

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 泉 岳

主査 教授 筒井 裕之  
審査担当者 副査 教授 森本 裕二  
副査 教授 松居 喜郎  
副査 教授 有賀 正

### 学 位 論 文 題 名

QT 延長症候群における責任遺伝子複合変異は小児期の心イベントを増加させる  
(Compound mutations cause increased cardiac events in children with Long QT syndrome)

QT 延長症候群において、予後不良とされる compound mutation 例が小児期から重篤な表現型をもっているのか検討し、アミノ酸配列における変異部位の表現型への関与予測を single mutation 例、compound mutation 例両者で行った。結果、小児期の compound mutation 13 例は single mutation 97 例に比し、有意に QT 時間延長が強く、10 歳までに失神を、20 歳までに ICD 植え込みを要する率が高く、5 歳までの死亡率が高かった。single mutation 例は、簡便に表現型の関与予測を行うことが可能であったが、compound mutation 例は関与予測が不能であった。よって、compound mutation 例の重篤な表現型は変異部位のみを原因とせず、遺伝子変異が複合していることに起因している可能性を示している。

副査の森本裕二教授からは、LQT 症候群の疫学について表現型への連関関与予測のメリットを再度明確にするよう質問があった。副査の松居喜郎教授からは、compound 例の心電図所見についての質問と、表現型の評価項目について質問があった。主査の筒井裕之教授からは、学位論文文中の訂正すべき点の指摘があった。compound mutation 例の関与予測が妥当であるか否かを統計学的に証明するために必要な検体数について質問があった。副査の有賀正教授からは、機能獲得型変異の表現型予測が困難であるとの指摘と、compound の定義について質問があった。全ての質問に対して、申請者は自己の知識と文献的根拠をもって妥当な回答をした。

この論文は LQT 症候群 compound mutation 例が小児期から非常に重篤な表現型をもつことを示し、single mutation 例は簡便に表現型への関与予測が可能であることを示したという点で高く評価され、compound mutation 例の重篤な表現型を変異部位のみからは予測し得ないことを示したことにより、今後、遺伝子変異機能解析を行うことで、重篤な表現型の成因を解明しうることを期待させるものであった。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。