

< Minireview >

22q11.2欠失症候群の遺伝学 細胞遺伝学から分子遺伝学, 発生生物学へ

(平成12年1月31日受付)

(平成12年4月24日受理)

¹⁾慶應義塾大学医学部小児科

²⁾テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター小児科

³⁾東京女子医科大学循環器小児科

山岸 敬幸^{1,2)} 松岡瑠美子³⁾ 小島 好文¹⁾

key words: 22q11.2欠失症候群, 細胞遺伝学, 分子遺伝学, 発生生物学, 先天性心疾患

要 旨

細胞遺伝学の進歩により, DiGeorge 症候群, 円錐動脈幹異常顔貌症候群および velo-cardio-facial 症候群は, 共通の染色体(22q11.2)微細欠失を有する複合隣接遺伝子症候群であることが証明された。この22q11.2欠失症候群の約75%に円錐動脈幹異常を特徴とする先天性心疾患が合併することから, 22q11.2責任領域にこれら心疾患の原因遺伝子が存在すると推測される。分子遺伝学の進歩により, この領域から20以上もの遺伝子が単離され, 発生生物学的手法の導入により原因遺伝子が究明されようとしている。22q11.2欠失症候群の遺伝学は, 関連分野の発展とともに進歩してきた。その進歩は, 複雑な先天性心疾患の成因解明の研究に端緒を開く, ひとつのモデルになると考えられる。

はじめに

約4,000人に1人の割合で¹⁾, 第22番染色体長腕(22q11.2)欠失(ヘテロ接合)に起因する先天性心疾患と頭頸部の異常を持つ新生児が生まれる。この22q11.2欠失症候群は, 先天性心疾患ではダウン症候群に次いで2番目に, 円錐動脈幹心奇形で最も頻度の高い染色体異常症候群であり(表1)²⁾, 胸腺と副甲状腺の低形成, 口蓋裂のほか, 学習障害, 精神異常など多様な症状を合併する。その幅広い臨床スペクトラムから, 22q11.2領域に存在するいくつかの遺伝子が, この症候群の臨床像に関係していると考えられる一方, この症候群に認められる大部分の異常が, 胎生期の神経堤細胞の分布する器官に集積しているため, 神経堤細胞の発生分化を調節する遺伝子が, 本症候群の原因になっていると推測される(図1)³⁾。本稿では,

22q11.2欠失症候群の原因究明に関する遺伝学の進歩を紹介する。なお, 22q11.2欠失症候群は, その主要症状の頭字語として“CATCH 22”と呼称されることがあったが⁴⁾, 最近, この名称はいくつかの理由により不適当と考えられるようになった(詳細については文献7)を参照)。

細胞遺伝学の成果

1980年代初め, 一部のDiGeorge症候群の患者に, 染色体分染法で検出できる第22番染色体長腕q11の部分欠失が証明された⁵⁾。その後細胞遺伝学の進歩により, 分染法では検出できない微細欠失が, FISH(Fluorescence in situ hybridization)法により検出できるようになった⁶⁾。この方法により, 1990年代前半, DiGeorge症候群の, さらにvelo-cardio-facial症候群および, 円錐動脈幹異常顔貌症候群の大部分の患者に第22番染色体長腕q11.2欠失が認められることが明らかになった。そして, もともと別の疾患単位として報告されたこれら3症候群は, 共通の染色体微細異常を有す

別刷請求先:(〒160 8582)東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部小児科

山岸 敬幸

表1 円錐動脈幹心奇形における 22q11.2 欠失の頻度

大動脈弓離断症 (B 型)	約 60%
総動脈幹症	約 35%
ファロー四徴症 全体	約 15%
主要体肺側副動脈合併例	約 55%
肺動脈弁欠損合併例	50 ~ 75%

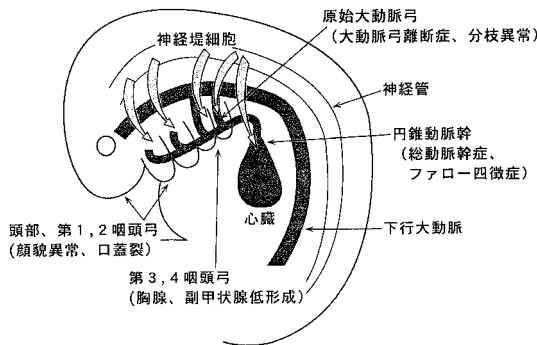


図1 神経堤細胞の発生分化と 22 q 11.2 欠失症候群の主要症状

胎生 4-6 週頃、頭部神経管の背側外胚葉に起源する神経堤細胞は、図中矢印のように遊走し、間葉系細胞として顔面、頭頸部、大動脈および心臓円錐動脈幹部に分布する 22 q 11.2 欠失症候群の主要症状は、これら神経堤細胞が分布する組織、器官の発生分化異常に起因する。

る 22 q 11.2 欠失症候群としてまとめられた^{4,5)}。22 q 11.2 欠失症候群は前述のように円錐動脈幹心奇形の重要な先天的原因であるため、本症候群の原因遺伝子の解明は、これまでほとんど不明である先天性心疾患の原因遺伝子解明の大きな足掛りになると考えられた。まず細胞遺伝学の手法を中心に、多くの患者で欠失の大きさが調べられ、臨床症状との相関が検討された。その結果、臨床症状のある患者の 90% 以上で 2-3 Mb に及ぶ欠失が認められることが明らかになった。もし欠失の範囲と臨床症状、特に先天性心疾患の有無に相関が認められれば、その範囲に先天性心疾患の原因遺伝子が存在する可能性が高くなり、原因究明の大きな助けとなる。しかし、多数の患者の検討にもかかわらず、欠失の範囲と臨床症状との間に有意な相関は認められなかった^{4,5,7)0)}。

分子遺伝学の成果

分子遺伝学の進歩により約 5-6 年の短期間に 22 q 11.2 責任領域 (2-3 Mb) の全塩基配列は決定さ

れ、この領域から 20 以上もの遺伝子が単離された^{4,5)} (図 2 A)。22 q 11.2 欠失症候群の症状を呈し、FISH 法で欠失を認めない約 10% の患者の中で、これら 20 以上の遺伝子のどれかに点突然変異や遺伝子内欠失などが検出されれば、その遺伝子が本症候群の原因である直接的な証明となる。しかし、現在までに責任領域のどの遺伝子も、分子遺伝学的変異解析法では本症候群の原因であると確定できていない。

では多くの候補遺伝子の中から、どのように原因遺伝子を絞りこんで行けばよいだろうか。これまでの臨床および基礎的知見から、原因遺伝子は次のような基準を満たすものであると考えられる：1) 22 q 11.2 に存在し、22 q 11.2 欠失症候群で欠失している；2) 発生過程で、22 q 11.2 欠失症候群で異常がある器官に発現している；3) 頭部および心臓神経堤細胞の発生分化に重要な機能を担っている。

発生生物学の成果

1998 年から 1999 年にかけて、発生生物学的手法が取り入れられ、2 つの遺伝子、*HIRA/TUPLE 1* と *UFD 1 L* が前述の基準をほぼ満たすことが示された。

HIRA は酵母の Hir 1 p, Hir 2 p という細胞周期に関連したヒストン調節蛋白のホモログをコードする遺伝子として、22 q 11.2 欠失症候群の大部分の患者で欠失している領域から、最初に単離された^{11,12)}。その後 Hira は、マウスおよびニワトリ胚において神経堤細胞由来の組織に発現することが報告された^{13,14)}。さらにマウス胚を用いた実験で、神経堤細胞の発生分化に機能するホメオボックス蛋白、Pax 3 と相互作用すること¹⁵⁾、ニワトリ胚を用いた実験で、本症候群に特徴的な心奇形、総動脈幹症の発生に関係することが示された¹⁶⁾。

私たちのグループは、分子遺伝学と発生生物学を組み合わせた新しいアプローチにより、22 q 11.2 欠失症候群の臨床症状に関係すると推測される遺伝子 (*UFD 1 L*) の特定に至った¹⁷⁾。その発端となったのは、*dHAND/Hand 2* とよばれる、胎生期の心臓および神経堤細胞に発現する転写因子である。*dHAND* ノックアウト (ホモ接合体) マウスは神経堤細胞の分布する咽頭弓および原始大動脈弓の形成不全を呈し、*dHAND* が神経堤細胞の発生分化に重要な役割を果たすことが示唆された¹⁸⁾⁻²⁰⁾。また、22 q 11.2 欠失症候群に類似の症状を呈する *endothelin 1* ノックアウト (ホモ接合体) マウスの発生過程で、*dHAND* の発現が低下していた^{19,21)}。これらの知見と、ヒト *dHAND* は 22 q

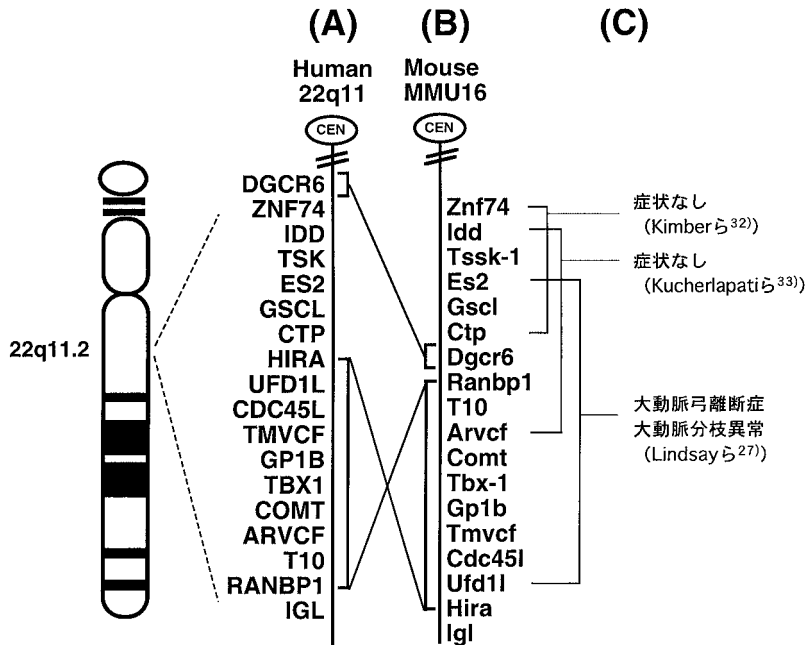


図2 22 q 11.2 責任領域の遺伝子

(A) 22 q 11.2 欠失症候群の大部分の患者で欠失している領域 (2~3 Mb) から同定された遺伝子 (B) マウス第 16 番染色体上に保存されている遺伝子。遺伝子の染色体上の配列の一部は、図中、線で示した染色体組み換えにより、進化の過程で変更されたと考えられる (C) 染色体組み換えシステムを利用して樹立された、3 系統のマウスでそれぞれ欠失している遺伝子の組み合わせを示す。

11.2 に存在しないことから、*dHAND* そのものではなく、*dHAND* が制御する分子経路の下流の遺伝子が、本症候群の原因ではないかと推測された。私たちは *dHAND* ノックアウトマウスを用いたサブトラクションクロニング法により、正常のマウスで発現しているが *dHAND* ノックアウトマウスで発現していない、すなわち *dHAND* によって発現が制御されている遺伝子をスクリーニングし、その結果、22 q 11.2 に存在する既報²²⁾の遺伝子の一つ、*UFD1L* を同定した (図 3)。 *UFD1L* は酵母でユビキチン関連蛋白分解過程 (蛋白質の翻訳後発現制御機構) において機能する蛋白のホモログである²²⁾。マウスおよびニワトリ胚において、*Ufd1l* が神経堤細胞およびそれに由来する組織に発現していることが明らかにされた。また、*UFD1L* の一部と隣接する遺伝子、*CDC45L*²³⁾の一部だけの遺伝子欠失を有し、22 q 11.2 欠失症候群の先天性心疾患を含む主要症状を呈するひとりの患者が発見された。これらの結果は、*UFD1L* の欠失が 22 q 11.2 欠失症候群の発症に関与することを示唆している。

しかし、前述のように私たちを含めたいくつかの研究グループで行われた変異解析では、*HIRA* だけ、または *UFD1L* だけの遺伝子変異により本症候群の臨床症状を呈する患者は発見されていない^{24,25)}。また、*Hira* および *Ufd1l* のノックアウトマウスは、いずれもホモ接合体で胎生致死であるが、ヘテロ接合体では無症状で 22 q 11.2 欠失症候群の症状を呈さない^{26,27)}。これらの結果を総合すると、*HIRA* および *UFD1L* は 22 q 11.2 欠失症候群の臨床症状に大きく関与しているようであるが、どちらもその遺伝子単独の異常では、本症候群発症には十分でないことが示唆される。

22 q 11.2 欠失症候群の遺伝学の複雑性

細胞遺伝学、分子遺伝学、および発生生物学的手法の進歩は、22 q 11.2 欠失症候群および先天性心疾患の原因遺伝子究明に発展を導いた。しかし同時に、この症候群の遺伝学の複雑さを明らかにした。すなわち、1) 22 q 11.2 責任領域 (2~3 Mb) に 20 以上の遺伝子が存在する；2) それらどの遺伝子にも遺伝子内変異が発見されない；3) 90% 以上の患者に 2~3 Mb の同様の

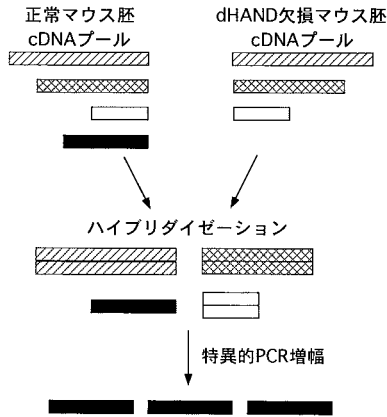


図3 分子遺伝学および発生生物学的手法を利用した新しい遺伝子の検出法

サブトラクションクローニング法の原理を簡略化した模式図で示す。正常マウスおよび *dHAND* ノックアウトマウスから抽出したRNAから、それぞれcDNAプールを作成し、図のように混合してハイブリダイゼーションさせる。正常マウスで発現しているが、*dHAND* ノックアウトマウスで発現していない遺伝子のcDNA(図中■)はハイブリダイゼーションできない。このような遺伝子を系統的にスクリーニングし、*Ufd11*の検出に至った。

欠失が認められるにもかかわらず、それら患者の臨床症状は多様である；4)非典型的な染色体欠失によっても同様の臨床症状が起こる報告例がある²⁸⁾。これらのことから、本症候群発症の分子機構について、次のような仮説が考えられる；1)22q11.2責任領域にある複数の遺伝子は、同一の分子経路において機能しており、一つの遺伝子の欠失ではその分子経路に影響はでないが、複数の遺伝子が同時に欠失すると分子経路の機能が障害され、疾患の発症に至る；2)22q11.2責任領域にはこの領域の遺伝子転写を司る、染色体クロマチン構造を調節するエレメントがいくつか存在し、このエレメントの欠失により責任領域の複数の遺伝子の転写が障害され、疾患の発症に至る。2番目の仮説は染色体位置効果(position effect)により疾患の発症を説明するモデルの一つである²⁹⁾。発生生物学の手法の進歩により、これらの仮説の一部を検証することが可能になってきた。図2Bに示すようにヒト22q11.2領域の遺伝子は、マウス第16番染色体上によく保存されている³⁰⁾。このことを利用して、最近3つの研究グループで、Cre-loxP染色体組み換えシステム³¹⁾を用いて、22q11.2責任領域にある複数の遺伝子を同時に欠失し

たマウスが樹立された²⁷⁾³²⁾³³⁾(図2C)。これらすべてのマウスはホモ欠失では胎生早期に死亡してしまう。22q11.2欠失症候群のようなヘテロ欠失の状態では、Lindsayらのマウスで約25%に大動脈弓離断症を含む大動脈弓の異常が認められたが、他の2系統のマウスでは先天性心疾患は認められなかった。またそれ以外の22q11.2欠失症候群の主要症状については、3系統すべてのマウスで認められなかった(Kimberらのマウスでは精神分裂病に關係する症状の一部だけが認められた³²⁾)。これらの結果からは、図2に示す*UFD1L*から*ARVCF*までの7つの遺伝子のどれか一つまたはいくつかの欠失が、大動脈弓の異常の原因となっている可能性が示唆されるが、22q11.2欠失症候群の主要症状すべての原因としては不十分であると考えられる。

今後の展開

22q11.2欠失症候群の遺伝学は、発生生物学の技術の導入により新しい局面を迎えた。しかし、まだその全容が解明されたわけではない。今後はどのような展開が必要とされるのだろうか。いくつかの遺伝子の複合欠失については、前述のマウスの実験で様々な組み合わせの複合欠失を試すことが、理論的に可能である。最も重要なことは、候補遺伝子の神経堤細胞発生分化における機能を検討し、その分子機構を明らかにすることと思われる。いうまでもなく、究極のゴールは遺伝子の特定、分子機構の解明につづく胎児遺伝子治療であろう。しかしその実現にはまだ多くのハードルを越えなければならない。22q11.2欠失症候群では、複数の親子例や一卵性双生児例で表現型が異なることから、一次的な遺伝子欠失に加えて、二次的な遺伝的または環境的要因がその病態形成に關与することが示唆される³⁴⁾³⁵⁾。原因遺伝子の機能が解明されるか、またはその遺伝子を欠失したマウスモデルが樹立されれば、その遺伝子と二次的な要因との相互作用について実験的に調べることが可能となる。もし比較的単純な環境要因の変化が臨床症状に關与していることがわかれば、22q11.2欠失のある胎児の臨床症状を軽度にする、たとえば重症先天性心疾患が起こらないようにするといったinterventionも、そう遠くない将来に可能になるかもしれない。このような希望を抱き、私たちは現在特に、*UFD1L*、*HIRA*および*CDC45L*の3つの遺伝子の機能に注目している。これらの遺伝子は互いに隣接して位置し(図2)、酵母から哺乳類に至る様々な種でよく保存されており、細胞周期や染色体ク

ロマチン構造の制御という細胞の根源的な機能を有する重要な遺伝子と推測されるが、詳細は不明である。これら3つの根源的遺伝子の複合ヘテロ欠失が、22q11.2欠失症候群の発症に必要な十分であるかどうかは、近い将来マウスモデルによって確かめることが可能であろう。

おわりに

心筋症、不整脈の一部が単一遺伝子の異常により発症することが明らかになり³⁶⁾、私たち小児循環器医の先天性心疾患の遺伝的原因究明に対する希望は大きくふくらんだ。22q11.2欠失症候群の遺伝学の進歩は、まさにその夢の追求のひとつの形であるといえる。本症候群の原因となる、複雑な心臓の形態形成の異常に関わる遺伝子の同定は、長い時を要し困難を極めている。しかし、様々な研究分野の進歩とともに着実にそのゴールへと近づいており、関連分野の今後の発展に貢献するモデルになると思われる。1970年代に東京女子医科大学、高尾篤良教授らが、世界に先がけて円錐動脈幹異常顔貌症候群を報告したとき^{37,38)}、まだ今のような細胞、分子の遺伝学はなかった。しかしその臨床的な発見が、先天性心疾患の原因解明という大きな夢の手がかりになるうとは、先人たちの緻密な観察力に改めて感嘆させられる。また本稿で述べてきた研究の背景には、国内外の大学や研究施設の垣根を越えた協力があり、この協力なしには22q11.2欠失症候群の遺伝学の進歩は、あり得なかった(これら研究協力の具体的な成果は、1998年12月に行われた“The Fifth International Symposium on Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease”で発表され、文献39)にまとめられている)。これらの研究成果は、今後、その源となった臨床の場にフィードバックされるべきものである。私たち小児循環器医は、このような遺伝学的研究を理解し、その臨床との接点を常に考え続けていく必要があると思われる。

謝辞 ご校閲いただきました慶應義塾大学医学部小児科、松尾宣武教授、ならびに図の作成にご協力いただきました、山岸千尋先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Burn J, Wilson DI, Cross I, Atif U, Scambler P, Takao A, Goodship J : The clinical significance of 22 q 11 deletion. In Clark EB, Markwald RR, Takao A (eds) : Developmental mechanism of heart disease. New York, Futura, 1995, pp 559 567
- 2) Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, McDonald-McGinn D, Chien P, Feuer J, Zackai EH, Emanuel BS, Driscoll DA : Frequency of 22 q 11 deletions in patients with conotruncal defects. J Am Coll Cardiol 1998 ; 32 : 492 498
- 3) Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, Ishihara J, Tokumura M, Fukushima H, Ueda H, Takahashi E, Yoshida S, Kojima Y : Clinical importance of chromosome 22 q 11. 2 deletion in patients with tetralogy of Fallot. Am J Med Genet (in press)
- 4) 松岡瑠美子 : 22 q 11. 2 欠失症候群 (CATCH 22) . 小児科診療 1997 ; 51 : 1125 1131
- 5) Emanuel BS, Budarf ML, Scambler PJ : The genetic basis of conotruncal cardiac defects : The chromosome 22 q 11. 2 deletion. In Harvey RP, Rosenthal N (eds) , Heart Development : San Diego. Academic Press, 1998, pp 463 478
- 6) Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J : Di-George syndrome : part of CATCH 22. J Med Genet 1993 ; 30 : 852 856
- 7) Burn J : Closing time for CATCH 22. J Med Genet 1999 ; 36 : 737 738
- 8) de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula PA : Deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. Hum Genet 1981 ; 57 : 253 256
- 9) 松岡瑠美子 : 先天性心疾患の遺伝子診断 . 循環器専門医 1996 ; 4 : 77 82
- 10) Lindsay EA, Greenberg F, Shaffer LG, Shapira SK, Scambler PJ, Baldini A : Submicroscopic deletions at 22 q 11. 2 : Variability of the clinical picture and delineation of a commonly deleted region. Am J Med Genet 1995 ; 56 : 191 197
- 11) Halford S, Wadey R, Roberts C, Daw SCM, Whiting JA, O'Donnell H, Dunham I, Bentley D, Lindsay E, Baldini A, Francis F, Lehrach H, Williamson R, Wilson DI, Goodship J, Cross I, Burn J, Scambler PJ : Isolation of putative transcriptional regulator from the region of 22 q 11 deleted in Di-George syndrome, Shprintzen syndrome and familial congenital heart disease. Hum Mol Genet 1993 ; 2 : 2099 2107
- 12) Lamour V, Lecluse Y, Desmaze C, Spector M, Bodescot M, Aurias A, Osley MA, Lipinski M : A human homolog of S. cerevisiae HIR 1 and HIR 2 transcriptional repressors cloned from the Di-George syndrome critical region. Hum Mol Genet 1995 ; 4 : 791 799
- 13) Wilming LG, Snoeren CAS, van Rijswijk A, Grosveld F, Meijers C : The murine homologue of HIRA, a DiGeorge syndrome candidate gene, is expressed in embryonic structures affected in human CATCH 22 patients. Hum Mol Genet 1997 ;

- 6 : 247 258
- 14) Roberts C, Daw SC, Halford S, Scambler PJ : Cloning and developmental expression analysis of chick Hira (Chira), a candidate gene for DiGeorge syndrome. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 237 245
- 15) Magnaghi P, Roberts C, Lorain S, Lipinski M, Scambler PJ : HIRA, a mammalian homologue of *Saccharomyces cerevisiae* transcriptional corepressors, interacts with Pax 3. *Nat Genet* 1998 ; 20 : 74 77
- 16) Farrell MJ, Stadt H, Wallis KT, Scambler P, Hixon RL, Wolfe R, Leatherbury L, Kirby ML : HIRA, a DiGeorge syndrome candidate gene, is required for cardiac outflow tract septation. *Circ Res* 1999 ; 84 : 127 135
- 17) Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, Thomas T, Srivastava D : A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science* 1999 ; 283 : 1158 1161
- 18) Srivastava D, Thomas T, Lin Q, Kirby ML, Brown D, Olson EN : Regulation of cardiac mesodermal and neural crest development by the bHLH protein, dHAND. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 154 160
- 19) 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
- 20) Yamagishi H, Olson EN, Srivastava D : The bHLH transcription factor, dHAND, is required for vascular development. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 261 270
- 21) Kurihara Y, Kurihara H, Oda H, Maemura K, Nagai R, Ishikawa T, Yazaki Y : Aortic arch malformations and ventricular septal defect in mice deficient in endothelin-1. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 293 300
- 22) Pizzuti A, Novelli G, Ratti A, Amati F, Mari A, Calabrese G, Nicolis S, Silani V, Marino B, Scarlato G, Ottolenghi S, Dallapiccola B : UFD 1 L, a developmentally expressed ubiquitination gene, is deleted in CATCH 22 syndrome. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 259 265
- 23) Saha P, Thome KC, Yamaguchi R, Hou Z, Were-mowicz S, Dutta A : The human homolog of *Saccharomyces cerevisiae* CDC 45. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 18205 18209
- 24) Srivastava D, Yamagishi H : Role of the dHAND-UFD 1 L pathway. *Trends Genet* 1999 ; 15 : 253 254
- 25) Wadey R, Mckie J, Papapetrou C, Sutherland H, Lohman F, Osinga J, Frohn I, Hofstra R, Meijers C, Amati F, Conti E, Pizzuti A, Dallapiccola B, Novelli G, Scambler P : Mutations of UFD 1 L are not responsible for the majority of cases of DiGeorge syndrome / velocardiofacial syndrome without deletions within chromosome 22 q 11. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 247 249
- 26) Scambler P, Roberts C, Sutherland H, Kimber W, Lui V, Halford S, Mckie J, Snoeren S, Lohman F, Meijers C, Wynshaw-Boris A : Hira, a gene from the DGS/VCFS region, is required for normal embryogenesis. *Am J Hum Genet* 1998 ; 63 (supplement) : A 7
- 27) Lindsay EA, Botta A, Jurecic V, Carattini-Rivera S, Cheah Y-C, Rosenblatt HM, Bradley A, Baldini A : Congenital heart disease in mice deficient for the DiGeorge syndrome region. *Nature* 1999 ; 401 : 379 383
- 28) Novelli G, Amati F, Dallapiccola B : UFD 1 L and CDC 45 L, a role in DiGeorge syndrome and related phenotypes? *Trends Genet* 1999 ; 15 : 251 252
- 29) Kleinjan D-J, van Heyningen V : Position effect in human genetic disease. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 1611 1618
- 30) Puech A, Saint-Jore B, Funke B, Gilbert DJ, Sirotkin H, Copeland NG, Jenkins NA, Kucherlapati R, Morrow B, Skoultschi AI : Comparative mapping of the human 22 q 11 chromosomal region and the orthologous region in mice reveals complex changes in gene organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 14608 14613
- 31) Scambler PJ : Engineering a broken heart. *Nature* 1999 ; 401 : 335 337
- 32) Kimber WL, Hsieh P, Hirotsune S, Yuva-Paylor L, Sutherland HF, Chen A, Ruiz-Lozano P, Hoogstraten-Miller SL, Chien KR, Paylor R, Scambler PJ, Wynshaw-Boris A : Deletion of 150 kb in the minimal DiGeorge/velocardiofacial syndrome critical region in mouse. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 2229 2237
- 33) Kucherlapati RS, Merscher S, Puech A, Sirotkin H, Saint-Jore B, Skoultschi A : Generating a mouse model for velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 (supplement) : A 43
- 34) Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, Morrow BE, Imamura S, Minoshima S, Shimizu N, Yamagishi H, Joh-o K, Watanabe S, Oyama K, Saji T, Ando M, Takao A, Momma K : Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum Genet* 1998 ; 103 : 70 80
- 35) Yamagishi H, Ishii C, Maeda J, Kojima Y, Mat-

- suoka R, Kimura M, Takao A, Momma K, Matsuo N : Phenotypic discordance in monozygotic twins with 22 q 11. 2 deletion. *Am J Med Genet* 1998 ; 78 : 319 21
- 36) 門間和夫 : 家族性心疾患の分子生物学 . 日小循誌 1993 ; 9 : 247 253
- 37) 木内晶子, 森 克彦, 安藤正彦, 高尾篤良 : 円錐総動脈幹異常児の顔貌(図説) . 小児科 1976 ; 17 : 84
- 38) 高尾篤良 : CATCH 22 症候群(DiGeorge 症候群 , Conotruncal anomaly face 症 候 群 , Velo-cardio-facial 症候群) . 小児科 1995 ; 36 : 259 268
- 39) Takao A, Nakazawa M, Clark EB(eds) , Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease : Twenty years of scientific progress : New York. Futura, in press

The Genetics of 22 q 11.2 Deletion Syndrome
A Progress of Cytogenetics, Molecular Genetics and Developmental Biology

Hiroyuki Yamagishi^{1,2)}, Rumiko Matsuoka³⁾ and Yoshifumi Kojima¹⁾

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo¹⁾

Department of Pediatrics and Molecular Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, USA²⁾

Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women 's Medical University, Tokyo³⁾

The recent progress in cytogenetics has revealed that DiGeorge, conotruncal anomaly face and velo-cardio-facial syndrome share microdeletions of chromosome 22 q 11.2. 22 q 11.2 deletion syndrome, also known as CATCH 22, is associated with congenital heart disease (CHD), particularly conotruncal and arch anomalies, in approximately 75% of the patients suggesting that genes responsible for such types of CHD could be located within the 22 q 11.2 critical region. Advances in molecular genetics have led to identification of more than 20 genes in the critical region, and their contributions to phenotypes associated with the syndrome are being examined using developmental biology techniques. The understanding of 22 q 11.2 deletion syndrome has progressed through the efforts of many related research fields. This multifaceted approach is a good model for elucidating the causes and mechanisms of CHD.
