

## I. 小児循環器領域の日常診察に必要なmolecular genetics

## 小児循環器領域における分子遺伝学

上砂 光裕

日本医科大学小児科

Key words :

分子遺伝学, 遺伝子解析, 心筋症, 先天性心疾患

**Human Molecular Genetics Associated with Cardiovascular Disease:  
For New Pediatric Cardiologists**

Mitsuhiro Kamisago

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Since the first  $\beta$ -cardiac myosin heavy chain gene mutation was found to be a cause of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in 1990, several hundred gene mutations causing HCM or QT prolongation syndrome have been reported. Genetic analysis plays a major role in finding causes and molecular mechanisms for these diseases. However, there are still many diseases whose causes are not known, in particular many congenital heart diseases. Molecular genetics is important for genetic counseling and for precise diagnosis, allowing appropriate therapy. In this article, we describe how a disease-causing mutation is identified, and we examine the spectrum of mutations associated with cardiovascular disease.

**要 旨**

1990年、肥大型心筋症 (HCM) の原因が $\beta$ ミオシン重鎖遺伝子の異常であることが報告されてから、HCMやQT延長症候群の原因遺伝子異常が次々と報告された。遺伝子レベルでの疾患原因解析は、同時に疾患の発症機序の解明に大きな役割を果たしている。しかしながら、先天性心疾患をはじめとして、原因の解明がなされていないものも多い。分子遺伝学は遺伝カウンセリングや適切な治療につながる的確な診断をするうえにおいて重要である。本稿では、疾患原因遺伝子の同定の方法と、循環器疾患に関係した遺伝子異常についての研究を中心に述べた。

**はじめに**

本稿は、「小児循環器領域の日常診察に必要なmolecular genetics」というタイトルで講演した内容を一部改変してまとめたものである。今回は、単一遺伝子病を中心に疾患原因遺伝子の同定と小児心血管疾患の原因遺伝子について筆者なりに大切であると考えていることを述べさせていただいた。疾患原因遺伝子の同定の方法については、講演では論文として発表した内容を事例として提示させていただいたが、それらについては参考文献を参照していただきたい。また、用いた表や図については、煩雑さを避けるため、重要なものを中心に取り上げ、細かなところは省かせていただいたものもある。

**遺伝性疾患**

遺伝子が疾患の発症に関わっている疾患を総称して遺伝性疾患というが、染色体の数の異常による疾患から、DNAのたった1個の塩基の異常が疾患発症の原因となっているものまでさまざまである。染色体異常にはご存じのように、数的異常を示すものとして、Down

症候群 (VSD, AVSD, PDA, etc.), Turner症候群 (CoA, ASD, etc.), trisomy 18 (弁形成異常, VSD, PDA, etc.), trisomy 13 (VSD, PDA, ASD, etc.)などが挙げられ、また、構造異常として転座、挿入、逆位、欠失などが挙げられる。

染色体異常症のうち染色体微細欠失も重要であり、22q11.2欠失症候群やWilliams症候群がこれらに相当する。

22q11.2欠失症候群は22番染色体の長腕の半接合体微細欠失によって発症し、頻度は5,000人に1人、ほとんど孤発例である。80%に心疾患 (ToF, VSD, IAA, DORV, truncus, arch anomaly)を合併し、円錐動脈幹顔貌や胸腺低形成、低カルシウム血症、易感染性などを呈する。現在欠失領域に存する*TBX1*が心疾患の発症に関わっていることが報告されているが、ほかの遺伝子との関連も含めて未知のことも多い。

Williams症候群は7番染色体長腕の微細欠失によって生じる隣接遺伝子症候群であるが頻度は10,000~20,000人に1人と考えられている。ほとんどは孤発例である。80%に心疾患 (SVAS, PS, peripheral PS, VSD, etc.)を合併する。特異顔貌 (妖精様)、精神運動発達遅滞、視空

間認知障害などを認める．欠失領域の*ELM* (エラスチン) 遺伝子, *LIMK1* 遺伝子などが関係している．これら微細欠失の同定にはFISH法が有用である．

[注・FISH法とは：蛍光標識したプローブDNAを用いて染色体上で行われるhybridization( DNA-DNAあるいはDNA-RNA )で，染色体上にプローブと相補的なDNAが存在するとその部分で蛍光が観察される．新しく単離された遺伝子やDNA断片の染色体上の位置の同定，転座，逆位，微細欠失症候群を含む欠失などの同定に有用．]

### 単一遺伝子病

今回は1つの遺伝子の変異が原因で発症する単一遺伝子病に焦点を当てる．単一遺伝子病は遺伝子の局在，すなわち，常染色体上か，XあるいはY染色体上にあるのかという点，さらに優性遺伝か，劣性遺伝かという形質発現様式で以下のように分類される<sup>1)</sup>．

- 常染色体優性遺伝
- 常染色体劣性遺伝
- X連鎖優性遺伝
- X連鎖劣性遺伝
- Y連鎖遺伝

遺伝性疾患を考える際，特に血縁関係内での発症が認められるなら，家系図は大切である．上記の分類のみならず，さまざまな有力な情報を与えてくれるので，ぜひ作成していただきたい．例えばX連鎖遺伝を示すことが分かっただけでも，候補疾患，疾患候補遺伝子がかかり絞られる．また家系図をみる際には浸透 (penetrance) という概念に注意していただきたい．

[注・浸透とは：単一遺伝子病といっても，疾患の発症に他の要因 環境要因や他の遺伝子による修飾など 何らかの影響を与えているのが一般的である．そのため不完全浸透という現象が生じる．Fig. 1 に示すような，ある疾患について常染色体優性遺伝の家系においては，III-1 に相当する人は疾患原因遺伝子を有しており，本来罹患患者であるはずである．不完全浸透とは，疾患原因遺伝子変異を持っていても疾患を発症していない人もいるということである．浸透率とは，ある家系において，疾患の原因となる遺伝子の変異を持ち本来疾患が発症することが予想されるヒトのうち，実際疾患に罹患しているヒトの割合である．浸透率100%(完全浸透)とは，家系内で疾患原因遺伝子変異を持ち発症の可能性のある人全員が疾患に罹患していることを示す．実際，疾患または，遺伝子変異によってもこの割合はさまざまであり，臨床の現場においては上述のどの形質発現様式に従っているのかを考えるうえで，不

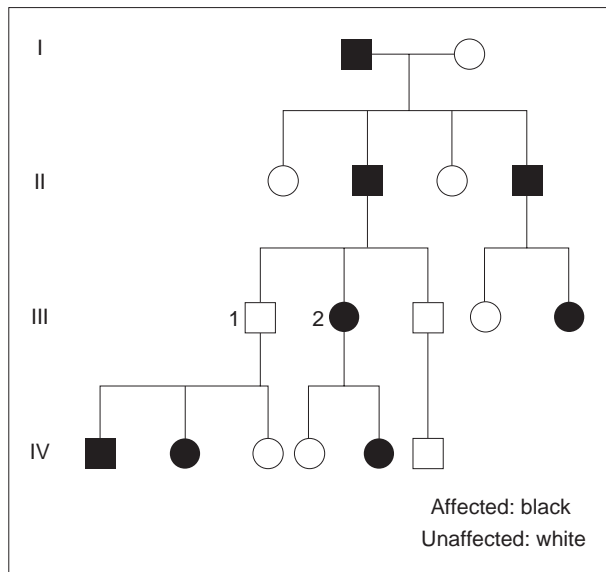


Fig. 1 Family pedigree (autosomal dominant).

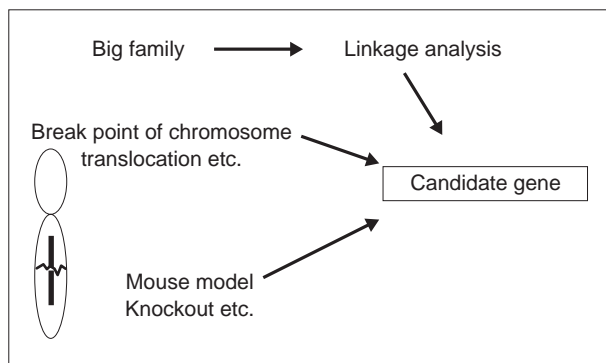


Fig. 2 Identification of disease-causing gene.

完全浸透という事象を覚えておいていただきたい．]

### 疾患原因遺伝子の同定(その1) 候補遺伝子の決定

疾患原因遺伝子の同定にはいくつかの方法があるが，代表的なものを紹介する(Fig. 2)．

大きな家系がある時は連鎖解析法(linkage analysis)を用いて原因遺伝子の染色体上の位置を特定することを糸口とする．

孤発例でも，染色体の異常，特に転座などがみられたら，そのbreak pointが原因遺伝子と関係している可能性があり，発見の端緒となりうる．

ノックアウトマウスなどにみられる表現型から，疾患と関係している遺伝子の可能性を見いだす方法もある．

1990年代、心血管疾患の原因遺伝子の多くが、大家系に連鎖解析法を用いて染色体上の位置を同定する、いわゆるポジショナルクローニング (positional cloning) 法を用いて発見された。原因遺伝子の染色体上の位置が同定されたら、その領域の、BACクローン、YACクローンといった既知のDNAの断片を順序正しくつなぎ合わせて、ゲノムの塩基配列を決定し、さらにその中から遺伝子と思われる部分を決定し、(場合によっては新しい遺伝子の同定を行ってから)その遺伝子に疾患原因となるような遺伝子変異があるかを探索したため、膨大な労力を要した。最近では、そのプロセスにおいて、ヒューマンゲノムプロジェクトによる遺伝子の報告や塩基配列の報告が大きく寄与していることは間違いない。ゲノムの塩基配列が解明されて、多くの遺伝子が報告されているので、その領域に存する遺伝子のうち疾患の発症と関連がありそうな遺伝子にターゲットを絞り、遺伝子の異常を解析することが可能であり、以前に比較して研究は格段の速さで進む。

#### 疾患原因遺伝子の同定(その2) 遺伝子解析 (mutation analysis)

疾患の候補遺伝子が同定されたら、疾患の原因になっている遺伝子変異の有無を検討する。一般にある領域の変異を探すのに、まずその領域のDNAをPCR (polymerase chain reaction) 法によって増幅する。増幅されたDNAについて変異の有無を検討する際、スクリーニングとしては、SSCP (single strand conformation polymorphism) 法やDHPLC (denaturing high performance liquid chromatography) 法があり、最終的には直接塩基配列決定 (direct sequencing) 法によってDNAの塩基配列の異常を見つける。後者について、一般には蛋白をコードしているエクソン (exon) 部分とスプライシング (splicing) に重要なエクソンとイントロンの境界領域 (exon-intron boundaries) の塩基配列について検索する。必要に応じてプロモーター領域 (promotor region) なども調べる。おもな遺伝子の変異には以下のようなものがある。

ミスセンス変異 (missense mutation): 1つの塩基の置換。3つの塩基で構成される1つのアミノ酸の置換をもたらす変異なら、そのアミノ酸自体の変化や、存する遺伝子上の領域によっては疾患の原因になる (Fig. 3A)。

ナンセンス変異 (nonsense mutation): 1つの塩基の置換によって本来コードされていたアミノ酸が停止コドン (stop codon) に置き換わってしまう変異で、蛋白合成がstopしてしまう (Fig. 3B)。

欠失 (deletion): 塩基が1個以上欠失するもので、欠失する数が3の倍数でない場合、フレームシフト

(frameshift: 読み枠のずれ)が生じ、結果として停止コドンを作ってしまう。途中でちぎれたようになった不十分な蛋白 (truncated protein) を作る (Fig. 3C, D)。

挿入 (insertion): 塩基が1個以上挿入されるために、欠失と同様にフレームシフトを起こしたりする。

さらに、実際見つかった変異が本当に疾患原因遺伝子変異であるかを検討することは重要である。

遺伝子変異が疾患原因遺伝子変異である条件は以下の通りである。

疾患と遺伝子変異がco-segregateしているか (罹患者が必ず遺伝子変異を持っている)。

遺伝子変異はpolymorphismではない (健康者のコントロールでは認められない。一般に100人以上、200染色体以上で検討が必要)。

機能的に重要なアミノ酸の置換につながるか (進化の過程で保存されているアミノ酸の置換であるか)。

上記3つについては必ず検討する必要がある。一般にある遺伝子が疾患原因遺伝子であることを初めて証明する際には、2家系以上で原因遺伝子変異を見つけるか、遺伝子変異が機能異常を起こすことの生化学的解析、あるいは動物モデルによる疾患発症の研究などが併せて行われる。

#### どのような心血管疾患の原因遺伝子が報告されているか

##### 1. 心筋症

心筋症は、肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy: HCM), 拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM), 拘束型心筋症 (restrictive cardiomyopathy: RCM), 不整脈源性右室心筋症 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC), そして二次性心筋症に分類されている。HCMは50%以上が家族性である。DCMは20~30%が家族性である (Fig. 4)。1990年に家族性HCMの原因遺伝子として心筋βミオシン重鎖遺伝子 (MYH7) が報告されてから、トロポニンT (TNNT2) をはじめとして、心筋サルコメアを構成する他の蛋白をコードする遺伝子 [心筋ミオシン結合蛋白Q (MYBPC3), αトロポミオシン (TPM1), 心筋トロポニンI (TNNT3), ミオシン軽鎖 (regulatory MYL3), ミオシン軽鎖 (essential MYL2), 心筋αアクチン (ACTC), 心筋αミオシン重鎖 (MYH6)] の異常もHCMの原因になることが報告されてきた<sup>2)</sup>。孤発例を含めてHCMの60%以上においてサルコメア蛋白の遺伝子異常が認められる。MYH7やTNNT2についてはそれぞれの遺伝子によるHCMの臨床的特徴などの研究も進んでいる。しかし同一遺伝子の異常でも変異の場所によって症状は大きく異なり、もちろん機能上重要な

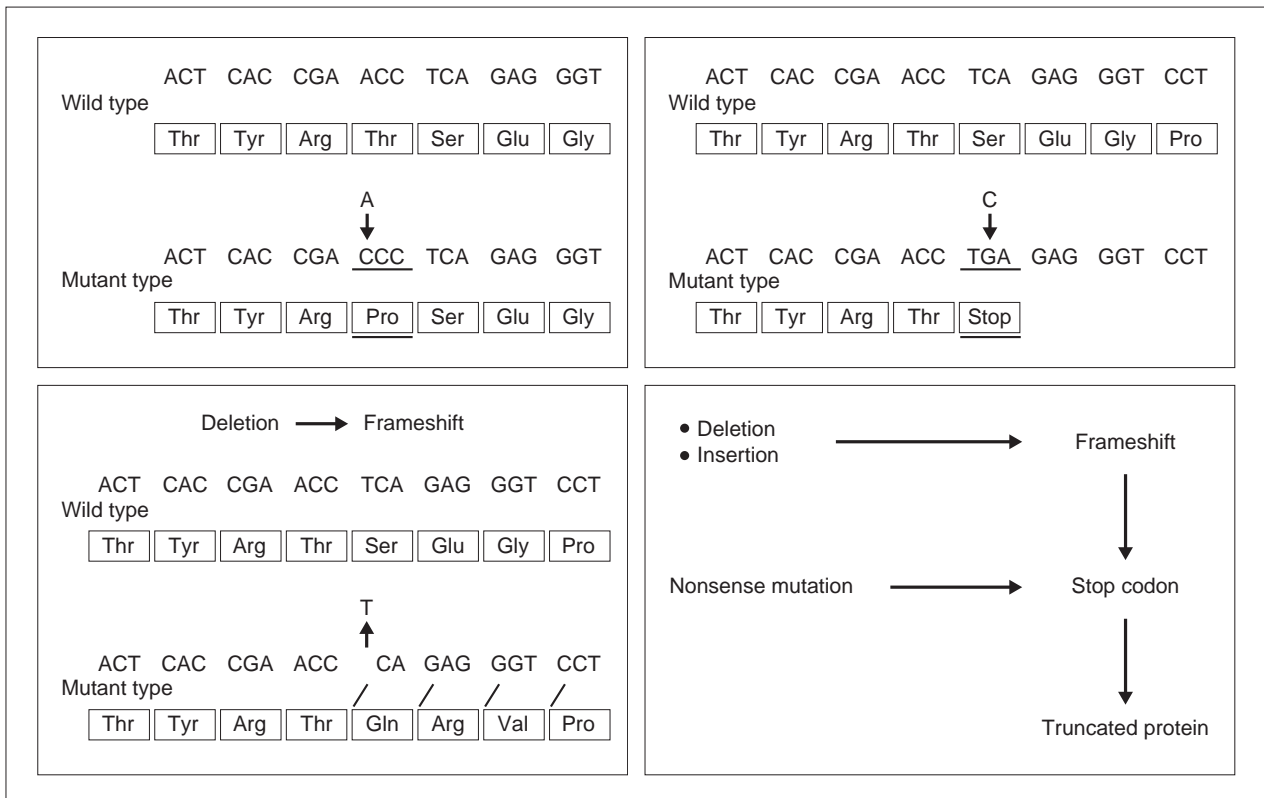


Fig. 3

- A Missense mutation.  
 B Nonsense mutation.  
 C Deletion.  
 D Frameshift, stop codon, truncated protein.

A	B
C	D

領域の変異はより大きな変化をもたらすと考えられるが、環境因子やその他の遺伝子による修飾の影響もあり単純ではない。最近では、他の遺伝子異常、例えば後述するホスホランバン (phospholamban) やリアノジンリセプター (*RYR2*) の遺伝子異常が関与している報告などが散見されることを付け加える。

一方、DCMの原因遺伝子は、サルコメア蛋白 (*MYH7*, *TNNT2*, *ACTC*), 細胞骨格蛋白 (*Desmin*, *Dystrophin*, etc.) のほか、その種類は多岐にわたる (Table 1)<sup>3)</sup>。原因遺伝子によっては、骨格筋障害、心伝導障害 (*Lamin A/C*), 低身長、好中球減少 (*Taffazin*), 難聴 (*EYA4*) などさまざまな合併症を認めることも特徴的である<sup>4, 5)</sup>。DCMの原因遺伝子の一つであるホスホランバンは心筋細胞内のCa<sup>2+</sup>の調節に關与する蛋白である。Sarcoplasmic reticulumへのCa<sup>2+</sup>の流入に働くSERCA2Aという蛋白の働きを調節することによって、心筋細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度に影響を与える。筆者らはDCMの家系を解析し、この遺伝子異常が原因であることを同定した<sup>6)</sup>。さらに、変異*PLNR9C*はホスホランバンの機能に異常を起こし、心筋細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度の調節が不可能となり、DCM、

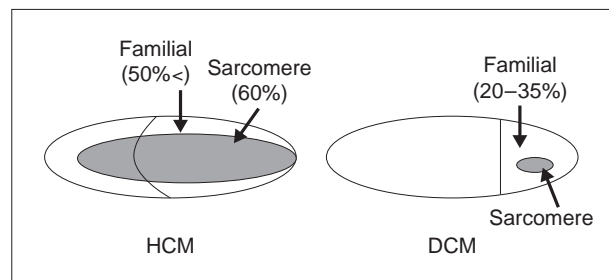


Fig. 4 HCM and DCM.

心不全を起こすことをマウスモデルと生化学的な方法で証明した<sup>6)</sup>。これまでサルコメア蛋白の異常を含め、遺伝子の変異がどのような機序で心筋症を起こすのかは解明されていない点も多いが、この研究は心筋細胞内のCa<sup>2+</sup>が疾患発症の機序に關与していることを示した。

ARVCMIは、多くが常染色体優性遺伝形式を示し、現在までに、9つの疾患遺伝子座が報告されているが、デスモソームに關連した3種の原因遺伝子が同定されて

Table 1 Genes associated with human delated cardiomyopathy

1q32	Cardiac Troponin T	Deletions	None
14q11	Cardiac $\beta$ myosin heavy chain	Missense	None
15q14	Cardiac actin	Missense	None
1p1-q21	Lamin A/C	Missense	Conduction disease
6q22.1	Phospholamban	Missense	None
5q33	$\delta$ sarcoglycan		
2q35	Desmin	Missense	Skeletal myopathy
Xp21	Dystrophin	Deletions	Skeletal myopathy
Xq28	Tafazzin	Deletions, Splicing defects	Short stature & neutropenia
6q23-24	<i>EYA4</i>	Deletions	Sensorineural hearing loss

Table 2 Disease-causing genes of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Locus name	Locus	Inheritance	Gene	Protein	Phenotype	OMIM
ARVD2	1q42-q43	AD	<i>RyR2</i>	Ryanodine receptor	RV cardiomyopathy, Exercise-induced arrhythmia	600996
ARVD8	6p24	AD	<i>DSP</i>	Desmoplakin	RV cardiomyopathy	125647
NAXOS1	17q21	AR	<i>JUP</i>	Plakoglobin	RV cardiomyopathy, Naxos disease	601214
ARVD9	12p11	AD	<i>PkP2</i>	Plakophilin	RV cardiomyopathy	609040

いる。2004年、120例中32例で、plakophilin-2をコードするPKP2 geneに変異を確認したという報告があり、ARVCMの高頻度の疾患原因遺伝子であることが示唆される( Table 2 )<sup>7)</sup>。

さて、以前よりWolff-Parkinson-White (WPW) 症候群を合併したHCMの家系の原因遺伝子座が7q34-36にあることが知られていたが、近年PRKAG2というAMP-activated protein kinaseの $\gamma$ 2subunitをコードする遺伝子の変異が疾患原因であることが判明した<sup>8)</sup>。この異常はグリコーゲンの蓄積と代謝異常のためにglycogen storage cardiomyopathyという二次性心筋症を起こすことが分かった。さらに2005年、LAMP2の変異がglycogen storage diseaseに伴う顕著な心肥大の原因であることが報告された<sup>9)</sup>。論文は心肥大とWPW症候群を合併していたら、glycogen storage cardiomyopathyも念頭におくことが必要と述べている。特にLAMP2による心肥大は進行が速く、予後も悪いので、早期の診断は適切な管理や予後の改善に重要であると結んでいる。これらの報告とFabry病における心筋症の合併を考えると、glycogen storage diseaseは心肥大の重要な原因であり、心症状のみが前面に出ていると見逃されやすいかもしれない。HCMと考えられていた左室肥大に、本来二次性心筋症として分類されるべきglycogen storage diseaseのisolated typeが含まれることが判明した。原因の同定されていない左室肥大は

HCM以外の二次性心筋症の可能性もあり、疾患の診断、さらに適切な治療の早期開始という点から遺伝子検索が診療の一助となる。

## 2. 先天性心疾患

先天性心疾患は、発生、分化の過程での何らかの異常が原因である可能性が高い。組織や器官の分化の過程においては臓器特異的な転写因子が発現して、臓器の特異性を決めており、それらの遺伝子異常が疾患の発症に関与していることが考えられる。

心臓形態形成に関与する遺伝子としては、1990年に、ショウジョウバエにおいて心臓にあたる背側血管の形成されない突然変異体が解析され、原因遺伝子が単離された。1993年、マウスにおけるその相同遺伝子として*Csx/Nkx2.5*が単離され、翌年ヒト*CSX/NKX2.5*も単離された。その後、マウスにおいては心臓の発生に関与する転写因子として、*GATA4*、*FOG2*、*dHAND*などが次々と報告された( Fig. 5 )。

さて、マウスでの研究とは別に、ヒトにおいては1997年、心奇形と上肢(特に橈骨側)の奇形を合併するHolt-Oram症候群の原因遺伝子*TBX5*が報告された<sup>10)</sup>。この症候群は半数以上が家族性であり常染色体優性遺伝の形式をとる。大きな家系において連鎖解析法を用いて疾患原因遺伝子座を12番染色体の長腕に同定した。

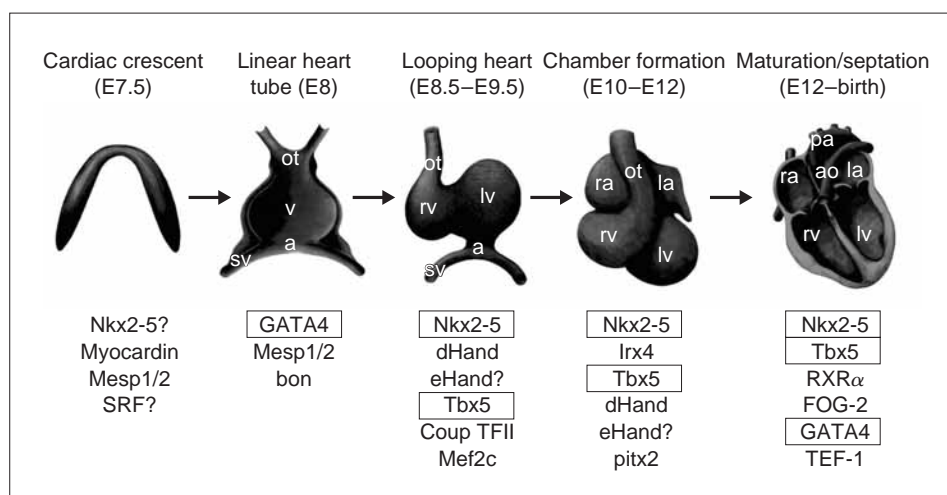


Fig. 5 Mouse heart development and transcription factor. Reprinted from Bruneau BG: Transcriptional regulation of vertebrate cardiac morphogenesis. *Circ Res* 2002; 90 (5): 509–519

さらに分子遺伝学的手法を駆使して、原因遺伝子*TBX5*を同定した。心奇形や上肢の奇形の種類、程度はさまざまで、それら表現型と遺伝子変異の種類の関係の解析も試みられている。1998年には、孤立性の先天性心疾患（主としてASD+AVブロック）の原因遺伝子として*NKX2.5*が報告された<sup>11)</sup>。2003年、*GATA4*がASDを中心とした先天性心疾患の原因遺伝子として報告された<sup>12)</sup>。症候群に合併した心疾患の原因遺伝子の報告はMarfan症候群やNoonan症候群などについてなされているが、心疾患のみの原因遺伝子としては、*NKX2.5*、*GATA4*がおもなもので、他の報告は原因遺伝子座の同定等なしに少数例における遺伝子変異を原因遺伝子として報告したものである。

筆者らは最近、日本人16家系の家族性心房中隔欠損（atrial septal defect: ASD）を解析した<sup>13)</sup>。うち、4家系の発端者がAVブロックを合併していた。*GATA4*、*NKX2.5*、*TBX5*、*ANP*、*Cx40*について遺伝子変異の有無を検索した結果、16家系中2家系で*GATA4*の変異を、3家系で*NKX2.5*の変異を同定した。*NKX2.5*の変異を認めた家系1はASDとII度のAVブロックを合併した3兄弟を含んでいる（Fig. 6A）。変異A88Xfs(262delG)は、262番目のGが欠失したため、読み枠がずれて、停止コドンが出現、結果として“短く不十分な”truncated proteinが作られることを示す。もちろん蛋白の機能も不十分となる。家系2は発端者がASDとIII度のAVブロックを有しており、親戚にもASD罹患者がいる（Fig. 6B）。*NKX2.5*の変異はミスセンス変異Arg190Cys( CGC-TGC)であったが、ホメオドメインという遺伝子の機能上重要なドメインに存在した。家系3はASDとSS(洞不全症候群)あるいはAf

を合併した罹患者、あるいは不整脈単独の罹患者を認め、伝導系の異常が特徴的であった（Fig. 6C）。ミスセンス変異Thr178Met( ACG-ATG)は同じくホメオドメインに存在した。

自験例と過去の報告例から、*NKX2.5*の遺伝子変異においては、表現型と遺伝子型の関係から、進行性の重篤なAVブロックはナンセンス変異、あるいはホメオドメイン内のミスセンス変異と関係があると考えられる。マウスモデルの解析は進んでいるが、さらなる症例の蓄積も待たれるところである。

その他、症候群に合併した心血管疾患と原因遺伝子についていくつかの報告がみられるが、Marfan症候群のようにgeneticallyにheterogenousな疾患がある一方、*PTPN11*が原因でNoonan症候群を発症したり、LEOPARD症候群を発症したりというようにclinicalにheterogenousなこともある（Table 3）。

### 3. 遺伝的異質性 (genetic heterogeneity) と臨床的異質性 (clinical heterogeneity)

HCMはその原因遺伝子として、*MYH7*や*TNNI2*をはじめとして、多くの疾患原因遺伝子が報告されているが、このようにgenetic heterogeneityとは異なる遺伝子の変異が同じ臨床表現型をとることである。DCMやASDもgeneticallyにheterogenousであるといえる。Marfan症候群も2004年、2種類めの原因遺伝子が報告された。clinical heterogeneityとは、明らかに異なる表現型が、同一遺伝子座の異なるアレルの変異によって引き起こされていることで、例として、lamin A/Cはその変異の種類によってDCMを起こしたり、Emery-Dreifuss muscular dystrophy

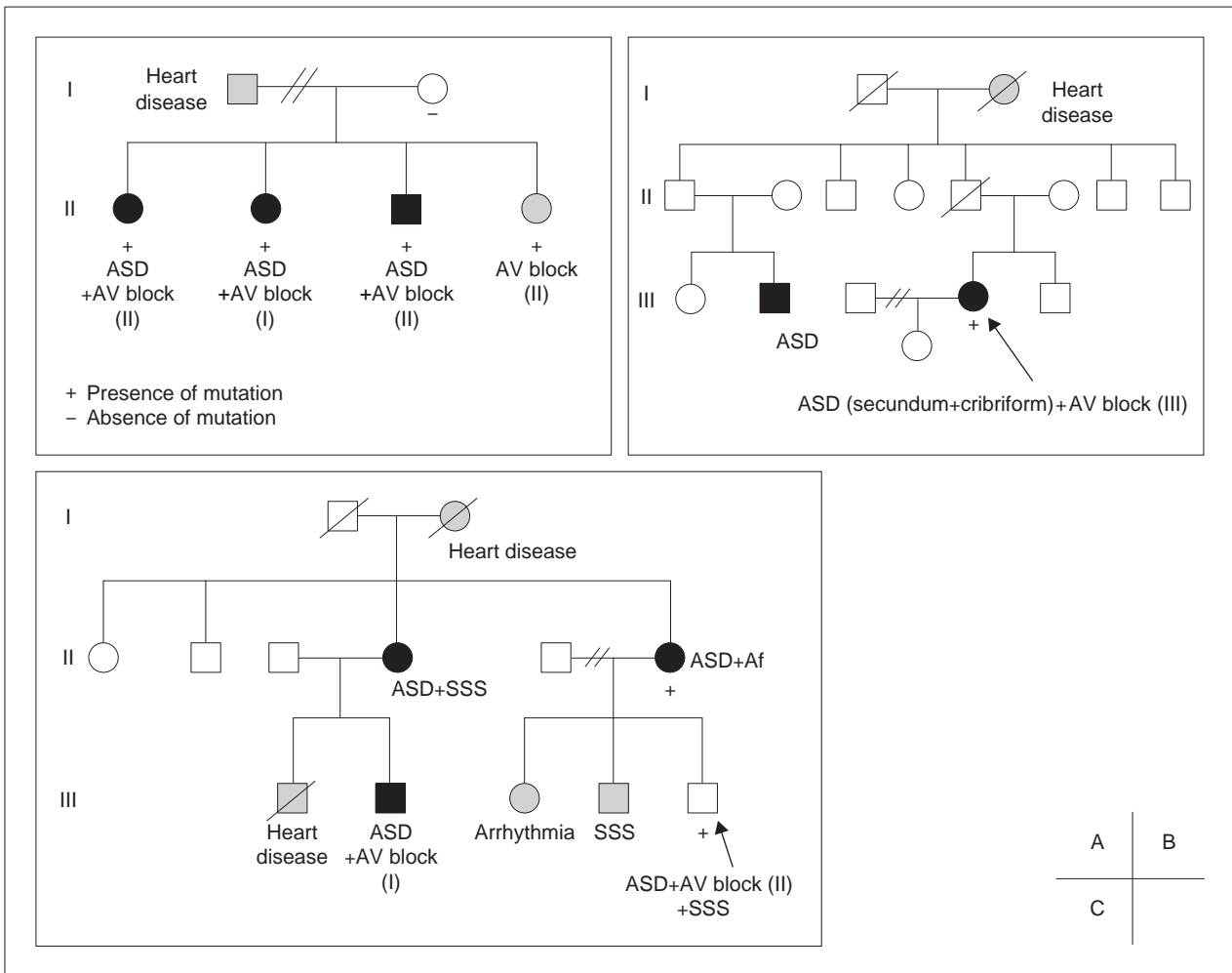


Fig. 6  
 A Family 1.  
 B Family 2.  
 C Family 3.

Table 3 Disease-causing genes of “syndrome” accompanied by cardiovascular disease

Gene	Locus	Disease	CCVD
<i>TBX5</i>	12q24.1	Holt-Oram syndrome	ASD, VSD, etc.
<i>CHD7</i>	8q12.1	CHARGE association	T/F, ECD, etc.
<i>FBN1</i>	15q21.1	Marfan syndrome	Ao dilatation, AR
<i>TGFBR2</i>	3p25-24.2	Marfan syndrome	Ao dilatation, AR
<i>JAG1</i>	20p12	Alagille syndrome	PPS, CoA, etc.
<i>PTPN11</i>	12q24.1	Noonan syndrome	PS, ASD, HCM
<i>PTPN11</i>	12q24.1	LEOPARD syndrome	HCM
<i>TFAP2B</i>	6q12	Char syndrome	PDA

を起こしたりするので、clinicalにheterogenousである。  
*PTPN11*の遺伝子変異はNoonan症候群とLEOPARD症候群の原因遺伝子である。よって、clinical heterogenousである。

4. QT延長症候群, Brugada症候群, その他の不整脈  
 QT延長症候群については、Kチャンネルをコードする遺伝子(*KvLQT1*, *HERG*), Naチャンネルをコードする遺伝子(*SCN5A*)等の異常によって起こることが解明され

Table 4 Clinical characteristics in common forms of long QT syndrome

	LQT1	LQT2	LQT3
Disease causing genes	KCNQ1 (KvLQT1)	KCNH2 (HERG)	SCN5A
Current affected	lks	lkr	lNa
Estimated prevalence	45	40	10
% of events occurring with exercise or emotional stress	97	51	39
Exercise-related trigger	+++	+	+
Other triggers	Swimming	Loud noise	
% with events to age 10	40	16	2
% with events to age 40	63	46	18
QT shortening with exercise	<Normal	Normal	>Normal
Efficacy of $\beta$ -blockade to prevent event	+++	++	+ (?)
Efficacy of mexiletine to shorten QT	-	+	+++

Reprinted from Wilde AA, Roden DM: Predicting the long-QT genotype from clinical data: From sense to science. *Circulation* 2000; 102 (23): 2796–2798

Table 5 Disease-causing genes of other hereditary arrhythmias

Brugada syndrome	3p21-24	SCN5A (~ 20%)
Progressive cardiac conduction defect		SCN5A
Familial Af	10q22-q24,	KCNQ1
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia		RyR2

ており，原因遺伝子と臨床的特徴との関連性についても検討されている( Table 4 )<sup>4)</sup>。

Brugada症候群については，Naチャネルの異常によって起こるタイプがあることは分かっているものの，半数以上は原因遺伝子が解明されていない。

その他，Naチャネル( SCN5A )の異常はprogressive cardiac conduction defectの原因としても報告されている<sup>15)</sup>。また，カテコラミン感受性多型性心室頻拍の原因として心筋細胞内のCaイオン調節に関与するリアノジンリセプターの遺伝子異常が報告されている( Table 5 )<sup>6)</sup>。

以上，心血管疾患の原因遺伝子について心筋症，先天性心疾患，不整脈の順に述べてきたが，原発性肺高血圧( primary pulmonary hypertension : PPH )，左室心筋緻密化障害の原因遺伝子も報告されている。

#### 日常診療において有用な心血管疾患の遺伝子診断

比較的頻度が高く，臨床的にも遺伝子診断が有用であると考えられるものを疾患別に挙げてみる。

HCM : MYH7 ( 頻度高い )，TNNT2 . WPW症候群合併例ではglycogen storage cardiomyopathyを考慮。

DCM : 家族性であり，conduction disturbance( + )なら lamin A/Cの可能性。

ASD : 家族性，特にAVブロック( + )なら，NKX2.5の可能性。

QT延長症候群，Brugada症候群：臨床症状から原因遺伝子を絞れる。

他の症状を合併しており，症候群を考慮すべき症例については，当てはまるものがあれば，遺伝子診断も有用である。

遺伝子検査はその内容をよく理解し，倫理的問題をよく検討したうえで実施することが重要であるが，診療上有用な手段の一つとなり得る。

#### 【参考文献】

- 1) 新川詔夫，阿部京子：遺伝医学への招待，改訂第3版．東京，南江堂，2003
- 2) Seidman JG, Seidman C: The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557–567
- 3) Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al: Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343: 1688–1696
- 4) Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al: Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med*



- 1999 ; 341: 1715–1724
- 5 Schonberger J, Wang L, Shin JT, et al: Mutation in the transcriptional coactivator EYA4 causes dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss. *Nat Genet* 2005 ; 37: 418–422
- 6 Schmitt JP, Kamisago M, Asahi M, et al: Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban. *Science* 2003; 299: 1410–1413
- 7 Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al: Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004; 36: 1162–1164
- 8 Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al: Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002; 109: 357–362
- 9 Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al: Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–372
- 10 Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al: Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 30–35
- 11 Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al: Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998; 281: 108–111
- 12 Garg V, Kathiriyai IS, Barnes R, et al: GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* 2003; 424: 443–447
- 13 Hirayama-Yamada K, Kamisago M, Akimoto K, et al: Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 mutations in familial atrial septal defect. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 47–52
- 14 Wilde AA, Roden DM: Predicting the long-QT genotype from clinical data: From sense to science. *Circulation* 2000; 102: 2796–2798
- 15 Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al: Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999; 23: 20–21
- 16 Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al: Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69–74