

学位授与番号	乙第 1580 号		
学位授与年月日	平成 15 年 7 月 16 日		
氏名	山 口 正 人		
学位論文題目	Clinical and electrophysiological characterization of a novel mutation(F193L) in the KCNQ1 gene associated with long QT syndrome (QT 延長症候群における新しい KCNQ1 遺伝子異常 (F193L) の臨床的, 電気生理学的特徴)		
論文審査委員	主 査	教 授	中 尾 眞 二
	副 査	教 授	渡 邊 剛
		教 授	多 久 和 陽

内容の要旨及び審査の結果の要旨

QT 延長症候群は心室再分極の延長と、生命を脅かす心室性不整脈を特徴とする疾患である。現在までに QT 延長症候群の原因遺伝子として 7 つの遺伝子が報告されている。心筋が再分極するときに働く緩徐活性型遅延整流 K 電流(IKs)は、KCNQ1 遺伝子がコードする α サブユニットと、 β サブユニットである minK から構成されている。今回我々は新しい KCNQ1 遺伝子変異 F193L を有する QT 延長症候群患者の臨床的特徴を検討し、さらにその遺伝子変異の電気生理学的特徴をアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた遺伝子発現系により検討した。結果は以下のように要約される。

①患者は 17 歳女性で、検診において心電図上 QT 時間の延長 (QTc 520msec^{1/2}) を指摘された。遺伝子解析の結果 193 番目のフェニルアラニンがロイシンへと変化している(F193L)と推定された。発端者の 8 名の家族について restriction fragment length polymorphism(RFLP)法により F193L の有無を検索したところ、発端者の祖母、父、兄に同変異が認められた。正常者 100 名と、この家系以外の QT 延長症候群患者 140 名には F193L は認められなかった。

②KCNQ1 cDNA に F193L 変異を導入し、野生型 KCNQ1、F193L KCNQ1、および minK のそれぞれの cRNA を作成した。アフリカツメガエルの卵母細胞に、野生型 KCNQ1 と F193L KCNQ1 cRNA のそれぞれに minK cRNA を 8:1 で混合したものを注入し、膜電位固定法にて電流を測定した。F193L KCNQ1 では、野生型 KCNQ1 に比し、ピーク電流、末尾電流ともに減少していたが、有意差を認めなかった。しかしそれぞれの活性化電流の時定数を比較したところ、F193L KCNQ1 注入群では有意に延長していた。

以上のように、発端者においては心電図上 QT 延長を認めるものの、F193L 変異による QT 延長症候群は良好な表現型を示すと考えられた。電気生理学的検討においても F193L 導入細胞では電流の抑制は軽度であったことから、良好な表現型はこのような軽微な電流変化に基づいていると考えられた。

以上、本論文は、良好な表現型をとり、電気生理学的検討においても電流の抑制が軽度な KCNQ1 における S2-S3 linker 領域の変異症例を初めて報告したものであり、今後の QT 延長症候群研究の発展に貢献する業績であると評価された。