

氏名	三浦大志
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3316 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	日本人Brugada症候群患者における心筋ナトリウムチャンネル遺伝子(SCN5A)の変異と多型
論文審査委員	教授 成瀬 恵治 教授 佐野 俊二 助教授 四方 賢一

### 学位論文内容の要旨

Brugada 症候群は、心電図上において右脚ブロックパターンと V1 から V3 誘導において ST 上昇を呈し、心室細動の結果として心臓突然死のリスクが増加することなどによって特徴づけられる家族性不整脈疾患である。ナトリウムチャンネルアルファ 5 サブユニットである SCN5A 遺伝子は心筋電位依存性のナトリウムチャンネルをコードし、Brugada 症候群において SCN5A の変異が報告されている。しかしながら、SCN5A 遺伝子の一塩基多型(SNP)と変異は、日本人 Brugada 症候群患者において詳細には報告されていない。

58 人の患者の SCN5A 遺伝子配列解析を PCR と ABI3130x1 シーケンサーでおこなった。今回の解析によって、58 人中 48 人(82.8%)において、SCN5A 遺伝子のコーディング領域において、ヘテロ遺伝子型が検出された。17 個の SNP と 13 個の変異が検出された。SNP は過去に報告されていたものと同じ型であった。ただしそのうち 9 個は日本人にしか認められていないものであった。13 個の変異のうち、8 例はミスセンス変異(アミノ酸変化を起こす)で、4 例はサイレント変異(アミノ酸変化を起こさない)で、1 例はスプライシングジャンクション内の変異であった。8 例のミスセンス変異のうち 6 例は新たに検出された変異であった。

今回の検討により日本人 Brugada 症候群患者の SCN5A 遺伝子の詳細な情報が得られた。SCN5A 遺伝子の配列には、欧米人の配列に対して日本人に特有な配列があり、欧米諸国とは異なることが判明した。そのため欧米諸国の薬剤評価や臨床試験の結果を日本人 Brugada 症候群患者に適応するときは留意する必要があることが分かった。

### 論文審査結果の要旨

Brugada 症候群は、心電図上において右脚ブロックパターンと V1-V3 誘導 ST 上昇を呈し、心室細動の結果、心臓突然死のリスクが増加することなどによって特徴づけられる家族性不整脈疾患である。ナトリウムチャンネルアルファ 5 サブユニットである SCN5A 遺伝子の変異が報告されているが SCN5A 遺伝子の一塩基多型(SNP)と変異は、日本人 Brugada 症候群患者において詳細には報告されていない。

58 人の患者の SCN5A 遺伝子配列解析をおこなったところ 58 人中 48 人(82.8%)において、SCN5A 遺伝子のコーディング領域において、ヘテロ遺伝子型が検出された。17 個の SNP と 13 個の変異が検出された。13 個の変異のうち、8 例はミスセンス変異で、4 例はサイレント変異で、1 例はスプライシングジャンクション内の変異であった。8 例のミスセンス変異のうち 6 例は新たに検出された変異であった。

今回の検討により日本人 Brugada 症候群患者の SCN5A 遺伝子配列には、欧米人の配列に対して日本人に特有な配列があり、欧米諸国とは異なることを示した価値ある業績である。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。