

(第7号様式)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	飯尾 千春子
審査委員	主査 三宅 吉博 副査 川本 龍一 副査 江口 真理子 副査 重松 久之 副査 倉田 聖

論文名 肥大型心筋症における刺激伝導障害と *SCN10A* 遺伝子多型との関連

### 審査結果の要旨 (2,000 字以内)

現在、肥大型心筋症 (HCM) の病因遺伝子変異として、 $\beta$  ミオシン重鎖、心筋トロポニン T 等 11 のサルコメア関連遺伝子において 1400 以上の遺伝子変異が報告されている。サルコメア関連遺伝子に変異のある HCM 患者は変異のない患者より予後が不良である。病因遺伝子変異だけでなく修飾遺伝子や環境要因も表現型発現に影響している。修飾遺伝子として、レニンアンギオテンシン系やエンドセリンなどの遺伝子多型が報告されている。本研究では修飾遺伝子の一つである *SCN10A* 遺伝子多型 rs6795970 に注目した。*SCN10A* 遺伝子は電位依存性 Na チャネル (Nav 1.8) の  $\alpha$  サブユニットをコードしており、脊髄後根神経節や心筋細胞に発現している。過去のゲノムワイド関連解析において、*SCN10A* 遺伝子多型 rs6795970 は P 波幅、PR 時間及び QRS 波幅の延長、さらには 1 度房室ブロック、脚ブロック、二束ブロックと有意な関連が報告されている。この多型と PR 時間延長の関連についてはファンクショナル研究においても証明されている。

本研究では、HCM 患者において *SCN10A* 遺伝子多型 rs6795970 が刺激伝導障害と関連するかどうかを調べた。1977 年から 2003 年の間、愛媛大学医学部附属病院循環器内科を受診した日本人の家族性或いは孤発性 HCM 患者 149 名を対象とした。1 度房室ブロック、脚ブロック、二束ブロック全てに障害を認めない HCM 患者 122 名をグループ A とした。1 度房室ブロック、脚ブロック或いは二束ブロックいずれかの障害を認める HCM 患者 27 名をグループ B とした。遺伝子多型解析では TaqMan 法を用いた。

グループ A と B 間で、年齢、性別、BMI、HOCM、脈、P 波幅、QTc 波幅、エコー所見、BN

P、治療薬で有意な差はなかった。PR 時間と QRS 波幅についてはグループ B で有意に延長していた。SCN10A 遺伝子多型 rs6795970 の GG 遺伝子型或いは GA 遺伝子型と比較し、AA 遺伝子型では P 波幅が延長し、LVd 等エコー所見でも有意な差を認めた。GG 遺伝子型を基準としたドミナントモデルにおいて、刺激伝導障害と関連する GA 型或いは AA 型の年齢、性別、LAD、BNP を補正したオッズ比は 6.81 (95% CI: 1.46-41.77) であった。

本研究の方法論的欠点として対象者数が少なかった。

臨床的には早期に HCM 患者のハイリスク群を検出できる可能性がある。

本研究の発表において以下の質問が出された。

1. HCM 患者の伝導障害と関連する他の遺伝子多型はあるか。
2. 糖尿病、脂質異常症などを合併した対象者を含むか。
3. HCM における伝導障害の同定は 1 回の 12 誘導心電図のみか。ホルター心電図は。
4. BMI、心電図、超音波のパラメーターと内服薬を考慮しているが、喫煙、飲酒等は。
5. 抗不整脈剤は投与されているか。されているならその影響は。
6. 一般集団においても SCN10A 遺伝子多型 (rs6795970) は伝導障害と関連しており、その危険度は、今回の HCM における者と同じか。HCM において、さらに危険度は高まるのか。
7. HCM 患者で G/A と A/A 保有者では臨床症状や伝導障害の起こりやすさに差があるか。
8. SCN10A 遺伝子多型 (rs6795970) の A アレル保有は家族内で継承していくと考えられ、家族にも高率に伝導障害が起こると考えられるか。実際に検討された症例には伝導障害の家族内発症例が含まれているか。
9. HCM の原因遺伝子として知られているサルコメア蛋白と SCN10A は何か機能的に関連する蛋白なのか。
10. 本研究結果は、今後どのように遺伝カウンセリングなどで伝えたり、どのように臨床応用していくか、今後の予定について。
11. 今回の研究成果を受けて次の研究や日常臨床への計画はあるか。
12. SCN10A 遺伝子はどのくらいの大きさか。exon 数は。他にも SNP はあるのか。mutation はあるのか。
13. SCN10A 遺伝子の発現について、mRNA あるいはタンパクレベルでの発現は。アレルの違いによる function の違いについて。
14. small number study とのことだが、適正な症例数はどのくらいか。
15. 適切な疫学的センスに基づき、論文を執筆する必要がある。
16. 遺伝子多型と心電図所見との関連については、感度分析という枠組みでメインの結果を補足する形式が望ましい。
17. 考察の展開として、「他研究結果との比較」「メカニズム」「方法論的欠点」からなる 3 本柱が望ましい。

以上、各審査委員は論文内容のみならず、その関連領域を含めた幅広い質問を行った。その結果、申請者は各質問に対して明確に回答し、学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。