



|                        |   |
|------------------------|---|
| Title                  | QT延長症候群における責任遺伝子複合変異は小児期の心イベントを増加させる [論文内容及び審査の要旨]  |
| Author(s)              | 泉, 岳  |
| Citation               | 北海道大学. 博士(医学) 甲第11200号  |
| Issue Date             | 2014-03-25  |
| Doc URL                | <a href="http://hdl.handle.net/2115/55691">http://hdl.handle.net/2115/55691</a>   |
| Rights(URL)            | <a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a> |
| Type                   | theses (doctoral - abstract and summary of review)  |
| Note                   | 配架番号 : 2072   |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.  |
| File Information       | Gaku_Izumi_review.pdf (審査の要旨)   |



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 泉 岳

主査 教授 筒井 裕之  
審査担当者 副査 教授 森本 裕二  
副査 教授 松居 喜郎  
副査 教授 有賀 正

### 学 位 論 文 題 名

QT 延長症候群における責任遺伝子複合変異は小児期の心イベントを増加させる  
(Compound mutations cause increased cardiac events in children with Long QT syndrome)

QT 延長症候群(LQT 症候群)において近年の分子遺伝学的解析により、心筋の電位依存性 K チャネルのサブユニットをコードする KCNQ1, KCNH2 と、Na チャネルのサブユニットをコードする SCN5A の遺伝子変異が順次同定されている。時に LQT 症候群責任遺伝子複合変異 (Compound mutation)が認められ、単一変異例 (Single mutation)と比較し予後不良と報告されている。Compound mutation 小児例が小児期から重篤な表現型をもっているのかということについては不明である。また、Single mutation 例においてはアミノ酸配列における変異部位が表現型に関与しているという報告があるが、Compound mutation 例の表現型がより重篤である成因については未解明である。実臨床の場では、遺伝子変異が同定された際に、表現型への関与がどの程度であるのかという情報を得ることは、日常生活指導や治療方針決定に非常に重要である。

そこで本研究では臨床的に LQT 症候群と診断され遺伝子変異が認められた小児 110 例を対象とし、その表現型を single mutation97 例と compound mutation13 例と比較検討した。次に、重篤な表現型をもつ compound mutation 例の変異部位が、アミノ酸配列においてその変異部位がどの程度表現型に影響しうるのかという関与予測をたてる web site のうち、Sort Intolerant from Tolerant (SIFT)および Polymorphism Phenotype2 (Polyphen2)を利用し、まずは single mutation 例でこれらの関与予測が実際の表現型を正しく予測しうるか否かを検討した。最後に compound mutation 例についても関与予測を行い、その重篤な表現型が変異部位から予測しうるのかどうか検討した。

結果、LQT 症候群において小児期の compound mutation 例は single mutation 例に比し、有意に QT 時間延長が強く、10 歳までに失神を経験する例が多く、20 歳までに ICD 植え込みを要する率が高かった。また、死亡例も多く、5 歳までの死亡率が極めて高かった。さらに、single mutation

例については、実臨床において遺伝子変異が判明した際に、インターネット上で簡便に表現型の関与予測を行うことが可能であった。一方、compound mutation 例についてはこれらの関与予測が不能であった。このことは、compound mutation 例の重篤な表現型が変異部位のみを原因としているのではなく、遺伝子変異が複合していることに起因している可能性を示している。

副査の森本裕二教授からは、LQT 症候群の有病率、海外における疫学について質問があった。また、追跡期間中の内服薬の新たな開発など進歩があると結果に影響がでないか、また今回新たに提示した表現型への連関関与予測のメリットを再度明確にするよう質問があった。

副査の松居喜郎教授からは、compound mutation 13 例の心電図所見についてその特徴的な所見などなかったか、Na チャネルをコードする SCN5A の mutation 例で関与予測 benign が多いのはなぜかということ、また、薬物療法への反応などを評価項目に加えることは可能であるかという質問があった。

主査の筒井裕之教授からは、学位論文文中の対象者数などに一部訂正すべき点があると指摘があった。また、ダイレクトシーケンシング法を申請者自らが行った総数についての質問があった。さらに、compound mutation 例の関与予測が妥当であるか否かを統計学的に証明するために必要な検体数について質問があった。また、同一患者に 2 種の SCN5A 変異をもつ compound mutation 例の報告が過去にあるかという質問があった。最後に compound mutation 例が重篤な表現型をもつという本研究の結果が成人にもあてはめられるかという質問があった。

副査の有賀正教授からは、同一患者の 2 つの変異のうち、一方の表現型が既報であれば、これにもう一種の変異が重複した際の表現型を知ることで、compound であることの重要性が確認可能であるが、そのような例が対象者内にいたかという質問があった。SCN5A のように機能獲得型変異の関与予測は難しいのではないかというコメントがあった。評価項目として、薬剤への反応性以外にも負荷試験の結果など検討したかという質問があった。Compound mutation 例の 2 つの変異は同じアレル内に存在するのか、あるいは 2 つのアレルにそれぞれ父由来、母由来が存在するのか検討しているか、また、いずれの場合がより重篤になると予想されるかという質問があった。

最後に主査の筒井裕之教授から、今後も研究を継続していく予定であるかと質問があった。全ての質問に対して、申請者は自己の知識と文献的根拠をもって妥当な回答をした。

この論文は LQT 症候群 compound mutation 例が小児期から非常に重篤な表現型をもつことを示し、single mutation 例については簡便に表現型への関与予測が可能であることを示したという点で高く評価され、compound mutation 例の重篤な表現型を変異部位のみからは予測し得ないことを示したことにより、今後、遺伝子変異機能解析を行うことで、重篤な表現型の成因を解明しうることを期待させるものであった。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。