

氏名	亀井 佐矢子
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第 179 号
学位授与の日付	2014 年 3 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（博士課程修了）
学位論文題目	Molecular analysis of potassium ion channel genes in sudden death cases among patients administered psychotropic drug therapy: Are polymorphisms in LQT genes a potential risk factor? (向精神薬服用患者の突然死症例におけるカリウムイオンチャネルに関する分子生物学的解析：QT 延長症候群関連遺伝子の多型が危険因子となり得るか?)
指導教員	(主) 教授 宇田川 信之 (副) 教授 高橋 直之 (副) 准教授 中村 美どり
論文審査委員	主査 教授 澁谷 徹 副査 教授 平岡 行博 副査 教授 小笠原 正

学位論文の内容の要旨

[目的] 精神疾患の薬物療法中の患者では予期しない急死・突然死をきたす症例がある。これらの症例の多くは比較的若年者で、解剖検査を行っても器質的異常を同定することができない。一般的に処方されている向精神薬の一部は QT 延長を引き起こし、致死的不整脈に至ることが報告されているが、大多数の患者では無症状である。今回、向精神薬服用中の患者における突然死の死因が向精神薬に起因する不整脈であると仮定し、薬剤の副作用感受性に個人差が出ることに、心臓カリウムイオンチャネルを形成する主要遺伝子である QT 延長症候群関連遺伝子の KCNQ1 と KCNH2 遺伝子の多型が関連すると着目した。潜在的に QT 延長の要因を有する場合に、心臓カリウムイオンチャネルを抑制する向精神薬の服用が契機となり、QT 延長を生じて致死的不整脈に移行することで突然死に到るという仮説を立て、これを実証するために遺伝子解析を行った。

[対象と方法] 精神疾患の薬物治療中に突然死した 10 症例を解析対象とした。いずれの症例も、精神疾患以外に既往歴はなく、毒薬検査を含めた解剖検査結果、急死所見以外の器質的異常を同定することはできなかった。対象者より採取した血液または口腔粘膜細胞から抽出した DNA を解析試料とした。比較対象群として向精神薬非服用者で、心疾患などの既往歴を持たず、心電図上 QT 異常のない 381 症例を解析した。KCNQ1 及び KCNH2 遺伝子を合計 34 組のプライマーセットを用いて PCR 増幅し、サイクルシーケンス法により遺伝子の全発現領域の塩基配列を決定した。非特異的増幅が認められる場合には Touchdown PCR 法や試薬として Q-Solution を用いることで塩基配列の決定に努めた。

[結果] 遺伝子解析の結果、精神疾患で薬物治療中に突然死した 10 症例中 6 症例において KCNQ1 の C 末端に存在する G643S (G1927A) 多型が確認された。一方、同多型は比較対象群では 11% のみにみられた。

[考察] G643S は培養細胞を用いた機能解析により、心臓の緩徐活性化遅延整流カリ

ウム電流の発現を約 30%低下することが報告されている。従って、精神疾患の薬物治療中に突然死した症例のうち G642S 多型を保有する 6 例では、心臓カリウムイオンチャネルの働きを抑制する向精神薬の影響が加わることで、QT 延長の臨床像が顕著化し、Torsade de Pointes 等の致死的不整脈を招来して突然死に至った可能性が強く示唆された。精神科的薬物を処方する前の遺伝子解析が、向精神薬服用患者の突然死を減少させる可能性がある。

学位論文審査の結果の要旨

向精神薬服用中に突然死をきたした 10 症例と対照患者 381 症例の遺伝子解析を行い、QT 延長に関連する遺伝子である KCNQ1 と KCNH2 の解析を行った。その結果、突然死群の 10 例中 6 例に KCNQ1 の C 末端に存在する G643S (G1927A) 多型が認められたのに対して、比較対照群では 11%にしかみられないことを明らかとした。これは潜在的な QT 延長遺伝子多型を有する患者においては、心臓カリウムイオンチャネルを抑制する可能性のある向精神薬を服用することにより QT 延長を来し、致死的な不整脈が惹起されることを示唆した貴重な報告である。今後、向精神薬の処方が必要とする患者においては、事前に遺伝子検査を実施することにより突然死を防止できる可能性があり、臨床においても極めて有用な情報を提供する論文である。また、本論文の目的、方法および結果には整合性が取れており、考察も論理的で、これらから導かれた結論は適切であると考えられた。

よって本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認めると判定した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文「向精神薬服用患者の突然死症例におけるカリウムイオンチャネルに関する分子生物学的解析：QT 延長症候群関連遺伝子の多型が危険因子となり得るか？」の内容を中心として、本論文に関連した遺伝子解析方法、統計学的処理方法、QT 延長による致死的不整脈の惹起機序、歯科医療との関わり、今後の研究の展開と臨床への応用などにつき質問を行い、明確な回答が得られた。

以上から、本審査委員会は、学位申請者は博士（歯学）としての十分な学力と見識を有すると認め、最終試験を合格と判定した。