



TITLE:

Non-missense variants of KCNH2  
show better outcomes in Type 2  
Long QT Syndrome( Abstract\_要旨  
)

AUTHOR(S):

Aizawa, Takanori

---

CITATION:

Aizawa, Takanori. Non-missense variants of KCNH2 show better outcomes in Type 2 Long QT Syndrome. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24802>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏名	相澤卓範
論文題目	Non-missense variants of <i>KCNH2</i> show better outcomes in Type 2 Long QT Syndrome (QT 延長症候群 2 型において <i>KCNH2</i> の非ミスセンス変異キャリアは比較的良好な予後を示す)		
(論文内容の要旨)			
<p><i>KCNH2</i> がコードする Kv11.1 タンパクは、四量体により緩徐活性化遅延整流性カリウムチャンネルを形成し、その機能低下型遺伝子変異は、QT 間隔延長や失神、致死性不整脈を特徴とする QT 延長症候群 2 型 (LQT2) を引き起こす。LQT2 症例の約 1/3 は非ミスセンス変異を有し、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構 (NMD) によるチャンネルタンパク量が半分に減少するハプロ不全 (HI) が発症機序と報告されている。残り約 2/3 の症例はミスセンス変異を有し、80%以上は細胞膜へのトラフィッキング異常を呈し、変異タンパク単独または野生型タンパクとの結合後に分解されることで、それぞれ HI またはドミナントネガティブ (DN) 効果 (チャンネルタンパクが半分以下になる重度の機能低下) が発症機序となることが、近年報告された。本研究では、これまで十分に解明されていない LQT2 における <i>KCNH2</i> 変異の種類 (非ミスセンス、ミスセンス) および機能変化 (HI、DN) と臨床像の関連について検討した。</p> <p>単一の <i>KCNH2</i> 変異を有する LQT2 キャリア 429 例を対象に、初めに、変異の種類と臨床像に関して検討した。非ミスセンス変異群 (190 例) は、ミスセンス変異群 (239 例) と比べて QTc 延長が軽度で、総心イベント (失神または致死性不整脈) が有意に少なかった。</p> <p>次にチャンネル機能変化に関して臨床像との関連を検討した。ミスセンス変異 102 個のうち機能解析結果が報告されている 41 個のキャリアを機能低下の機序に応じて HI 群 (60 例)、DN 群 (71 例) に分け、非ミスセンス変異群と 3 群で比較した。DN 群は、有意に QTc が延長しており、総心イベントが多かった。</p> <p>さらに、機能解析が報告されていない残り 61 個のミスセンス変異に関して、変異が位置する領域の特徴に基づき機能変化を予測した。既報では、膜貫通領域の変異は約 70% が DN を、非膜貫通領域の変異は約 90% が HI を呈しており、上述のミスセンス変異 61 個を変異の位置により、DN、HI と予測した。この変異位置に基づく機能変化予測を加え、全症例を推定 HI 群 (HI と報告または予測したミスセンス変異および非ミスセンス変異キャリア) と推定 DN 群 (DN と報告または予測した変異キャリア) に分類し、臨床像を比較した。非ミスセンス変異は主に NMD を来すため推定 HI 群に分類した。推定 HI 群 (314 例) は、推定 DN 群 (115 例) と比較して、QTc 延長が軽度であり、総心イベントおよび致死性不整脈発生率が有意に少なかった。</p> <p>最後に多変量解析を用いて LQT2 の初回心イベントリスク因子について検討した。「推定 DN 変異」はハザード比 2.05 (95%信頼区間: 1.25-3.38) と独立した初回心イベント予測因子であったが、「ミスセンス変異」はハザード比 0.92 (95%信頼区間: 0.55-1.54) と有意な予測因子でなかったことより、変異の種類ではなく、機能低下の機序に基づく分類が予後予測に有用であると考えられた。他の独立した予測因子として、発端者、12 歳以上の女性、QTc <math>\geq</math> 480 ms、およびノッチ T 波の存在が同定され、これらは既報と一致した結果であった。</p> <p>本研究により、LQT2 において、非ミスセンス変異を含む HI 機序の <i>KCNH2</i> 変異キャリアは、DN 機序の <i>KCNH2</i> ミスセンス変異キャリアと比較し良好な予後を示すことが</p>			

明らかとなり、変異の機能低下メカニズムが不整脈イベントの重要な予測因子の一つであることが示唆された。本結果は、LQT2 における心イベントのリスク層別化に関する重要な知見となり、患者診療への還元が期待される。

(論文審査の結果の要旨)

本研究では、QT 延長症候群 2 型 (LQT2) の原因である機能低下型 *KCNH2* 変異の型 (非ミスセンス、ミスセンス)、および機能障害の機序 (ハプロ不全 (HI)、ドミナントネガティブ効果 (DN)) と臨床像の関連について検討した。

変異型と臨床像に関しては、非ミスセンス変異群はミスセンス変異群より有意に QTc 延長が軽度であり、心イベント発生率が低かった。また機能障害の機序と臨床像に関しては、機能変化が既知の HI および DN ミスセンス変異群、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構による HI と考えられる非ミスセンス変異群の 3 群を比較すると、HI ミスセンスおよび非ミスセンス変異群は DN 群より QTc 延長が軽度であり、心イベント発生率が低かった。さらに、未解析のミスセンス変異に関して、変異の位置より機能変化を HI または DN と予測し、全症例を推定 HI または DN 群 (機能解析が既知または予測) の 2 群に分類し比較したところ、推定 HI 群では有意に QTc 延長が軽度であり、心イベント発生率が低かった。初回心イベントリスク因子に関する多変量解析では、「ミスセンス変異」ではなく「推定 DN 変異」が独立した予測因子であり、変異の型ではなく機能障害の機序に基づく分類が予後予測に有用であることが示唆された。

以上の研究は、LQT2 における心イベントリスク因子の解明に貢献し、患者のリスク層別化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、令和 5 年 4 月 3 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。

要旨公開可能日: 年 月 日以降