

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
高城武嗣	主査 教授 鈴木 廣一
	主査 教授 谷川 允彦
	副査 教授 窪田 隆裕
	副査 教授 北浦 泰
	副査 教授 林 秀行
主論文題名 Phenotypic Analysis of Vertigo 2 Jackson Mice with a <i>Kcnq1</i> Potassium Channel Mutation (<i>Kcnq1</i> カリウムイオンチャンネル遺伝子変異マウス(vertigo 2 Jackson mice)の表現型解析)	
学位論文内容の要旨	
<p>《背景と目的》</p> <p>QT 延長症候群 (LQTS) は、心電図上で QT 時間の延長を示し、時に重篤な不整脈を生じて突然死の原因となる。先天性 QT 延長症候群の原因遺伝子として現在までに少なくとも 7 種類のイオンチャンネル遺伝子が同定されている。<i>KCNQ1</i> 遺伝子は心筋に豊富に発現している電位依存性カリウムイオンチャンネルをコードしており、<i>KCNQ1</i> 変異は先天性 LQTS の原因として最も多いことが知られている。また、<i>KCNQ1</i> は心筋だけでなく、他の組織にも広く発現していることがすでに報告されている。本研究では、<i>Kcnq1</i> に変異を有する vertigo 2 Jackson (C3H/HeJCrI-<i>Kcnq1</i>^{vtg-2J/J}) マウスを用いて、心臓を含む様々の臓器の表現型について解析し、このマウスが <i>Kcnq1</i> 機能を研究する上で有用であるかどうかについて検討した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>vertigo 2 Jackson (C3H/HeJCrI-<i>Kcnq1</i>^{vtg-2J/J}) マウスを Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA) より入手した。C3H/HeJ を背景としたヘテロ接合体 (<i>vtg-2J/+</i>) マウスとホモ接合体 (<i>vtg-2J/vtg-2J</i>) マウスは性別、週齢 (8-15-week-old) をともにそろえ、両群ともに C3H/HeJ コントロール (<i>+/+</i>) マウスと比較した。C3H/HeJ マウスは Japan SLC (Shizuoka Japan) より入手した。すべてのマウスは大阪医科大学実験動物センターで飼育した。</p> <p>心電図: pentobarbital による全身麻酔下に standard limb lead 法で記録した。</p> <p>収縮期血圧: tail-cuff 法で 3 回測定し、平均値を収縮期血圧とした。</p> <p>胃内 pH: 一晩水以外を絶食させたマウスの食道と幽門を結紮し、胃管腔内に 0.5ml の蒸留水を注入して回収した液の pH を測定した。</p> <p>胃の組織学的検討: H.E. 染色法で観察した。</p> <p>血清コルチコステロン、アルドステロン、ガストリン濃度の測定: コルチコステロンの測定は ELISA 法にて行った。アルドステロンとガストリンは RIA 法を用いて測定した。ガストリンを測定する際は胃内 pH 測定時と同じく、一晩水分のみの絶食とした。</p>	

《結果》

+/, *vtg-2J/+*, *vtg-2J/vtg-2J*の3群間で、心電図の検討を行ったところ、*vtg-2J/vtg-2J*マウスは他の2群のマウスと比較して、心電図上有意なQT時間の延長を示した。

血清ガストリン濃度については、*vtg-2J/vtg-2J*マウスは、他の2群と比較して有意な上昇を示した。さらに、胃内pH(pH:7.28±0.18)も有意に上昇しており、同マウスは胃の無酸症を伴っていることが明らかとなった。

組織学的検討では、*vtg-2J/vtg-2J*マウスの胃粘膜には著明な肥厚が観察された。

血清コルチコステロン濃度は、*vtg-2J/vtg-2J*マウスでは、他の2群と比較して、著明に上昇していた。

同マウスでは、血清アルドステロン濃度も、他の2群と比較して、上昇傾向を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。

血圧の値を検討したところ、*vtg-2J/vtg-2J*マウスは、他の2群と比較して有意に収縮期血圧が上昇していた。

《考察》

*vtg-2J/vtg-2J*マウスでは、心電図でQT時間の延長が認められた。QRS間隔は+/, *vtg-2J/+*マウスと比較しても有意差を認めないことから、QT時間の延長は、実際に*Kcnq1*が関与しているT波時間の延長によって引き起こされていると考えられる。加えて、T波の増高も認められた。これらT波の異常はLQTSの特徴の一つとして知られている。

*vtg-2J/vtg-2J*マウスでは、胃の無酸症と粘膜の過形成が認められた。他の2群ではこうした変化は全く認められなかった。さらに*vtg-2J/vtg-2J*マウスには高ガストリン血症の存在が確認された。これは同マウスにおける胃の無酸症によって引き起こされている可能性が考えられる。高ガストリン血症のモデルとして使用できる可能性がある。

また、*vtg-2J/vtg-2J*マウスでは、血清コルチコステロン濃度の上昇も認められた。*Kcnq1*は副腎皮質に発現していることから、何らかの副腎皮質機能の異常の結果とも考えられるが、一方で*vtg-2J/vtg-2J*マウスは聾であり、聾によるストレス等に起因して血清コルチコステロン濃度が上昇している可能性も否定できない。

*vtg-2J/vtg-2J*マウスが高血圧を示すメカニズムについては現在のところ明らかではないが、同マウスの血清アルドステロンの上昇傾向が血圧上昇の制御機構に関与している可能性も考えられる。

《結論》

本研究によって、*vtg-2J*マウスの心臓、胃や副腎皮質の生理的機能に変化が生じていることが明らかとなった。このマウスが*KCNQ1*カリウムイオンチャンネル機能を研究するための有用なモデル動物となる可能性が示された。同時に、今回の結果は、LQTS患者が心臓以外の臓器にも異常を生じている可能性を示唆している。主に循環器疾患としてとらえられているLQTS患者の中に、今回検討した臓器に機能異常を来している患者が実際に存在するのかどうか検索してみる必要があると考えられる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	高 城 武 嗣
論文審査担当者		主 査 教 授 鈴 木 廣 一	
		主 査 教 授 谷 川 允 彦	
		副 査 教 授 窪 田 隆 裕	
		副 査 教 授 北 浦 泰	
		副 査 教 授 林 秀 行	
主論文題名			
Phenotypic Analysis of Vertigo 2 Jackson Mice with a <i>Kcnq1</i> Potassium Channel Mutation (<i>Kcnq1</i> カリウムイオンチャンネル遺伝子変異マウス(vertigo 2 Jackson mice)の表現型解析)			
論文審査結果の要旨			
<p>QT 延長症候群は、心電図上で QT 時間の延長を示し、時に重篤な不整脈を生じて突然死の原因となる。先天性 QT 延長症候群の原因遺伝子として、これまでに少なくとも 7 種類のイオンチャンネル遺伝子が同定されている。<i>KCNQ1</i> 遺伝子は心筋に豊富に発現している電位依存性カリウムイオンチャンネルをコードしており、その変異は先天性 QT 延長症候群の原因として最も頻度が多いことが知られている。本研究では <i>Kcnq1</i> に変異を有する vertigo 2 Jackson(C3H/HeJCrI-<i>Kcnq1</i>^{vtg-2J/J}) マウスの様々な表現型について検討している。ヘテロ接合体(<i>vtg-2J/+</i>) マウスとホモ接合体(<i>vtg-2J/vtg-2J</i>) マウスは両者ともに C3H/HeJ コントロール(+/+) マウスと比較して、心電図上で QT 時間の有意な延長を示した。加えて、<i>vtg-2J/vtg-2J</i> マウスは、血清ガストリンレベルの上昇を伴った胃の無酸症を示した。<i>vtg-2J/vtg-2J</i> マウスでは、血清コルチコステロン濃度の著明な上昇も観察された。さらに、<i>vtg-2J/vtg-2J</i> マウスでは、有意な収縮期血圧の上昇が観察された。これらの結果から、<i>vtg-2J</i> マウスは心臓、胃および副腎皮質における種々の生理的機能に変化を示すことが明らかとなった。本研究により、このマウスが <i>KCNQ1</i> カリウムイオンチャンネル機能を研究するための有用なモデル動物となりうる事が明らかとなった。さらに、実際の臨床の現場においても、専ら循環器疾患として治療されている QT 延長症候群患者が心臓だけでなく、他の臓器、中でも胃に異常を生じる可能性を示唆している。本研究は基礎研究のみならず、今後の臨床研究の進展にも大きく貢献するものと期待される。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定める所の博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Experimental Animals 56(4): 295-300, 2007</p>			