

< Editorial Comment >

次世代に向けた先天性心疾患の治療と分子生物学の貢献

滋賀医科大学小児科 中川 雅生

門間らの“先天性心疾患と分子生物学”と題した総説は、先天性心臓病を伴う症候群で染色体の微細欠失や遺伝子の異常がその原因として明らかにされているものを review したものであるが、今後小児循環器医が解決せねばならない問題について啓蒙的な意味合いを含んでいる。心臓病の患者が目の前に現れると、私たち臨床医は、まず正しく診断し最も適切な治療法を考える。近年の診断技術や治療法の進歩により、先天性心臓病の多くは治癒するようになった。治療を終えた子供たちは結婚し、やがて次の世代を生産する。Generation は移り、gene も受け継がれ、同じような心臓病が生じてくる。「おうちの人で生まれつきの心臓病を持っておられた方はいませんか?」。この問診により、心臓病であったのを思い出すことになる...

そこで、私たち小児循環器医は、心臓病に関して regeneration でなく、いい意味で degeneration することを考えなければならない。この患児の両親が持ち続けた不安や悩みをこの子供たちが持たなくてもすむようなそんな治療ができないであろうか?

近年の分子生物学の発展は、心疾患の病態を遺伝子レベルで明らかにしてきている。門間らの総説に述べられた、Williams 症候群、22 q 11.2 欠失症候群、心房中隔欠損(Holt-O)に症候群と家族性心房中隔欠損)、Heterotaxia Syndrome はその代表的なものであるが、最初の2つの症候群においては、染色体微細欠失の機序として、染色体の再構成に伴う相同不均等組換えが生じていることまで明らかにしている¹⁾。他に先天性心疾患や大血管異常を伴う症候群で、原因遺伝子が明らかにされているか関係が示唆されているものに、Alagille 症候群と JAG 1(Notch のリガンドで 20 p 12 に存在)²⁾、Marfan 症候群と FBN-1(fibrillin-1 の遺伝子で 15 q 12 に存在)³⁾ および FBN-2(fibrillin-2 の遺伝子で 5 q 23 に存在)⁴⁾、Noonan 症候群と NF-1⁵⁾などがある。不整脈にもその原因として遺伝子異常の関与が明らかなるものがあり、QT 延長症候群(Romano-Ward 症候群)と LQT 1(KVLQT 1 χ mink と呼ばれる蛋白とともに緩徐活性化型遅延整流カリウム電流を構成する K チャンネルに關与する遺伝子で 11 p 15.5 に存在)⁶⁾、LQT 2(HERG χ 急速活性化型遅延整流カリウム電流を構成する K チャンネルに關与する遺伝子で 7 q 35-36 に存在)⁸⁾⁻¹⁰⁾、LQT 3(SCN 5 A χ Na チャンネルをコードする遺伝子で 3 p 21-24 に存在)¹¹⁾、LQT 4、LQT 5(KCNE 1)、Jervell-Lange-Nielsen 症候群と KVLQT 1¹²⁾および KCNE 1¹³⁾、Brugada 症候群と SCN 5 A¹⁴⁾などが知られている。また、心筋疾患では、肥大型心筋症において多くのサルコメア遺伝子の異常が報告されているのをはじめ、家族性拡張型心筋症におけるミトコンドリア DNA やアクチン遺伝子の異常¹⁵⁾、成人領域では心筋梗塞の原因となる動脈硬化症でもいくつかの責任遺伝子が明らかにされてきている。原因となる遺伝子の異常とその機序が明らかになれば、近い将来、分子生物学的技術を駆使することでそれを修復することが可能となるであろう。実際、実験的に心筋梗塞で新生血管促進因子を導入したり、遺伝子を導入した筋細胞や線維芽細胞を心筋内に移植する試みがなされている¹⁶⁾。先天性心疾患については、生殖細胞に影響を与える治療は倫理的に問題があり困難と考えられるので、いつ頃どういった方法で実用されるか現時点では不明であるが、いずれ遺伝子治療が臨床応用されると思われる。こう考えると、先天性心疾患に対する将来の遺伝子治療をにらみ、心臓発生に關与する遺伝子とその作用機序を解明していくことが急務と思われる。門間らの論文に引用されている図 1(笠原ら)¹⁷⁾に心臓発生に關与する多くの遺伝子の発現部位や時期、役割が示されているが、これ以外にもたくさんの遺伝子が明らかにされている。これらの遺伝子は互いに作用し合い、その仕組みは決して単純なものではないと思われるが、これらの異常とその結果生じる疾患(genotype と phenotype)との関係を解明していかなければならない。幅広い表現型を示す 22 q 11.2 欠失症候群が染色体微細欠失とそれに伴う遺伝子異常によることが判明するまでは決して容易でなかったと思われるが、最初は表現型の注意深い観察と症例の蓄積であった。患児やその家族をよく観察し、疾患の本質を見極めていくことが重要なのである。こういった視点でみると、次世代に向けた先天性心疾患の治療を行うには、私たち小児循環器学会員が

最も近いところにおいてその責任を担っているような気がする .

文 献

- 1) Baumer A, Dulty F, Balmer D, Riegel M, Tukul T, Krajewska-Walasek M, Schinzel AA : High level of unequal meiotic crossovers at the origin of the 22 q 11.2 and 7 q 11.23 deletions. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 887 - 94
- 2) Li L, Krantz LD, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, Qi M, Trask BJ, Kuo WL, Cochran J, Costa T, Pierpont MEM, Rand EB, Piccoli DA, Hood L, Spinner NB : Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged 1, which encodes a ligand for Notch 1. *Nature Genet* 1997 ; 16 : 243 - 51.
- 3) Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei M-G, Sarfarazi M, Tsipouras P, Ramirez F, Hollister DW : Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 1991 ; 352 : 330 - 4
- 4) Putnam EA, Zhang H, Ramirez F, Milewicz DM : Fibrillin-2 (FBN 2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractual arachnodactyly. *Nature Genet* 1995 ; 11 : 456 - 8
- 5) Colley A, Donnai D, Evans DGR : Neurofibromatosis/Noonan phenotype : a variable feature of type 1 neurofibromatosis. *Clin Genet* 1996 ; 49 : 59 - 64
- 6) Tassabehji M, Strachan T, Sharland M, Colley A, Donnai D, Harris R, Thakker N : Tandem duplication within a neurofibromatosis type 1 (NF 1) gene exon in a family with features of Watson syndrome and Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 90 - 5
- 7) Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen T, Timothy KW, Vincent GM, deJager T, Schwartz PJ, Towbin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT : Positional cloning of a novel potassium channel gene : KVLQT 1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genet* 1996 ; 12 : 17 - 23
- 8) Trudeau MC, Warmke JW, Ganetzky B, Robertson GA : HERG, a human inward rectifier in voltage-gated potassium channel family. *Science* 1995 ; 269 : 92 - 5
- 9) Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT : A mechanistic link between an inherited and acquired cardiac arrhythmia : HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell* 1995 ; 81 : 299 - 307
- 10) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT : A molecular basis for cardiac arrhythmia. HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995 ; 80 : 795 - 804
- 11) Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT : SCN 5 A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995 ; 80 : 805 - 11
- 12) Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Faure S, Gary F, Coumel P, Petit C, Schwartz K, Guicheney P : A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT 1 causes the Jervell and Lang-Neilsen cardioauditory syndrome. *Nature Genet* 1997 ; 15 : 186 - 9
- 13) Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, Hordt M, Towbin JA, Borggrefe M, Assmann G, Qu X, Somberg JC, Breithardt G, Oberti C, Funke H : KCNE 1 mutations cause Jervell and Lang-Nielsen syndrome. *Nature Genet* 1997 ; 17 : 267 - 70
- 14) Chen Q, Kirsch G, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schalze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998 ; 392 : 293 - 6
- 15) Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai Y-S, Keating MT : Actin mutation in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998 ; 280 : 750 - 2
- 16) Tam SKC, Gu W, Nadal-Ginard B, Vlahakes GJ : Molecular cardiomyoplasty : Potential cardiac gene therapy for chronic heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 ; 109 : 918 - 24
- 17) 笠原英子 , 出雲正剛 : 心臓の初期発生の分子生物学 . *Annual Review 循環器* 1999 . 中外医学社 , 東京 , 1999, pp 9 - 14