

氏 名	はる 春 名 克 純
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3073 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	Genotype-phenotype correlations of <i>KCNJ2</i> mutations in Japanese patients with Andersen-Tawil syndrome (日本におけるアンダーセン症候群患者の <i>KCNJ2</i> 遺伝子異常の遺伝子型／表現型の関連について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 米 田 正 始 教 授 松 田 文 彦 教 授 小 泉 昭 夫

論 文 内 容 の 要 旨

アンダーセン症候群 (ATS) は、周期性四肢麻痺、軽度の風貌異常、心室性不整脈と QT または QU 延長が心電図 (ECG) 上認められることを特徴とする稀な遺伝性疾患である。既報ではヒトの内向き整流カリウムチャネル Kir 2.1 の遺伝子である *KCNJ2* の遺伝子異常が約60—70%の ATS 症例において認められる。また、本症候群は QT 延長症候群の一種であるとする報告がある一方、最近ではむしろ著明な U 波を T 波に含めて計測しているために QT 時間が延長しているように見えるだけで、実際には延長しているのは QU 時間であり QT 時間の延長は著明ではないという報告もある。

今回、日本の23名 (13家系) の ATS 患者の遺伝子検索を行ったところ全10種類の *KCNJ2* 遺伝子異常が同定された。表現型の検討では、ECG の解析を行った19例において QTc 時間は 409 ± 44 msec (mean $\pm$ SD) とむしろ正常範囲であり QTc 延長は3例 (16%) にしか認められなかった。異常 U 波が特徴的で16例 (84%) に認められた。それに伴って QUc 時間は 715 ± 53 msec (mean $\pm$ SD) と延長していた。また、様々な心室性不整脈が認められ、特に二方向性心室頻拍は23名中13名 (57%) に認められた。周期性四肢麻痺は23名中13名 (57%) に、風貌異常は17名 (74%) に認められた。また、幼児期のけいれん発作が4名 (17%) に認められた。

新規に発見された2種類の *KCNJ2* 遺伝子異常 (c. 200G>A (p. R67Q) および c. 436G>A (p. G146S)) の機能解析では各々単独では内向き整流電流を示さず、野生型の *KCNJ* チャネルと共発現させると野生型単独と比較して各々91%, 84% の電流を減少させる強いドミナントネガティブ効果を示した。免疫蛍光染色と共焦点顕微鏡による観察ではこれらの異常なチャネル蛋白質は細胞膜への移送は障害されていないことが判明した。

今回の検討では臨床的にアンダーセン症候群と診断された患者全員から *KCNJ2* 遺伝子異常が検出された。また異常 U 波や心室性不整脈 (とりわけ二方向性心室頻拍) などの心臓表現型は23例中22例 (96%) に認められ、高い浸透度を示した。QUc 時間は延長していたが QTc 時間についてはむしろ正常範囲内であった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アンダーセン症候群 (ATS) は、周期性四肢麻痺、風貌異常、心電図異常を特徴とする遺伝性疾患であり、これまでに *KCNJ2* の遺伝子異常が報告されている。

日本の23名 (13家系) の ATS 患者から10種類の *KCNJ2* 遺伝子異常が同定された (100%)。12誘導心電図の QTc 時間は 409 ± 44 ms と正常上限程度であった。異常 U 波を16例 (84%) に認め、QUc 時間は 715 ± 53 ms と延長していた。また、様々な心室性不整脈を認め、特に二方向性心室頻拍は13名 (57%) に認められた。異常 U 波または心室性不整脈は22例 (96%) に認められた。周期性四肢麻痺は13名 (57%)、風貌異常は17名 (74%)、幼児期のけいれん発作が4名 (17%) に認められた。

新規の2種類の *KCNJ2* 遺伝子異常 (c. 200G>A (p. R67Q) と c. 436G>A (p. G146S)) の機能解析では各々単独で

は内向き整流電流を示さず、野生型と共発現させると強い抑制効果を示した。免疫蛍光染色でこれらのチャネル蛋白の膜への移送は行われていることが確認された。

ATSは稀な症候群であるが時に心臓突然死の原因になりうる。本研究により日本人におけるATSの遺伝子異常が明らかになったので、今後さらに正確な予後の推定や特異的な治療法の開発が期待される。

以上の研究は、本邦におけるアンダーセン症候群の表現型と遺伝子異常との関連の解明に貢献し、また、そのチャネル蛋白の機能異常の生ずる機序の解明、本症候群の予後の推定や特異的治療の開発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。