

氏 名 (本 籍)	小 澤 友 哉 (兵庫 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 3 1 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 8 年 9 月 1 3 日
学 位 論 文 題 目	Gender and Age Effects on Ventricular Repolarization Abnormality in Japanese General Carriers of a G643S Common Single Nucleotide Polymorphism for the <i>KCNQ1</i> Gene (日本の健康一般住民において <i>KCNQ1</i> 遺伝子上の G643S 一塩基変異多型 が与える心室筋再分極異常の特徴と、それに性・年齢が与える影響につ いての考察)
審 査 委 員	主 査 教 授 柏 木 厚 典 副 査 教 授 陣 内 皓 之 祐 副 査 教 授 木 村 隆 英

論文内容要旨

※整理番号	536	(ふりがな) 氏名	おざわ ともや 小澤 友哉
学位論文題目	Gender and Age Effects on Ventricular Repolarization Abnormality in Japanese General Carriers of a G643S Common Single Nucleotide Polymorphism for the <i>KCNQ1</i> Gene (日本の健康一般住民人において <i>KCNQ1</i> 遺伝子上の G643S 一塩基変異多型が与える心室筋再分極異常の特徴と、それに性・年齢が与える影響についての考察)		
<p>【目的】細胞上の K channel を規定する遺伝子の一つに <i>KCNQ1</i> があるが、<i>KCNQ1</i> は遅延整流性 K channel (I_{Ks}) の α サブユニットをコードし <i>KCNE1</i> で規定される MinK 蛋白とともに構成されている。先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と <i>KCNQ1</i> 遺伝子突然変異の関係が最初に報告されて以来、その遺伝子上で 120 以上の遺伝的な変異が確認されてきた。これら遺伝的変異の中でも 1727 番目の塩基 guanine が adenine に変異することで 643 番目のアミノ酸 glycine が serine に変異する G643S の存在が日本人の一般住民の約 11% で確認される SNP (一塩基変異多型) であり、機能解析において正常の細胞よりも I_{Ks} の軽度の電流低下を示すことが報告された。よってこの SNP は二次性 QT 延長症候群を誘発する危険因子となる可能性が示唆された。しかし、G643S の遺伝子型と心電図などの表現形における関係については現在も不明なままであった。よって今研究においてその遺伝子型と表現形の関連を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】1999 年より行われた福祉保健学講座と循環器学講座で行われた循環器疾患関連因子に関わる遺伝疫学研究(信楽町研究)に追加して、今研究に同意し参加した 2902 人のうち薬剤内服中のもの、糖尿病の罹患者、心事故の既往者など心電図上の再分極に異常を与えるものは除外し、残る 992 人の信楽町民を対象とした。住民検診時の採血から抽出した遺伝子と心電図を用い解析を行った。G643S 遺伝子変異は白血球より抽出した cDNA より SSCP 法 direct sequence 法にて確認した。心電図上の再分極特性の評価に関しては、QT 時間に加えて従来の心室筋局所間の再分極時間分散(QTd)や心室筋内外膜における貫壁性の再分極時間分散(TDR)があるが、TDR の延長は近年 LQTS 症例において Tdp の発症に関与する指標として注目されている。よって、本研究では QT 時間、TDR の指標とされる T 波の頂点から終末における時間(Tpe)をもとに心電図上の再分極特性を G643S SNP の保因者と非保因者の間で比較解析した。先天性 LQTS 患者では発症頻度は性別、年齢に左右されることは知られている。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

二次性 LQTS の患者においても中年以上の女性に発症頻度が高いことは知られている。遺伝子異常による機能変化が少ない様な場合においては性別や年齢による影響は非常に大きくなると考えられ G643S 遺伝子の保因者、非保因者をさらに性別、年齢で分類し G643S 遺伝子の保因者、非保因者をさらに性別、年齢で分類し 心電図上の特性を比較検討した。本研究は本学の倫理委員会で認容された方法に基づき行われた (Nos. 11-15, 1999)。【結果】遺伝子解析の結果、992 人中 88 人 (男/女=36/52) の遺伝子保因者と 904 人 (男/女=344/560) の非保因者が確認され、保因者は全体の 8.9%(88/992)であった。G643S 保因者のうち心電図異常のあるもの (虚血性変化、伝導障害、心房細動、左室肥大など再分極時間に影響を与えるもの) を除き、最終保因者は 81 人 (男/女=34/47) であった。それぞれの保因者の対し性別、年齢を match させた非保因者を 904 人の中から 3 人ずつ無作為に抽出し、243 人 (男/女=102/141) を対照群として解析を進めた。QT 時間は心拍数に強く影響を受けるため QT 時間の比較には心拍数による補正が必要となる。補正の方法に Bazett の補正式($QTc=QT/RR^{1/2}$) と Fridericia の補正式($QTf=QT/RR^{1/3}$)を用いた。TDR の指標として絶対的な補正を行わない Tpe 時間に対し、QT 時間に対する相対的な指標として Tpe/QT を用いた。

それぞれの心電図上の測定因子に対し遺伝子、性別、心拍数、年齢において多変量解析を行った。結果 Tpe と Tpe/QT だけが遺伝子と強く相関した。Tpe は心拍数に相関しないため心拍数による補正は行わなかった。一般に男性の方が女性より徐脈で心拍数と性別は強く相関する。QT 時間・QTc 時間は心拍数と強く相関し、性別との相関は必ずしも言えるものでなかった。QTf 時間は心拍数との相関なく真に性別との相関を示す指標と考えられた。また QT・QTc・QTf・Tpe は年齢と強く相関した。

保因者群と非保因者群を比較すると QT・QTf 時間に差はなかったが、Tpe・Tpe/QT 時間は有意に保因者群で延長した($p<0.0001$)。更にそれぞれの群を性別で分類すると、保因者での QTf 時間は有意に女性の方が延長した。($p<0.05$)男性では Tpe・Tpe/QT 時間が有意に保因者群で延長した($p<0.0001$)が QTf は減少傾向にあった。女性では全ての要素で有意ではないが増加傾向にあった。

全ての男女を遺伝子に関係なく年齢別に分類し各心電図要素を比較した結果、QTf は男女とも年齢の増加に伴い有意に延長した($p<0.05$)が、Tpe・Tpe/QT 時間は女性のみ年齢に伴い有意に増加し($p<0.01, p<0.05$)、男性は変化することはなかった。

【考察】G643S 保因者では再分極時において QT 時間を延長することなく TDR 要素が延長した。 I_{Ks} の機能低下に基づく QT の延長が他の K channel (I_{to}, I_{Ks} など) に代償補正されるという current reserve theory や、各心筋層間の ion channel の分布の違いから生じた結果と考えられる。また女性では年齢に伴い各要素が増加することから、中年以上の女性において二次性の LQTS が発症しやすくなる事実と相当する結果を得た。

【結論】G643S SNP は QTを変化させなくとも TDRを反映する Tpe・Tpe/QT時間を有意に延長させていた。その延長の仕方は性別・年齢で特異性があった。G643Sはsecondary LQTS 発症の潜在的危険因子となる可能性が考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	536	氏名	小澤 友哉
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と K チャネル <i>KCNQ1</i> 遺伝子異常の関係が報告された。特に 643 番目のアミノ酸グリシンがセリンに変異する G643S の一塩基多型は、チャネル機能異常に関係した。そこで、本研究では G643S 遺伝子多型と心電図の再分極過程 (QT 時間, 心室筋の貫壁性の再分極時間分散の指標とされる T 波の頂点から終末における時間: Tpe) の異常を解析した。</p> <p>遺伝子解析の結果, G643S 保因者は全体の 8.9% で、Tpe と Tpe/QT だけが多変量解析にてその遺伝子異常と強く相関し、保因者群が非保因者群に比較し延長した。更に男女別に解析すると、男性保因者では非保因者に比べ Tpe、Tpe/QT 時間が有意に延長したが、女性ではその関係がみられなかった。しかし、女性では高齢化に伴い Tpe、Tpe/QT 時間が有意に増加した。</p> <p>本研究は K チャネル <i>KCNQ1</i> 遺伝子 G643S 一塩基多型は、心電図上 QT 時間を変化せずに再分極過程の指標を有意に延長した。一般住民での疫学調査から、G643S を保有する対象者が、二次性 LQTS 発症の潜在的危険性を示唆する心電図学的特徴を示すことを明らかにしたことは、突然死予防の観点から重要な成果であり、博士 (医学) の学位を授与することに値すると評価された。</p>			
(平成 18 年 8 月 30 日)			