

## (様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Tommy Dharmawan 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Enhanced closed-state inactivation of mutant cardiac sodium channels  
(*SCN5A* N1541D and R1632C) through different mechanisms  
(心筋ナトリウムチャンネルをコードする*SCN5A*の変異(N1541D, R1632C)はチャンネル  
閉口状態からの不活性化が異なるメカニズムにより増強している)  
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 130 : 88 ~ 95, 2019  
Tommy Dharmawan, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura,  
Hiroki Matsui, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi

## 論文の要旨及び判定理由

ブルガダ症候群の約20%は、心筋の電位依存性ナトリウムチャンネル( $\text{Na}_v1.5/\text{I}_{\text{Na}}$ )をコードする*SCN5A*の変異に起因する。一方、*SCN5A*は洞不全症候群、上室性頻脈性不整脈などの原因遺伝子の一つでもあり、単一の*SCN5A*変異によりそれらを合併し得る（オーバーラップ表現型）。本研究は、オーバーラップ表現型を呈した2症例に同定した*SCN5A* R1632C (RC) 変異 (domain IV-segment 4)、*SCN5A* N1541D (ND)変異(domain IV-segment 1)の機能異常を解明した。両変異ともに不活性化曲線の著明な過分極シフトをきたし、それはclosed-state inactivation (CSI)の増強に起因していた。しかし、そのメカニズムは異なり、ND変異はCSI速度が著明に促進し、一方、RC変異は、CSIからの回復の速度が著明に遅延していた。近年の $\text{Na}_v$ の構造・機能研究から、 $\text{Na}_v1.5$ のN1541とR1632はカップリングし、両変異ともそのカップリングに変化をきたし、異なるメカニズムによりCSIの増強をきたしたと考えられた。臨床的には、両変異ともCSIの増強により著明な $\text{I}_{\text{Na}}$ 機能減弱をきたすと考えられ、オーバーラップ表現型との関連が示唆された。

これらの結果は、オーバーラップ表現型の*SCN5A*機能異常として、CSIの重要性を示し、また、CSIのメカニズムが多様であることを明らかにしたものであり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

(令和1年7月22日)

## 審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 分子細胞生物学分野担任	石崎 泰樹 印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 脳神経再生医学分野担任	平井 宏和 印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 脳神経内科学分野担任	池田 佳生 印

参考論文

1. Identification of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia  
(カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の家系における新規RYR2 exon3欠失変異の同定)  
Annals of Noninvasive Electrocardiology 24 : e12623, 2019  
Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, Horie M, Kurabayashi M

(様式6, 2頁目)

最終試験の結果の要旨

遺伝子型と表現型の相違が起こるメカニズム、および、SCN5A変異の病態生理学的意義について

試問し満足すべき解答を得た。

(令和1年7月22日)

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 循環器内科学分野担任	倉林 正彦	印
群馬大学教授（医学系研究科） 分子細胞生物学分野担任	石崎 泰樹	印

試験科目

主専攻分野	循環器内科学	A
副専攻分野	分子細胞生物学	A