

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 泉 岳

### 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)

【背景と目的】 QT 延長症候群(LQT 症候群)は、心電図上 QT 時間の延長を認め、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。近年の分子遺伝学的解析により、心筋の電位依存性Kチャンネルのサブユニットをコードする *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2* と、Na チャンネルのサブユニットをコードする *SCN5A* の遺伝子変異が順次同定されている。頻度は *KCNQ1* が 45%、*KCNH2* が 35%、*SCN5A* が 10%とこの 3 遺伝子で LQT 症候群の 90%を占めている。責任遺伝子により、致死性不整脈発生のメカニズムおよび発作誘因が異なるため、責任遺伝子同定は実臨床の場面で治療方針選択にとって有用な情報となる。しかし、時に LQT 症候群責任遺伝子複合変異 (Compound mutation)が認められ、単一変異例 (Single mutation)と比較し QT 時間がより延長し心イベントが多く予後不良と報告されている。これらの Compound mutation 小児例が小児期から重篤な表現型をもっているのかということについては不明である。また、Compound mutation 例の表現型がより重篤である成因については未だ未解明である。そこで本研究の目的は、

①Compound mutation 例は Single mutation 例よりも小児期においてより重篤であるのか明らかにすること。

②Compound mutation 例の重篤な表現型は変異部位がより重篤な例であることに起因するのか、Compound であることが起因しているのかを明らかにすること。 とした。

#### 【対象と方法】

本研究では以下の 3 点について段階的に研究を行った。

①臨床的に LQT 症候群と診断され遺伝子変異が認められた小児例を対象とし、その表現型を single mutation 例と compound mutation 例で比較検討すること。

②アミノ酸配列において親水性、疎水性の別と種の保存という観点からその変異部位がどの程度表現型に影響しうるのかという表現型への関与予測をたてる web site のうち、Sort Intolerant from Tolerant (SIFT)および Polymorphism Phenotype2 (Polyphen2)を利用し、まずは single mutation 例でこれらの関与予測が実際の表現型を正しく予測しうるか否かを検討した。

③つぎに、compound mutation 例についても関与予測を行い、その重篤な表現型が変異部位から予測しうるのかどうか検討した。

#### 【結果】

① について、東京女子医科大学心臓血管研究所で 1998 年 4 月から 2012 年 6 月までに臨床的に LQT 症候群と確定診断された患者のうち、何らかの遺伝子変異を認めたのは 148 例のうち、小児例であって、表現型が追跡可能であった 110 例、変異総数 123 個を本研究の対象者とした。 Single mutation(S 群)は 97 例で LQT 症候群の疫学的な型別頻度とほ

ほぼ同等の分布であった。Compound mutation 例 (C 群)は 17 例であった。診断時年齢中央値、平均観察期間、失神出現時年齢中央は S 群、C 群でいずれも有意差を認めなかった。しかし、QTc 時間中央値は S 群で 490 msec、C 群で 540msec と有意に C 群で QTc 時間が延長していた。さらに 5、10、15 年後の無失神率は S 群でそれぞれ 91%、68%、43%であった。対して C 群では 46%、39%、25%であり、有意に C 群が劣っていた。5、10、15 年後の ICD 回避率は S 群でそれぞれ 100%、100%、97%であった。対して C 群では 100%、89%、44%であり、有意に C 群が劣っていた。つぎに S 群では 20 年間突然死例はなかったが、C 群の生存率は 5 年、10 年ともに 77%であった。

②について、本研究対象者に対する 2 種のツールによる表現型への関与予測結果は、実際の表現型を概ね正しく予測し得ていたが、SIFT による damaging の予測と Polyphen2 による benign の予測であった例で、実際の表現型を予測し得ていない例が含まれていた。そこで、あらたな試みとしてこれら 2 種の関与予測結果を集計し、連関予測を行った。この連関予測において陽性的中率は 61.5%であり、SIFT における 57.6%、Polyphen2 における 64%と比較しても良好な予測結果であった。一方、陰性的中率は 100%、SIFT は 100%、Polyphen2 は 80%であった。つまり、2 つのツールを連関させることでより妥当な予測を行いうることがわかった。

③について、連関予測の組み合わせは重篤なものから軽症まで様々であったが、その表現型は ICD 例、突然死といった重症例をたたく予測し得ていなかった。

#### 【考察】

これまで compound mutation 例は single mutation に対して QT 時間がより延長し、心イベントが多いと報告されてきた。しかし、臨床的に最も重要なことはアミノ酸配列の中での詳細な変異部位が表現型にいかに関与しているかを簡便な方法で予測することである。原因遺伝子が異なれば発作誘発因や発作予防薬も異なるため、とりわけ compound mutation 例については生活指導や薬物治療を考慮する際に原因遺伝子別の治療方針決定に苦慮する。SIFT、Polyphen2 を用いて、LQT 遺伝子変異例の表現型を予測しうるかという点について調査した。Single mutation 例についてはこれら 2 種の関与予測ツールは有用であった。特に 2 種のツールを連関させた連関予測をたてることにより、より正確な予測を立てることが可能であることがわかった。しかしながら、小児期から非常に重篤な表現型を示す compound mutation 例についてはその表現型を予測し得なかった。このことは、compound mutation 例の重篤な表現型が変異部位のアミノ酸配列保存性やタンパク立体構造上の親・疎水性の別といった観点のみからは説明し得ないことを意味している。

- ・ 110 例の各責任遺伝子の頻度が LQT 症候群の疫学と同等であるとはいえ、対象人数が限られたものであること。
- ・ 関与予測を行う際に除外例があること。                      が本研究の制限である。

#### 【結論】

LQT 症候群において小児期の compound mutation 例は single mutation 例に比し、10 歳までに失神を経験する例が多く、20 歳までに ICD 植え込みを要する率が高い。また、死亡例も多く、5 歳までの死亡率が極めて高い。LQT 症候群 Compound mutation 例が小児期から重篤な表現型をもっているという点は新知見である。single mutation 例については、インターネット上で簡便に表現型の関与予測を行うことが可能であることを示した最初の報告である。一方、compound mutation 例についてはこれらの関与予測が不能であったことは、compound mutation 例の重篤な表現型が変異部位のみを原因としているのではなく、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た最初の報告である。