

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
チャン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?)

亀井 佐矢子

大学院歯学独立研究科 硬組織疾患制御再建学講座

(主指導教員: 宇田川 信之 教授)

(研究指導: 信州大学医学部法医学講座 浅村 英樹 教授)

松本歯科大学大学院歯学独立研究科博士(歯学)学位申請論文

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?

Sayako Kamei

Department of Hard Tissue Research, Graduate School of Oral Medicine

(Chief Academic Advisor : Professor Nobuyuki Udagawa)

(Academic Advisor: Department of Legal Medicine, Shinshu University

School of Medicine Professor Hideki Asamura)

The thesis submitted to the Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University, for the degree Ph.D. (in Dentistry)

要旨

1. 目的

精神疾患に対する薬物治療中の患者は多量服薬以外にも予期をしない急死・突然死する例がある。このような急死例の多くが比較的若年者であり、薬毒検査を含めた解剖検査を行った場合においても急死所見以外の器質的異常を同定することができない。

一方、一般的に処方されている向精神薬である抗精神病薬や抗うつ薬の一部に 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、これらの薬剤を服用している患者の一部において不整脈を発症するのみであり、大多数は無症状である。

今回、精神科的薬物治療中患者の突然死における死因が向精神薬服用に起因する不整脈であると仮定し、薬剤による副作用の感受性に個体差が出ることは、心臓における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, KCNH2 各遺伝子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、心臓の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って QT 延長を生じ、致死的不整脈に移行することで突然死に至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ので報告をする。

2. 対象試料及び方法

本研究では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。いずれの症例においても精神疾患以外に既往歴はなく、薬毒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ができなかった症例である。解析対象者の血液または口腔粘膜細胞から抽出した DNA を試料とした。また比較対象者群は向精神薬非服用者であり、心疾患等の既往歴を持たず心電図上 QT 異常がない成人した健常人 381 症例とした。遺伝子の解析方法については KCNQ1 及び KCNH2 各遺伝子を、合計 34 組のプライマーセットを用いて PCR 増幅をした後、サイクルシーケンス法により実施した。非特異的増幅が認められる場合 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。

3. 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 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，同多型は比較対象者群には 11% のみに認められた。

4. 考察

G643S 多型は既出論文において培養細胞を用いた機能解析の結果，心臓の **IK_s**(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 **G643S** 多型を保有する 6 例では臨床症状として出現しない程度の心臓のカリウムイオンチャネルの働きが低下している状態においてカリウムイオンチャネルの働きを抑制する抗精神病薬及び抗うつ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。

今後，本研究の結果の確証を得るためには，さらなる事例数を検証することが必要となるが，精神科的薬物処方前の遺伝子解析が向精神薬服用者の突然死を減少させる可能性を示した貴重な結果であると考えられる。