

氏 名	こ 堀 敦 志
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2689 号
学位授与の日付	平 成 16 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	Additional gene variants reduce effectiveness of β -blockers in the LQT1 form of the long QT syndrome (QT延長症候群1型における β ブロッカー治療の遺伝子異常付加による効果減弱に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 米 田 正 治 教 授 武 藤 誠 教 授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

QT延長症候群は、心筋細胞の活動電位を構成するイオンチャネルの遺伝子異常を背景とし、特異な多形性心室頻拍や失神、突然死などを引き起こす遺伝性不整脈疾患である。この症候群は原因遺伝子により7型に分類され、KCNQ1 (LQT1)、KCNH2 (LQT2)、KCNJ2 (LQT7)などは電位依存性カリウムチャネルをコードする。

β ブロッカーはQT延長症候群、中でもKCNQ1遺伝子以上によるQT延長症候群1型 (LQT1) の患者における致死的不整脈の予防に広く使われている。しかしながら、この治療が無効なLQT1の患者が存在することも知られている。

我々は、この事実の背景を探るべく以下の研究を行なった。対象は、遺伝子検索によりKCNQ1遺伝子異常保有者と診断され、 β ブロッカー治療を受けている12家系18人の有症状QT延長症候群患者。

この対象患者において、 β ブロッカー治療を受けていた平均70ヶ月について後ろ向きに追跡したところ、3家系4人で心事故の再発がみられた。そのうち3人 (2家系) は同じA341VのKCNQ1遺伝子異常をもち、残りの一人はR243Hを保持していた。後者はQT延長を憎悪させることが判明している抗不整脈薬剤アプリンジン内服しており、これがこの患者における β ブロッカー治療抵抗性の原因と考えられた。

前3者が持つA341V (KCNQ1) 変異が β ブロッカー治療抵抗性に関わるかどうかを知るために、我々は哺乳類系異種発現システム (COS7細胞) を用いた全細胞パッチクランプ法にてカリウムチャネル機能を評価した。これによりA341V (KCNQ1) 変異はそれ自体では無機能チャネルだが、ヘテロ接合体異常を模した条件では正常蛋白の機能発現には影響を与えず、深大な表現形を説明しきれなかった。

そこで我々は、この3人 (3家系) においてその他のQT延長症候群の原因遺伝子検索を行った。これにより一家系はS706CのKCNH2遺伝子異常を、さらにもう一家系はG144SのKCNJ2遺伝子異常を重ねて持つことが判明した。

S706C (KCNH2) 変異を前記同様に機能評価すると、チャネル機能低下と電位依存性活性化曲線の陽極側移動を示した。またG144S (KCNJ2) は単独で無機能チャネル、ヘテロ接合体状況で強い優勢抑制作用を示した。

このような複数遺伝子の同時傷害の影響を評価するために、我々はKYOTOモデルを用いた活動電位のコンピューター・シミュレーションを行なった。LQT1+2, LQT1+7の両方のモデルともに、 β アドレナリン性刺激を模した設定時に、LQT1単独モデルと比較して早期後脱分極の増加がみられた。これは不整脈発生頻度が増加したことを示し、 β ブロッカー治療抵抗性の論拠とされた。

以上のように我々は、QT延長症候群の原因遺伝子異常の複数並存により臨床的特徴が変化することを示した。これにより β ブロッカー治療に抵抗を示すLQT1患者には更なる原因遺伝子検索が必要と推察された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

β ブロッカーはQT延長症候群、中でもKCNQ1遺伝子異常症例 (LQT1) における致死的不整脈の予防に広く使われ、

大きな効果を得ている。しかし一方で、この治療が無効なLQT1患者が存在することも知られている。

申請者らは、LQT1における β ブロッカー無効性の機序を探るために、以下の研究を行なった。 β ブロッカー治療を受けている12家系18人の有症状LQT1患者について追跡調査したところ、3家系4人で心事故再発がみられた。3人(2家系)同じA341VのKCNA1遺伝子異常を有していたが、この変異はパッチクランプ法でのチャネル機能は中等度低下であり、重症化の原因とは思われなかった。そこでその他の遺伝子検索を行い、一家系はKCNH2遺伝子異常を、さらにもう一家系はKCNJ2遺伝子異常を重ねて持つことが判明した。このような複数遺伝子の同時障害の影響を評価するために、活動電位シミュレーションを行なった。重複遺伝子異常モデルでは不整脈発生頻度が増加し、 β ブロッカー治療抵抗性の論拠と考えられた。

この研究により、LQT1では重複遺伝子異常が β ブロッカー無効性の一つの原因と推察され、治療抵抗例では詳細な遺伝子検索が必要と思われた。

以上の研究は、LQT1における β ブロッカー無効性の機序解明に貢献し、重症型QT延長症候群に対する最適な治療法を選択するため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1月19日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。