

氏 名	中 尾 亮 太
(ふりがな)	(なかお りょうた)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成 25 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	GNB3 C825T polymorphism is associated with postural tachycardia syndrome in children (小児における体位性頻脈症候群と GNB3 C825T 遺伝子多型との関連)
論文審査委員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 浮 村 聡 教授 勝 間 田 敬 弘

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒 言》

体位性頻脈症候群 (POTS) は小児・思春期で起こりやすい起立性調節障害 (OD) のサブタイプのひとつである。起立後に血圧低下を伴わず著明な心拍上昇を認め、起立不耐症状をしめす。重症例では起立することが困難となり不登校状態になる場合も稀ではなく適切な診療が必要となる。その病因は自律神経機能異常が推定されている。最近、自律神経特性が遺伝子多型に影響を受けることが指摘されている。とくにアドレナリンやアセチルコリンの受容体と関連のある G 蛋白の遺伝子多型が注目され、成人では起立性低血圧や自律神経特性との関連が報告されている。今回我々は、小児・思春期の POTS 症例において G 蛋白の遺伝子多型である G 蛋白βサブユニット (GNB3) C825T 遺伝子多型 (アミノ酸変異を伴う) と G 蛋白αサブユニット (GNAS1) T393C 遺伝子多型 (アミノ酸変異を伴わない) の遺伝子頻度を調査し、また非観血的連続血圧測定装置を用いて臥位、立位での

脈拍、血圧、および自律神経機能の指標である心拍変動の周波数解析を求め OD サブタイプ群間で比較検討した。

《方 法》

大阪医科大学小児科外来に OD 症状を主訴に受診した患児 96 名（男児 36 名 女児 60 名 平均年齢 14.0 ± 2.0 歳）を対象とした。対象者には起立負荷試験を行い、非観血的連続血圧測定装置を用いて、小児 OD 診断治療ガイドラインに基づき OD の診断を行った（POTS : 19 名、起立直後性低血圧（INOH） : 17 名、神経調節性失神（NMS） : 1 名、POTS と INOH を合併した群を POTS+INOH 群として 29 名、診断基準を満たさなかった起立後の循環反応の正常者を身体表現性障害（SD）群として 30 名）。患児血液のリンパ球から DNA を精製し PCR 法を用いて、GNB3 C825T 遺伝子多型（CC,CT,TT）と GNAS1T393C 遺伝子多型（TT,TC,CC）の頻度を調査した。自律神経活動の指標となる心電図 RR 間隔の周波数解析および拍動毎の血圧値、心拍数値の結果、遺伝子多型、疾患群で比較検討した。

《結 果》

GNB3 C825T 遺伝子多型では、TT、CT 群で CC 群より臥位での心拍数が有意に低く（ $p=0.011$ ）、臥位から立位への心拍数の上昇が有意に高かった（ $p=0.023$ ）。また同様に副交感神経活性の指標である HF の起立後の変化率（立位/臥位）が有意に低く（ $p=0.015$ ）、臥位の HF が高い傾向であった（ $p=0.06$ ）。GNB3 遺伝子多型と心拍数と関係を確認するため、対象者を POTS 群 48 名（POTS,POTS+INOH）、NON-POTS 群 48 名（INOH,NMS,SD）にわけて遺伝子頻度を調査した。POTS 群、NON-POTS 群との間で、TT 型が NON-POTS 群で 25%であったのに対して POTS 群では 45.8%と高い傾向であった。（ $p=0.057$ ）また POTS 群 48 名と SD 群 30 名との間では遺伝子頻度に有意差を認め、TT 型が SD 群で 20%であった。（ $p=0.036$ ）一方、GNAS1 T393C 遺伝子多型では遺伝子頻度と POTS 群、それぞれの群との間では有意差を認めなかった。

《考 察》

今回我々は POTS と GNB3 C825T 遺伝子多型との関連を示した。このことは小児 POTS の病態解明に寄与すると考えられる。

通常、臥位における心臓自律神経活動は副交感神経優位で心拍を抑制しているが、起立時には圧受容体反射によって交感神経優位に変化し、副交感神経活動が抑制されて心拍数の増加を生ずる。POTS においてもこの機序が関与するが、健常者に比較し起立時の下半身血液貯留が著しく、静脈還流量低下と心拍出量低下をきたし、圧受容体反射を介した交感神経の過剰興奮によってより強い心拍数の増加が生ずるとされている。しかし、今回の我々の研究では小児 POTS の病態として副交感神経系が関与する新たな側面が示唆された。

過去の研究では、GNB3 の 825T アレルを持つと、G 蛋白の構造的変化がおこり抑制型 G 蛋白のシグナル伝達が亢進すると報告されている。その結果、抑制型 G 蛋白と関連のあるムスカリン受容体を介した副交感神経亢進状態になりやすいと考えられる。本研究結果から、GNB3 の 825T アレルを持つ患者では、安静時臥位においてより強い副交感神経亢進状態があり、その結果、臥位心拍数が低下する。また一方で、交感神経優位に変化する起立時には、安静臥位の強い副交感神経亢進状態から解放されるために心拍数の増加がより一層増強されると推論することができる。すなわち、小児 POTS の発症機序においては副交感神経の機能亢進が重要であり、起立時には副交感神経の活動がより強く抑制されることでより強い心拍数の増加を生ずると考えられ、これは GNB3 C825T 遺伝子多型が関連すると考えられた。

《結 論》

今回我々は POTS と GNB3 C825T 遺伝子多型との関連を示した。小児・思春期での POTS においては普段からの副交感神経の亢進が起立負荷後の心拍数上昇に影響を与えていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

体位性頻脈症候群 (POTS) は小児・思春期で起こりやすい起立性調節障害のサブタイプのひとつであり、重症例では起立することが困難となり、不登校状態になる場合も稀ではない。その病因は自律神経機能異常が推定され、遺伝的素因、とくに遺伝子多型に影響を受けることが報告されている。

今回、申請者は、小児・思春期の POTS において、アドレナリンやアセチルコリンの受容体と関連のある G 蛋白の G 蛋白βサブユニット (GNB3) C825T 遺伝子多型と G 蛋白αサブユニット (GNAS1) T393C 遺伝子多型の遺伝子頻度を調査し、起立負荷試験での自律神経活動の指標となる心電図 RR 間隔の周波数解析および血圧値、心拍数値の結果について比較検討した。

その結果、GNAS1 T393C 遺伝子多型では遺伝子頻度との差はみとめなかったが、GNB3 C825T 遺伝子多型では POTS 群で TT,CT 型が多く、T アレルをもつことにより、臥位においては副交感神経の優位状態が亢進することにより心拍数が低下し、一方、立位では副交感神経がより強く抑制されるため心拍数の増加が増強されると推論した。過去の研究で、POTS にあつては起立時に静脈血が過剰に下方へ移動し、静脈還流量の低下による心拍出量の低下が生じて、それに対する圧受容反射を介した交感神経の過剰興奮によって代償性頻脈が生ずると報告されている。しかし、本研究では小児・思春期の POTS の発症機序において、副交感神経の機能亢進が重要であり、起立時には副交感神経の活動がより強く抑制されることでより強い心拍数の増加を生ずることが示唆された。さらに、これには GNB3 C825T 遺伝子多型が関連することが推察された。

本研究は、小児・思春期の POTS における自律神経活動の特徴と遺伝的素因の関連の可能性を提示し、POTS の発症機序に重要な知見を与えるものである。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。