

平成 25 年 4 月 19 日

財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名：富山大学大学院	助成金額：	900 千円
研究代表者：田端俊英	所属：理工学研究部（工学）知能情報工学専攻	職位：准教授
研究題目：富山地域コホートの遺伝子解析による不整脈・突然死症候群の発症メカニズムの解明		

【研究概要】

心臓の規則正しい拍動リズムは数十種類のイオン・チャンネルによって維持されている。当該遺伝子の突然変異によりチャンネル機能に異常が生ずると、心臓突然死を含む重篤な不整脈が発症する。チャンネル変異体には無数のタイプがあり、それぞれが異なる様態のチャンネル機能異常をもたらす。したがってあるタイプの変異体を有する患者の治療を適切に行うためには、そのタイプの機能異常の様態が事前に把握されていなくてはならない。なるべく多くのチャンネル変異体を網羅するべく、従来、広域的な変異体遺伝子の採取・解析が行われてきた。ところが、変異体のタイプによっては発生頻度に大きな地域差があり、特定地域で集中的な採取を実施しなければ発見し得ないものがあることが分かってきた。申請者のグループは富山地域におけるチャンネル変異体遺伝子の採取・解析を実施し、新規チャンネル変異を多数同定した。また病原性が不明であったチャンネル変異体に関する臨床所見を得た。さらに、これらチャンネル変異体を HEK-293T 細胞に強制発現させてチャンネル機能の電気生理学的解析を行い、それぞれの遺伝子変異がもたらす病理的影響を明らかにした。

【成果要約】

(1) **KCNQ1(Y461X)変異体** KCNQ1 は心筋細胞の活動電位の再分極相を維持する電位依存性カリウム・チャンネルの主サブユニット蛋白質である。新規同定された KCNQ1(Y461X)変異体は、構成アミノ酸のうち 461 番目のチロシンがストップ・コドンに置換され、C 末部位に欠損があった。また KCNQ1(Y461X)変異体は機能的なチャンネルを形成しないことが分かった。KCNQ1(Y461X)変異体による当該チャンネルの機能不全は、活動電位の持続時間を過度に延長させたり、活動電位の尚早な再発火が起こり易くしたりすることにより、Q-T 延長症候群等の不整脈を発症させることが考えられた。

(2) **KCNQ1(A590T)変異体** 新規同定された KCNQ1(Y461X)変異体は 590 番目のアラニンがトレオニンに置換されていた。KCNQ1(Y461X)変異体サブユニットが形成したチャンネルは野生型 KCNQ1 チャンネルに比して電流振幅、電位感受性、細胞膜発現が低下していた。KCNQ1(Y461X)変異体による当該チャンネルの機能不全は、KCNQ1(Y461X)変異体と同様の機序により、Q-T 延長症候群等の不整脈を発症させることが考えられた。

(3) **KCNE1(G38S)変異体** KCNE1 は KCNQ1 チャンネルおよび KCNQ1 チャンネルと協調的に働く hERG 電位依存性カリウム・チャンネルの機能を修飾する副サブユニットである。KCNE1(G38S)変異体は 38 番目のグリシンがセリンに置換されているが、その病原性は未解明であった。今回、KCNE1(G38S)変異体は KCNE1 チャンネルの電位感受性を低下させるとともに、hERG チャンネルの電流振幅を減少させることが分かった。また KCNE1(G38S)は QT prolonging drug と呼ばれる薬物による hERG チャンネルの抑制作用を増強することが分かった。これらの結果は、KCNE1(G38S)保因者の生活の質(QOL)を向上させるためには、薬物を含むストレスによる当該チャンネルの機能低下および Q-T 延長症候群等の不整脈の誘発を回避するような予防・治療方針が必要であることを示唆している。

(総括)本研究の成果は、富山地域の調査により明らかになった変異体の病理機序を世界に向けて発信し、不整脈の発症機序の解明に大きく寄与するものである。また各変異体のデータは、患者個人の遺伝的素質に合わせたテーラーメイド治療薬・法の確立を推進するものである。

(別添資料)

研究成果 発表状況	<p>【雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入】</p> <p>Abnormal modulation of hERG and KCNQ1 channels by KCNE1 subunit with a G38S mutation. Nishide K, Kato M, Yamaguchi Y, <u>Kinoshita K</u>, Fujita A, Nonobe Y, Hata Y, Mizumaki K, Inoue H, Nishida N, <u>Tabata T</u>. <i>J. Physiol. Scis.</i> 63(S1):118 (2013)</p> <p>Characterization of a new mutant KCNQ1 channel subunit with a C-terminal truncation. Kimoto K, Nishide K, <u>Kinoshita K</u>, Nonobe Y, Fujita A, Yamaguchi Y, Hata Y, Mizumaki K, Inoue H, Nishida N, <u>Tabata T</u>. <i>J. Physiol. Scis.</i> 63(S1):118 (2013)</p> <p>Characterization of KCNQ1 (K_v7.1, I_{Ks}) channel subunit with an A590T Mutation. <u>Kinoshita K</u>, <u>Tabata T</u>, Ichida F, Yamaguchi Y, Nishida K, Inoue H, Hata Y, Nishida N. <i>Circulation J.</i> 77(S1):1352 (2013)</p>																				
経費の 執行状況	<table border="1"><thead><tr><th data-bbox="359 1176 702 1232">区分</th><th data-bbox="702 1176 1013 1232">執行額 (円)</th><th data-bbox="1013 1176 1364 1232">備考</th></tr></thead><tbody><tr><td data-bbox="359 1232 702 1422">データ解析用パソコン (Apple社 Mac Book Air)および 周辺機器</td><td data-bbox="702 1232 1013 1422">157,993</td><td data-bbox="1013 1232 1364 1422"></td></tr><tr><td data-bbox="359 1422 702 1534">データ解析用ソフトウェア (WaveMetrics社 IgorPro)</td><td data-bbox="702 1422 1013 1534">74,907</td><td data-bbox="1013 1422 1364 1534"></td></tr><tr><td data-bbox="359 1534 702 1758">消耗品 試薬</td><td data-bbox="702 1534 1013 1758">159,857</td><td data-bbox="1013 1534 1364 1758"></td></tr><tr><td data-bbox="359 1758 702 1964">デバイス器具</td><td data-bbox="702 1758 1013 1964">507,243</td><td data-bbox="1013 1758 1364 1964"></td></tr><tr><td data-bbox="359 1964 702 1964">計</td><td data-bbox="702 1964 1013 1964">900,000</td><td data-bbox="1013 1964 1364 1964"></td></tr></tbody></table>	区分	執行額 (円)	備考	データ解析用パソコン (Apple社 Mac Book Air)および 周辺機器	157,993		データ解析用ソフトウェア (WaveMetrics社 IgorPro)	74,907		消耗品 試薬	159,857		デバイス器具	507,243		計	900,000			
区分	執行額 (円)	備考																			
データ解析用パソコン (Apple社 Mac Book Air)および 周辺機器	157,993																				
データ解析用ソフトウェア (WaveMetrics社 IgorPro)	74,907																				
消耗品 試薬	159,857																				
デバイス器具	507,243																				
計	900,000																				