

< Editorial Comment >

先天性心疾患の原因遺伝子をさぐる最近の動向

東京女子医大循環器小児科 富田 幸子

先天性心血管奇形は全生産児の約1%,流死産胎児の約10%の頻度で発生し,先天奇形の中で大きな割合を占めている.歴史的にみると心血管発生学は,膨大な量の形態異常の記載とそれから類推した心発生過程の記載による記述科学であったが,最近のDNA技術と発生工学の進歩によって心血管発生学は急速な展開が始まりつつある<sup>1)</sup>.ショウジョウバエ,線虫からヒトまで共通したあるいは相同の分子が脊椎,無脊椎動物でも働く可能性のあることが種々の分野で証明されてきており,これは心血管発生学にも当てはまることがわかってきた.一つ一つの形態が,すべて遺伝子で説明できるのはそう遠い将来ではないかもしれない.現在,続々と見つかっている遺伝子間で,今後その上流あるいは下流因子,それと協調あるいは抑制する因子の発見,そのカスケードの解明が期待されている.最近のトピックスを少し概説する.

体軸は背腹,前後,左右の3つの軸があるが,特に左右軸が心臓のループに関与している可能性が示され,この4年間で30以上もの遺伝子があげられている.左右軸決定因子の中で下流に位置する転写制御因子Pitx2はヒトのRieger症候群の原因遺伝子として1996年に発見されたが,このノックアウトマウスでは肺右側相同と共に完全型心内膜床欠損が見つかった<sup>2)</sup>.また,GATA4関連因子であるFOG2ノックアウトマウスでも心内膜床欠損<sup>3)</sup>がみられ,今後,心内膜床欠損の分子メカニズム解明の糸口がつかめるかもしれない.心臓発生過程で,現在のところ最も初期に発現する遺伝子Nkx2.5/Csxがマウスで単離されたのは1993年である<sup>4)</sup>.1990年にショウジョウバエの心臓に発現しているホメオボックス遺伝子(tinman)が報告<sup>5)</sup>され,さらにその点突然変異をもつハエで心臓が形成されないことがわかり,tinmanが心臓形成に必要なことが示された<sup>6)</sup>.この事実から,マウスの心臓からtinmanと相同性の高いNkx2.5/Csxが単離された.ヒトのNKX2.5/CSX遺伝子異常が房室ブロックを伴う心房中隔二次孔欠損症で発見されている<sup>7)</sup>.この遺伝子異常はさらに特発性房室ブロックや22q11欠失を持たないファロー四徴症でも認められており,今後NKX2.5/CSXとこれら疾患との関連性の解明,動物実験での確認が急がれる<sup>8)</sup>.左右の心臓原基は癒合して心臓管を形成し,次第に拍動を始めるが,すでにMEF2ファミリー,ミオシンIソフォーム,CARPなど心筋特有の遺伝子が発現している.しかし,骨格筋特異的転写因子であるMyoDのような組織特異的なマスター遺伝子は,心筋では発見されていない.心筋は同じ横紋筋でも,その調節は骨格筋よりもっと複雑に調節されているのであろう.MyoDと同じbHLHモチーフをもつ分子としてHANDdとeが単離され,このdHANDノックアウトマウスでは右室が形成されない<sup>9)</sup>.つまりdHANDは右室形成に必要な因子と考えられ,MEF2C<sup>10)</sup>と同一の分子経路で右室形成を制御すると考えられている.一方,左室形成を制御する因子として,マウスの実験結果からeHAND<sup>11)</sup>とNkx2.5/Csx<sup>12)</sup>があげられている.転写因子T-box遺伝子ファミリーの一つであるTbx5は,Holt-Oram症候群の原因遺伝子として証明された.Holt-Oram症候群は別名heart & hand syndromeとして知られているが,手の異常と先天性心疾患(心房中隔二次孔欠損,心室中隔欠損,ファロー四徴症)を持つ患者でTBX5遺伝子異常が見つかった. Seidmanらのグループがマウスとニワトリの心臓でTbx5発現を詳細に検討している<sup>13)</sup>.心臓流出路と大動脈形成に関与する心臓神経堤細胞とその周囲組織に発現している因子が数多く発見されている.エンドセリン関連因子,レチノイン酸受容体(RAR),dHAND,MFH1,MF1,Ufd11のノックアウトマウスでいずれも大動脈弓の異常(重複,離断,縮窄,起始異常,右大動脈弓遺残)が見られ,さらにエンドセリン1,dHAND,Msx1のシグナルカスケードが鰓弓動脈の間質細胞を制御している<sup>14)</sup>ことから,神経堤由来の大動脈弓で働く分子メカニズムの糸口がつかめるかもしれない.一時期,心臓流出路の異常はすべて心臓神経堤が原因と考察した論文が多くみられたが,心臓神経堤欠如ニワトリ実験から得られた結果は総動脈幹遺残と鰓弓動脈の奇形だけである.この他の流出路の異常は心臓神経堤欠如による直接の原因ではない.1997年,アラジール症候群(Alagille syndrome)の原因遺伝子がNotchリガンド遺伝子(JAG1)であることが判明した<sup>15)</sup>.ほ乳類で4種類のNotchレセプターが見つかり,リガンドとして脊椎動物でDelta,Jagged1が単離され,ラット

Jagged 1 のホモログとして単離されたのがヒト JAG 1 である。アラジール症候群に認められた JAG 1 遺伝子の変異はすべて違う種類であり、またこの症候群を発症する家系で先天性心疾患(肺動脈狭窄, ファロー四徴症)だけ持つ患者に JAG 1 遺伝子異常<sup>16)</sup>が見つかっている。今後, 肺動脈狭窄, ファロー四徴症と JAG 1 との関係解明, 動物実験による証明が期待される。

22 q 11 欠失症候群のように原因遺伝子の候補が次々とあがってきている現在, 単純に一疾患につき一原因遺伝子とはいかないであろう<sup>17)</sup>が, 先天性心血管疾患の原因遺伝子あるいはシグナル伝達異常を追求しようと米国心臓病学会( AHA ), 日本循環器学会で盛んに研究発表がおこなわれている。1998 年の日本小児循環器学会総会でも, ミニシンポジウムという形で我が国で活躍している研究者の発表があった。先天性心血管疾患の原因を探ろうとする日本人研究者の数は他分野あるいは諸外国と比べるとほんの一握りであるが, 今回の中島らの報告のように国内外の情報を常に国内にも発信することが望まれる。

## 文 献

- 1) Belmont JW : Recent progress in the molecular genetics of congenital heart defects. Clin Genet 1998 ; 54 : 11 19
- 2) Kitamura K, Miura H, Miyagawa-Tomita S, Yanazawa M, Katoh FY, Suzuki R, Ohuchi H, Suehiro A, Miyake A, Motegi Y, Nakahara Y, Kondo S, Yokoyama M : Mouse Pitx 2 deficiency leads to anomalies of the ventral body wall, heart, extra- and pericardial mesoderm, and right pulmonary isomerism. Development 1999 ; 126 : 5749 5758
- 3) Svensson EC, Polk CE, Clendenin C, Dardick FB, Tufts RL, Leiden JM : The role of the GATA associated protein FOG 2 in cardiac development. Supp Circulation 1999 ; 1 348
- 4) Komuro I, Izumo S : Csx : a murine homeobox-containing gene specifically expressed in the developing heart. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 8145 8149
- 5) Bodmer R, Jan LY, Jan YN : A new homeobox-containing gene, msh-2, is transiently expressed early during mesoderm formation in Drosophila. Development 1990 ; 110 : 661 669
- 6) Bodmer R : The gene tinman is required for specification of the heart and visceral muscles in Drosophila. Development 1993 ; 118 : 719 729
- 7) Schott JJ, Benson DW, Basson CT : Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX 2. 5. Science 1998 ; 281 : 108 111
- 8) Benson DW Jr, Sillberbach GM, Kavanaugh-M A, et al : Nkx 2. 5 mutations affect diverse cardiac developmental pathways. Supp Circulation 1999 ; 1 215
- 9) Srivastava D, Thomas T, Lin Q, Kirby ML, Brown D, Olson EN : Regulation of cardiac mesodermal and neural crest development by the bHLH transcription factor, dHAND. Nature Genet 1997 ; 16 : 154 160
- 10) Lin Q, Schwarz J, Bucana C, Olson EN : Control of mouse cardiac morphogenesis and myogenesis by transcription factor MEF 2 C. Science 1997 ; 276 : 1404 1407
- 11) Riley P, Anson-Cartwright L, Cross JC : The Hand 1 bHLH transcription factor is essential for placental and cardiac morphogenesis. Nature Genet 1998 ; 18 : 271 275
- 12) Biben C, Harvey RP : Homeodomain factor Nkx 2. 5 controls left/right asymmetric expression of bHLH gene eHand during murine heart development. Genes & Dev 1997 ; 11 : 1357 1369
- 13) Bruneau BG, Logan M, Davis N, Leve T, Tabin CJ, Seidman JG, Seidman CE : Chamber-specific cardiac expression of Tbx 5 and heart defects in Holt-Oram syndrome. Dev Biol 1999 ; 211 : 100 108
- 14) Thomas T, Kurihara H, Yamagishi H, Kurihara Y, Yazaki Y, Olson EN, Srivastava D : A signaling cascade involving endothelin-1, dHAND and Msx 1 regulates development of neural-crest-derived branchial arch mesenchyme. Development 1998 ; 125 : 3005 3014
- 15) Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, Piccoli DA, Meltzer PS, Spinner NB, Collins FS, Chandrasekharappa SC : Mutations in the human Jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. Nature Genet 1997 ; 16 : 235 242
- 16) Kranz ID, Smith R, Collinton RP, Tinkel H, Zackai EH, Piccoli DA, Goldmunz E, Spinner NB : Jagged 1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. Am J Med Genet 1999 ; 84 : 56 60
- 17) Lindsay EA, Botta A, Jurecic V, Carattini-R S, Cheah, Rosenbalatt HM, Bradley A, Baldini A : Congenital heart disease in mice deficient for the DiGeorge syndrome region. Nature 1999 ; 379 382