

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	西尾 由貴子
論文題目	D85N, a KCNE1 Polymorphism, Is a Disease-Causing Gene Variant in Long QT Syndrome (KCNE1 の遺伝子多型である D85N は QT 延長症候群の発症に関与する)		
(論文内容の要旨)			
【研究の目的】 QT延長症候群 (LQTS) は、心電図上QT時間の延長とTorsades de pointes (TdP) を来し、心臓突然死を起こす疾患である。イオンチャネルやその調節蛋白の遺伝子変異により発症する。従来病的ではないとされる単一塩基多型の一部にもチャネル機能を修飾し、疾患感受性を左右するものがあることが近年報告された。本研究では、LQT5 の原因遺伝子 ; KCNE1 の遺伝子多型として報告されているD85Nに注目した。KCNE1 はKチャネルのβサブユニットであり、αサブユニットであるKCNQ1 とともに遅延整流Kチャネル電流の遅いコンポーネントであるI_{ks}電流を、同じくαサブユニットであるKCNH2 とともに早いコンポーネントであるI_{kr}電流を形成するといわれている。海外では薬剤性LQTS患者の 5%に KCNE1-D85Nが発見され、病態との関連が疑われている。本研究では、KCNE1-D85NがLQTSの発症に関与するかどうかを検討した。 【方法】 日本全国の多施設より集められた 317 家系の LQTS 発端者の DNA を解析して KCNE1-D85N の頻度を調べ、臨床的特徴を解析した。次に KCNE1-D85N の遺伝子変異を組み込んだプラスミドを作成し、KCNQ1 および KCNH2 と組み合わせて哺乳類培養細胞に発現させ、ホールセルパッチクランプ法による機能解析を行った。 【結果】 LQTS 患者では 317 人中 24 人 (アレル頻度 3.9%、1 名のホモ接合性患者を含む) が D85N 陽性であった。一方、健常者では 496 人中 8 人 (アレル頻度 0.81%) が D85N 陽性であり、LQTS 患者で有意に高率であった (<i>P</i><0.0001)。D85N ヘテロ陽性の LQTS 患者 23 人中 7 人に D85N の他に KCNQ1 または KCNH2 遺伝子変異の合併がみられた。他の遺伝子変異または QT 延長をきたすトリガー (電解質異常・徐脈・QT 延長薬剤の使用) の合併が無い 13 人中 6 人に失神または TdP の既往がみられた。 パッチクランプ法による機能解析では、KCNE1-D85NをKCNQ1 と共発現させると、KCNE1-Wild typeに比べて 28%のI_{ks}電流の抑制がみられた (<i>P</i><0.05)。またKCNH2 と共発現させると、36%のI_{kr}電流の抑制がみられた (<i>P</i><0.005)。 【考察】 KCNE1-D85Nは、コントロール群に比べLQTS患者で有意に高率にみられた。D85N ヘテロ陽性の LQTS 患者 23 人中 6 人では D85N 以外に QT 延長を起こすトリガーの合併がなく、D85N により QT が延長し、失神や TdP が引き起こされている可能性が考えられた。 KCNE1-D85Nをカエル卵母細胞に発現させた機能解析ではI_{ks} 電流を 50%程度抑制することが報告されている。本研究では哺乳類培養細胞にD85Nを発現させたところ、カエル卵母細胞ほどのI_{ks}電流抑制はみられなかったが、I_{ks}電流だけではなくI_{kr}電流も抑制することが判明した。KCNE1-D85Nは頻度の少ない多型ではあるが、健常者がLQTSを起こしうる多型を保持することの意味は重要である。例え無症状者であっても、QT延長薬剤を使用する際にはこのような多型の存在に注意する必要がある。 【結論】 KCNE1-D85NはLQTS患者で有意に高率にみられた。機能解析ではI_{ks}電流とI_{kr}電流両方の抑制がみられ、これによりQT延長症候群の発症に関与すると考えられた。			

（論文審査の結果の要旨） QT 延長症候群（LQTS）は、心電図上 QT 時間の延長と Torsades de pointes（TdP）を来し、心臓突然死を起こす疾患である。心筋イオンチャネルの遺伝子変異により発症する。従来病的ではないとされる単一塩基多型にもチャネル機能を修飾し、疾患感受性を左右するものがあることが近年報告された。 本研究では、LQT5 の原因遺伝子；KCNE1 の遺伝子多型である D85N が LQTS の発症に関与するかどうかを検討した。 317 家系のLQTS発端者のDNAを解析してKCNE1-D85Nのアレル頻度を調べ、臨床的特徴を解析した。LQTS患者では 317 人中 24 人がD85N陽性（アレル頻度 3.9%）であり、健常者群（0.81%）に比べて有意に高率であった。D85N陽性で、他遺伝子変異などのQT延長をきたすトリガーの合併がない 6 人に失神またはTdPの既往がみられた。ホールセルパッチクランプ法による機能解析では、D85NはI_{Ks}電流だけではなくI_{Kr}電流も抑制することが判明し、両電流の抑制によりLQTSの発症に関与すると考えられた。 KCNE1-D85N は頻度の少ない多型ではあるが、健常者が LQTS を起こしうる多型を保持することの意味は重要で、特に QT 延長薬剤を使用する際には注意が必要である。 以上の研究は QT 延長症候群発症における遺伝子多型の関与の解明に貢献し、本疾患の遺伝子解析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 22 年 11 月 30 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			