

氏 名	おおのせいこ 大野 聖子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3072 号
学位授与の日付	平 成 19 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	N- and C-terminal <i>KCNE1</i> mutations cause distinct phenotypes of long QT syndrome (特徴的な QT 延長症候群の症状を生じる, <i>KCNE1</i> の N 端と C 端の遺伝子変異)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 間 昭 典 教 授 米 田 正 始 教 授 松 田 文 彦

論 文 内 容 の 要 旨

QT 延長症候群は数種類の心臓イオンチャネル, もしくは膜調節蛋白をコードする遺伝子変異により発症する遺伝性疾患である。今までに報告された QT 延長症候群の遺伝子異常は, 心臓カリウムチャネルの α サブユニットである *KCNQ1* による 1 型と *KCNH2* による 2 型, そして心臓ナトリウムチャネルの *SCN5A* による 3 型が大半を占めている。その QT 延長症候群の中で, 5 型は心臓カリウムチャネルの β サブユニットである *KCNE1* が原因遺伝子である。この *KCNE1* は *KCNQ1* 及び *KCNH2* との共発現によりカリウムチャネルを修飾することが示されている。

この研究では, まだ報告の少ない 5 型の原因遺伝子である *KCNE1* の変異を検索し, その遺伝子変異の機能を電気生理学的な手法を用いて解析している。

対象は 151 人の日本人 QT 延長症候群の患者であり, DHPLC-WAVE システムとシーケンサーを用いて遺伝子変異が解析された。その結果, *KCNE1* の N 端と C 端に存在する二つの遺伝子変異が 2 人の QT 延長症候群の患者において同定された。N 端の遺伝子変異は, 67 歳の女性患者において同定され, 遺伝子のアミノ酸配列上 8 番目のアラニン (A) がバリリン (V) に置換されていた (A8V)。この患者の心電図では著明な徐脈と QT の延長を認めていた。C 端の遺伝子変異は, 19 歳の女性患者において同定され, 98 番目のアルギニン (R) がトリプトファン (W) に置換されていた (R98W)。この患者は運動時に動悸と失神の既往があった。また, 安静時の心電図では徐脈と軽度の QT 延長を呈していたが, 運動負荷により著明な QT 延長を呈するようになった。

この遺伝子異常による機能解析は, まず遺伝子変異のある *KCNE1* と *KCNQ1* とを COS7 細胞に共発現させることにより実施された。その結果, *KCNQ1* と *KCNE1*-R98W の共発現では野生型と比較して, 遅延整流性カリウム電流の遅い成分 (I_{Ks}) の減少を認めたが, *KCNE1*-A8V では野生型との違いを認めなかった。そこで, *KCNH2* と共発現させた結果, *KCNE1*-A8V では, 野生型と比較して遅延整流性カリウム電流の早い成分 (I_{Kr}) が減少していた。このように, *KCNE1* の遺伝子異常によっては, I_{Kr} にも影響を及ぼすことが示された。

一般的に, QT 延長症候群 1 型は *KCNQ1* の機能異常により I_{Ks} が減少し, 頻脈時に QT 延長が著明になる。それに対し 2 型は, *KCNH2* の機能異常で I_{Kr} が減少し, 徐脈時に症状を呈することが多い。今回の報告でも, 実際の臨床所見と遺伝子異常による機能解析の結果が一致している。つまり, 頻脈時に QT 延長が著明になった症例で同定された遺伝子異常 (R98W) は *KCNQ1* との共発現で I_{Ks} を減少させたのに対して, 徐脈時に QT 延長を来した症例での遺伝子異常 (A8V) は *KCNH2* との共発現で I_{Kr} を減少させている。今回の報告では, 徐脈時に顕著となる QT 延長症候群において, 初めて *KCNE1* の遺伝子異常が同定され, その遺伝子異常により I_{Kr} の減少が観察された。

以上のように, *KCNE1* 遺伝子の異常により生じる QT 延長症候群は頻度も少なく, 軽度の症状を呈することが多い。しかしながら, 低カリウム血症や QT を延長する薬剤を使用することにより致死的な不整脈を引き起こす可能性もあり, 1 型～3 型までの原因遺伝子のみならず, 5 型の原因遺伝子である *KCNE1* の検索も重要である。

論文審査の結果の要旨

QT 延長症候群の 5 型は心臓カリウムチャネルの β サブユニットである KCNE1 が原因遺伝子である。この研究では 151 人の QT 延長症候群患者を対象としており、二人の患者から KCNE1 の N 端と C 端に二つの遺伝子変異が同定された。前者は徐脈時に QT 延長を呈する患者において同定された A8V であり、後者は頻脈時に症状を呈する患者において同定された R98W である。これらの遺伝子異常による機能解析では、KCNQ1 と KCNE1-R98W を共発現させた場合、 I_{Ks} の減少が認められた。また KCNH2 と KCNE1-A8V との共発現では I_{Kr} の減少が認められ、KCNE1 の遺伝子異常が、 I_{Kr} にも影響を及ぼすことが示された。

I_{Ks} の減少では頻脈時に QT が延長し、 I_{Kr} の減少では徐脈時に症状を呈することが多い。今回の報告でも、頻脈時に症状を呈した遺伝子異常 (R98W) では I_{Ks} が減少しており、徐脈時に QT 延長を来した症例 (A8V) では I_{Kr} が減少していた。この KCNE1 の異常による I_{Kr} の減少と徐脈時の QT 延長との関連は、ここで初めて報告された。

以上のように、KCNE1 遺伝子の異常により生じる QT 延長症候群の頻度は少ないが、他の誘引により致死的な不整脈を引き起こす可能性がある。

以上の研究は、QT 延長症候群 5 型の解明に貢献し、KCNE1 の遺伝子検索が重要であることを示し、今後の不整脈の診断・治療の研究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 19 年 1 月 24 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。