

学位授与番号	医博甲第1466号		
学位授与年月日	平成13年3月31日		
氏名	林 研 至		
学位論文題目	HERG 遺伝子変異に伴う遺伝性 QT 延長症候群の分子遺伝学的研究		
論文審査委員	主 査	教 授	馬 淵 宏
	副 査	教 授	小 林 健 一
		教 授	中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

遺伝性 QT 延長症候群(long QT syndrome, LQTS)は、体表面心電図上 QT 時間の延長を認め、多形性心室頻拍や心室細動などの心室性不整脈により失神や突然死をきたす心疾患である。LQTS の原因として、*KVLQT1*, *HERG*, *KCNE1*, *KCNE2*, *SCN5A* の遺伝子変異が報告されている。本研究の目的は QT 延長症候群患者に対し *HERG* (human ether-a-go-go-related gene) 遺伝子変異の検索を行い、その電気生理学および臨床的特徴を検討することである。対象は北陸地方の LQTS 患者 106 名である。対象者の末梢白血球より抽出した DNA を用い、PCR により DNA 断片を増幅させた後 PCR 一本鎖構成体多型法および直接塩基配列決定法にて遺伝子変異を同定し、PCR 制限酵素切断多型法により遺伝子変異を確認した。続いて、部位特定突然変異導入法を用いて、変異型 cDNA, さらに cRNA を合成した。合成した cRNA をアフリカツメガエルの卵母細胞に注入し、卵母細胞に発現した膜電流を 2 本の電極を用いた電位固定法で記録し、電気生理学的特徴を検討し、以下の結果を得た。

1. 1 家系 3 名において、*HERG* 遺伝子 S4 領域 534 番目のアミノ酸アルギニンをコードするコドン CGC がシステインをコードするコドン TGC へと変化する変異 Arg534Cys を検出した。遺伝子変異を認めた 3 人とも心電図上、ノッチを伴う T 波と QT 時間の有意な延長を認め、発端者の運動負荷心電図では負荷前に比べ、負荷後の QT 時間のさらなる延長が認められた。

電気生理学的検討の結果、Arg534Cys 変異は *HERG* 電流を抑制するとともに *HERG* チャネルの脱活性化を促進させており、これらの結果、活動電位持続時間が延長すると考えられた。

2. 1 家系 3 名において、*HERG* 遺伝子 Pore-S6 ループ内 S6 近傍の 637 番目のアミノ酸であるグルタミン酸をコードするコドン GAG がリジンにコードするコドン AAG へと変化する変異 Glu637Lys を検出した。この変異は、これまでに報告がなく、新変異であった。遺伝子変異を認めた 3 人とも臨床的に LQTS と考えられた。

電気生理学的検討の結果、Glu637Lys 変異は優性的障害をきたし、*HERG* 電流を著しく抑制し、その結果活動電位持続時間が延長すると考えられた。

本論文は LQTS の原因を分子遺伝学的に究明し、その電気生理学および臨床的特徴を明らかにしたものであり、今後の LQTS 研究の発展に貢献する業績であると評価される。