在、CPVT と LQTS を鑑別診断する決定的な国際診断基準はなく、心電図上 QT 延長を認め、且つ bVT または pVT を認める患者をいずれかの疾患に分類することは、非常に難しいと言える。CPVT と LQTS の combined disease の存在もあり得るかもしれないが、本研究では前述したように両疾患を鑑別診断した。また、両疾患ともに致死的であり非常に重篤となり得るが、一般的に心肺停止蘇生直後の QTc は延長していることが多く、蘇生後の QTc 値のみで LQTS と診断されてしまうと、CPVT 患者が LQTS と誤診される可能性がある。運動負荷試験も両疾患の鑑別に有効であるが、*RYR2* 変異陽性例では運動そのものが有意に QTc を延長させることも報告されており、運動負荷試験は必ずしも適切ではない可能性がある。

【結論】

RYR2 変異キャリアのうち、CPVT 患者は LQTS 患者よりも徐脈を呈することが多く、徐脈は両疾患の鑑別に有効である。従って、*RYR2* 変異をもつ患者が徐脈を呈する場合は、CPVT の可能性を念頭に置き慎重に診断すべきである。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	806	氏名	宮田 和明
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>運動や情動ストレスによって惹起される致死性遺伝性不整脈疾患であるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) の原因遺伝子の一つとして、心筋細胞の筋小胞体リアノジン受容体遺伝子 (RYR2) が知られている。本論文では、次世代シーケンサーにより明らかにされた RYR2 変異を持つ 79 例を対象に、その変異と表現型の特徴との関連性を調べた。79 例のうち 68 例が CPVT、11 例が QT 延長症候群 (long QT syndrome, LQTS) と診断された。さらにこの 2 疾患群で臨床所見の比較・検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 男女比、平均年齢、および心肺蘇生を要した致死的心疾患イベントの発生率に、有意差を認めなかった。2) LQTS で有意に心電図 QT 時間が延長し、さらに修正シュワルツスコア (modified Schwartz score) が高値を示した。3) CPVT の患者で有意に徐脈を呈していた。4) RYR2 の変異領域に関して、有意差を認めなかった。 <p>本論文は、RYR2 変異陽性患者の遺伝子変異と表現型の関連性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 581 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 30 年 1 月 29 日)</p>			