

氏 名	谷 義 則
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4219 号
学位授与の日付	平成19年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	T75M-KCNJ2 mutation causing Andersen-Tawil syndrome enhances inward rectification by changing Mg^{2+} sensitivity (Andersen-Tawil症候群を引き起こすT75M変異KCNJ2は Mg^{2+} の感受性を変化させる事により内向き整流性を増強する)
論文審査委員	教授 成瀬 恵治 教授 佐野 俊二 准教授 浅沼 幹人

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Andersen-Tawil 症候群は遺伝性のチャネル病である。我々は QTc 延長、bidirectional ventricular tachycardia を示した家系で同定された T75M 変異 KCNJ2 チャネルにつき検討した。コンフォーカル・イメージングを用いた検討では、T75M KCNJ2 (T75M) はチャネルの細胞膜への局在ができず、wild type (WT) との共発現により局在が改善することがわかった。パッチクランプによる検討では、T75M はチャネルの loss-of-function を示した。T75M と WT との共発現では内向き整流性 K^+ 電流の dominant-negative の抑制が認められ、特に外向き電流が抑制された。これは、T75M によってチャネルの細胞内 Mg^{2+} に対する感受性が増強し、結果として内向き整流性が増強する為と考えられた。この変異が臨床的にも影響を与えうる可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

Andersen-Tawil 症候群は遺伝性のチャネル病である。本研究では QTc 延長、bidirectional ventricular tachycardia を示した家系で同定された T75M 変異 KCNJ2 チャネルにつき検討した。レーザー共焦点顕微鏡を用いた検討では、T75M KCNJ2 (T75M) はチャネルの細胞膜への局在ができず、wild type (WT) との共発現により局在が改善することがわかった。パッチクランプによる検討では、T75M はチャネルの loss-of-function を示した。T75M と WT との共発現では内向き整流性 K^+ 電流の dominant-negative の抑制が認められ、特に外向き電流が抑制された。これは、T75M によってチャネルの細胞内 Mg^{2+} に対する感受性が増強し、結果として内向き整流性が増強する為と考えられた。この変異が臨床的にも重要である可能性を示した価値ある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。