

氏名	たけなかことえ 竹中琴重
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2819号
学位授与の日付	平成17年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome (遺伝性QT延長症候群の遺伝子型による心電図学的特徴<運動負荷心電図におけるT波形及び再分極指標についてのLQT1とLQT2間での比較検討>)
論文調査委員	(主査) 教授 米田正始 教授 野間昭典 教授 福原俊一

論文内容の要旨

遺伝性QT延長症候群(LQTS)は、心電図のQT時間延長と多形性心室頻拍による心イベント(失神や突然死等)を特徴とする。LQTS関連の少なくとも5つの遺伝子は、心筋イオンチャンネルをコードしている。なかでも*KCNQ1*と*KCNH2*遺伝子に多く突然変異が報告され、各々LQT1、LQT2として遺伝子型分類されている。この2つは各々、心筋活動電位の再分極に重要な遅延整流性外向きカリウム電流の、遅い成分 I_{Ks} と速い成分 I_{Kr} を司る(I_{Ks} :*KCNQ1*, I_{Kr} :*KCNH2*)。

心筋では、部位毎にイオンチャンネルの分布が異なるため、再分極にばらつきが生じている。Antzelevitchらによると、心筋層間に生じた「再分極のばらつき」は、心筋層間心電図上、T波の頂点から終末の間隔(Tpe)に相当する。 I_{Ks} を薬理的に抑制したLQT1モデルでは、このばらつきが β アドレナリン刺激下で著明に増大し、不整脈の誘発地となる。一方、臨床的にも遺伝子型の特徴が研究され、LQT1では、運動等の交感神経活動時に心イベントが起こりやすい事が報告された。遺伝子変異が再分極異常をもたらす機序が実験的に解明されつつあるなかで、遺伝子型の特徴が、臨床上の再分極指標にも反映されているか、興味をもたれた。そこで、LQT1とLQT2において、12誘導心電図上のT波の形態と再分極指標の特徴、及び運動中の変化を検討した。

臨床的にQT延長を指摘され、当教室で紹介された患者及びその家族について、インフォームドコンセントの上、遺伝子解析を行った。解析は、末梢白血球ゲノムDNAを検体とし、PCR-SSCP(polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism)解析法と直接塩基配列決定法を用いた。その結果、遺伝子異常のみられたLQTS患者81名(LQT1 51名, LQT2 31名)と健常者33名を対象に、安静時12誘導心電図上のT波の形態分類と、再分極指標の測定、更にTreadmill運動負荷試験による運動中の変化を比較検討した。再分極指標としては、補正QT時間($QT_c = QT/RR^{1/2}$)と補正Tpe時間($Tpe_c = Tpe/RR^{1/2}$)を用いた。

安静時、LQT1で主に3つの波形(broad-based, normal-appearing, late-onset)型、LQT2でも3(broad-based, bifid with a small or large notch)型がみられ、 QT_c と Tpe_c は各々、LQT1で 510 ± 68 msと 143 ± 53 ms, LQT2で 520 ± 61 msと 195 ± 69 msと、健常者群に比し有意に延長していた(402 ± 36 ms, 99 ± 36 ms, $p < 0.05$)。更に、LQT1では、運動中、 QT_c , Tpe_c 共に、有意に延長し(599 ± 54 ms, 215 ± 46 ms, $p < 0.05$)、T波形も多くが、broad-based型に移行した。一方、LQT2では、運動中、 QT_c と Tpe_c に有意な延長はなかった。

LQT1では、 QT_c と Tpe_c の延長が運動により増大し、再分極異常が顕著になった。一方、LQT2では、運動負荷による再分極異常の増悪はみられなかった。これにより、LQTSにおける再分極異常、特に、LQT1での運動関連性不整脈の誘因とされる再分極異常の増強が、臨床的にも心電図上の特徴として示された。

論文審査の結果の要旨

著者らは、遺伝性QT延長症候群(LQTS)の主要な遺伝子型であるLQT1とLQT2の間の比較を、T波の形態及び再分極指標であるQT及びTpe(T波のピークから終末点までの間隔)について、安静時と運動時の心電図をもとに検討した。対象は、LQT1群51名、LQT2群31名、健常者群33名で行った。安静時、LQT1では、主にbroad-based T, late-onset T, normal-appearing Tの3型がみられ、LQT2では、bifid Tが特徴的であった。broad-based Tは両群で見られた。また、QTc($QT/RR^{1/2}$)、Tpec($Tpec/RR^{1/2}$)は、健常者群に比し、LQT1、2群共に有意に延長していた。更に、運動時、LQT1では、QTc、Tpec共に有意に延長し、T波形も多くが、broad-based T型に移行した一方、LQT2では、QTcとTpecに有意な延長はなかった。運動負荷による再分極異常の増悪は、LQT1でのみみられた。

運動負荷テストにより、LQT1とLQT2の間の心電図学的相違がより明確となった。また、LQT1における運動時の再分極異常の増悪は、LQT1に特徴的な運動中の突然死の発症機序を一部示唆し得ると考えられた。

以上の研究はLQTSにおける遺伝子型の臨床診断に貢献し、LQTSの突然死の予防に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年12月14日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。