

氏 名 八木 典章

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士甲第811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 A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification  
in Long QT Syndrome Type 1

(QT 延長症候群タイプ1 患者における変異固有のリスク層別  
化についての検討)

審査委員 主査 教授 三浦 克之

副査 教授 前川 聡

副査 教授 醍醐弥太郎

## 論文内容要旨

※整理番号	818	(ふりがな) 氏名	やぎ のりあき 八木 典章
学位論文題目	A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1 (QT 延長症候群タイプ1患者における変異固有のリスク層別化についての検討)		
<p><b>【目的】</b> 先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は重症心室性不整脈を生じ、心臓突然死やめまい・失神などの脳虚血症状をきたしうる遺伝性の疾患である。LQTS の原因遺伝子のうち、<i>KCNQ1</i> は LQTS1 型 (LQT1) の原因遺伝子であり、<i>KCNQ1</i> 変異の中で cytoplasmic-loop (C-loop) 部位の変異は、transmembrane (TM) など他部位の変異に比べて心イベントを起こす確率が高いと報告されている。しかし、我々はこれまでの症例の解析から、LQT1 の表現型の重症度が変異を起こす部位によって決まるのか疑問を生じたため、LQT1 患者で C-loop と TM に変異を持つ患者を対象に、表現型の重症度が依存するのは変異部位か変異固有であるのかについて検討を行った。</p> <p><b>【方法】</b> 本研究の対象者は本学および京都大学で遺伝子解析を実施し、対象とする <i>KCNQ1</i> 変異を持つ 36 家系。対象者の詳細は 67 例の変異キャリアと、家族内で突然死や失神などから LQT1 を強く疑う 13 例の計 80 例。対象とする <i>KCNQ1</i> 変異は、我々の LQTS コホートの中で 3 家系以上に認めた頻度の多い変異 (セグメント 4 と 5 を結ぶ C-loop から L250H、V254M、H258P、R259C、TM からセグメント 5 の G269S、S277L) を選択した。そして、対象とした患者の性別・診断時の年齢・診断時の安静時心電図 (QTc・心拍数)・心イベント (心臓突然死、心室細動/心停止、Torsades de Pointes (TdP)、失神)・イベントの誘引・LQTS スコア (Schwartz score) について検討した。</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。

**【結果】**

V254M と S277L を持つ6割以上の患者 (70%と 64%) に突然死か失神という心イベントがあり、他の4つの変異と比べて有意に重症であった。特に突然死に関しては、V254M と S277L ともに有症状患者の2割以上 (25%と 36%) を占めた。また患者の性差にも違いがあり、V254M では23例中14例が男性 (61%) であったのに対し、S277L では22例中19例が女性 (86%) であった。心イベント発症年齢にも特徴があり、V254M は12例中11例が15歳未満 (92%) でイベントを認めたのに対して、S277L は12例中5例が16歳以降 (42%) にイベントを認めた。

**【考察】**

これまでの報告では、LQT1 の臨床的なリスク層別化は変異のタイプもしくは変異の部位に依存するとされていた。しかし、今回の我々の研究では重症の変異であると報告のあった V254M (C-loop) と同様の悪性度を TM に位置する S277L が示した。また、LQT1 は思春期以前の男児と思春期以降の女性で心イベント発症率が高いという報告があるが、変異の場所によるものか変異固有によるものかまでの言及はなかった。今回の研究では、V254M 患者のイベントは思春期以前の男児に多く、S277L 患者は思春期以降の女性に多いことから、イベント発症率は変異毎に依存する可能性が示唆された。また S277L 患者に女性が多く、表現型が重症である理由としては S277L が女性優位の遺伝形式 (predominance) をとることや機能異常としてドミナントネガティブ効果を有していることが考えられた。

**【結論】**

LQT1 患者における臨床的なリスク層別化は変異の部位ではなく、変異固有による可能性が高く、将来の心臓突然死などの心イベントを回避するために変異毎のリスク評価が必要である。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	818	氏名	八木 典章
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文では、先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の中でも頻度の多い type 1 (LQT1) のリスク層別化について検討した。具体的には本学に紹介された LQT1 患者で cytoplasmic-loop (C-loop) と non C-loop である transmembrane (TM) に変異を持つ患者と家族を対象に、表現型の重症度が変異の部位に依存するのか、変異固有であるのかについて、頻度の多い 6 つの変異 (C-loop から L250H、V254M、H258P、R259C、TM から G269S、S277L) を選択し臨床経過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"><li>① LQT1 は女性の変異保因者が多い。</li><li>② V254M と S277L は、対象の 6 変異の中でも QTc が延長しやすい変異である。</li><li>③ 心イベント発症は V254M が思春期以前に非常に多く、S277L は思春期以降にも多い。</li><li>④ V254M と S277L は、C-loop や TM の他の 4 変異と比べて重症な変異である。</li></ol> <p>本論文は、LQT1 患者における臨床的なリスクは変異の部位ではなく、個々の変異による可能性が高く、将来の心臓突然死などの心イベントを回避するためには変異毎のリスク評価が必要であること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 599 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 30 年 1 月 31 日)</p>			