

学位論文内容要旨

論文題目

Cardiac Ion Channel Gene Mutations in Sudden Infant Death Syndrome

(乳幼児突然死症候群における心筋細胞イオンチャネル遺伝子異常)

指導(紹介)教授： 早坂 清

申請者氏名： 小田切徹州

【内容要旨】

【緒言】乳幼児突然死症候群(SIDS)は、それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群である。従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げている。しかし今なお日本での発症頻度はおおそ出生5,000人に1人と推定されており、乳児期死亡原因の第3位をしめている。原因に関しては、睡眠に随伴した覚醒反応の低下を含めた脳機能の異常、先天性代謝異常症の存在、感染症、慢性の低酸素症の存在など環境因子と遺伝的素因の関与が考えられているが、未だ解明に至らず、国内外でその原因究明と予防法の確立にむけた研究がなされている。

【目的】SIDSの日本人犠牲者の剖検組織を用いて、遺伝性不整脈であるQT延長症候群やBrugada症候群の主要原因遺伝子を調べ、本症候群との関係と関与の程度を明らかにする。

【対象・方法】QT延長症候群やBrugada症候群の主要原因遺伝子*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*について、SIDSの42例を対象として検索した。ゲノムDNAを組織標本から抽出し、各遺伝子の翻訳領域とイントロン-エクソン境界部位をPCR法で増幅後、DHPLC法により遺伝子異常の有無をスクリーニングした。変異が示唆されたDNA断片については、その塩基配列を決定した。cDNAやcRNAを用いて、カエルの卵細胞や哺乳動物細胞における発現系を確立し、電気生理学的特性を調べた。

【結果】4症例(9.5%)に5つの遺伝子異常を検出した。遺伝子異常の内訳は、*KCNQ1*変異1例(K598R: C末)、*KCNH2*変異1例(T895M: C末)、*SCN5A*変異3例(F532C: IS6-IIS1, G1084S: IIS6-IIS1, F1705S: IVS5-S6, 1例は*KCNH2*変異を伴う)であった。これら5つの変異のうち、*SCN5A*-F1705Sおよび*KCNH2*-T895Mの変異イオンチャネルにおいて正常イオンチャネルと有意に異なる電気生理学的特性が確認された。

【考察】SIDSの病態として、少なくとも一部には不整脈が関与していると考えられた。殆どの変異は保存された配列や機能的に重要と考えられるドメインに変異を起こしており、150人の正常対照に認められなかったことから、検出した全ての変異がSIDSに関与している可能性がある。また、これらの機能解析は必ずしも生体内における機能を反映していないと考えられた。

【結語】SIDSの約10%は、不整脈との関係が強く考えられた。多因子の関与が疑われる本症候群の病態解明には多角的なアプローチから得られる知見の蓄積が必要である。

平成 21 年 2 月 2 日

山形大学大学院医学研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 小田切 徹州

論文題目：

Cardiac Ion Channel Gene Mutations in Sudden Infant Death Syndrome
(乳幼児突然死症候群における心筋細胞イオンチャネル遺伝子異常)

論文審査員： 主審査委員 久保田 功



副審査委員 後藤 薫



副審査委員 倉智 博久



審査終了日： 平成 21 年 1 月 28 日

【論文審査結果要旨】

乳幼児突然死症候群 (SIDS) とは原則として 1 歳未満の児に予測不能かつ原因不明の突然死をもたらす症候群をいう。日本での発症頻度は出生 4,000 人に 1 人と推定されており、乳児期死因の第 3 位を占めている。一方 QT 延長症候群 (LQTS) とは心筋細胞イオンチャネル遺伝子異常のため、心電図 QT 間隔が延長し、小児期以降に致死性不整脈を発症するものである。SIDS の原因に環境因子や遺伝的素因が関与すると推測されていたが、近年ノルウェーにおいて SIDS 犠牲者 182 名のうち 9.5% に LQTS に関与する遺伝子異常が存在したとの報告がなされた。

本研究では SIDS の日本人犠牲者 42 例を対象として LQTS の主要原因遺伝子である *KCNQ1* (緩徐活性化遅延整流 K⁺チャネル)、*KCNH2* (急速活性化遅延整流 K⁺チャネル) 並びに *SCN5A* (Na⁺チャネル) の遺伝子異常について検索した。その結果 4 例 (9.5%) に 5 つの遺伝子異常が検出された [Case 1 (*KCNQ1*-K598R^{*}), Case 2 (*KCNH2*-T895M^{*}及び *SCN5A*-G1084S^{*}), Case 3 (*SCN5A*-F1705S^{*}), Case 4 (*SCN5A*-F532C)]。これらは正常対照群 150 例には認められなかった。*印の 4 つは新規に発見された異常であり、Case 4 に認められた *SCN5A*-F532C はすでに成人の不整脈患者において報告されていた。いずれの変異も高度に保存された配列 (*SCN5A*-G1084 を除く) や機能的に重要と考えられるドメインに変異を来していた。異常遺伝子を培養細胞に発現させたところ *KCNH2*-T895M、*SCN5A*-G1084S 及び *SCN5A*-F1705S においてチャネル特性に有意な変化が認められた。

本論文は日本人においても国外の報告同様に SIDS の約 10% に心筋イオンチャネル遺伝子異常を有することを初めて明らかにしたものであり、本邦の SIDS の病態解明に寄与するところが極めて大きいと考えられる。研究方法も適切であり学問的貢献度は高く、本審査会は学位論文に値するものと結論した。