

## 多因子遺伝と先天性心血管疾患

松岡瑠美子

東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート

## Key words:

multifactorial inheritance, congenital, cardiovascular disease, gene, environmental factor

## Multifactorial Inheritance and Congenital Cardiovascular Disease

Rumiko Matsuoka

International Research and Educational Institute for Integrated Medical Sciences (IREHIMS),  
Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Congenital cardiovascular diseases are diagnosed in nearly 1% of newborn babies, and are the most common major birth defects. Only in about 15% of patients with congenital cardiovascular diseases has the cause been identified as being chromosomal or single gene disorders with syndromes or one of the primary environmental factors; the etiology of the rest of the cases (85%) is unknown and is considered to be multifactorial inheritance. In this article, the multiple factor inheritances in congenital cardiovascular disease, including those identified in a recent finding, are discussed.

## はじめに

先天性心血管疾患は非感染性である新生児死亡の主原因であり、新生児約100人に1人に認められる。この成因には遺伝子異常、染色体異常などの遺伝要因がはっきり確認されているもの、風疹、母体の全身病、薬剤など、ある種の催奇形因子や環境要因がはっきり確認されているものが全体の約15%で、残りの約85%は成因不明の多因子遺伝とされている。本稿では先天性心血管疾患における多因子遺伝について最近の知見も含めて解説する。

## 先天性心血管疾患の成因は？

1. ほとんどが遺伝と環境の相互作用による多因子遺伝である

先天性心血管疾患の成因には、(1)遺伝子病(Mendel遺伝)、(2)染色体異常などの遺伝要因によるものが全体の約13%を占め、(3)風疹、母体の全身病、薬剤など、ある種の催奇形因子や環境要因によるものが約2%とされ、これら成因の判明した先天性心血管疾患は、全体の15%以下で、残りの85%は成因不明の多因子遺伝とされている<sup>1, 2)</sup>(Table 1)。多因子遺伝は遺

伝的要因が、環境要因と相互に作用し合って疾患が出現すると考えられている。しかし、ほとんどは胎内における形態形成、生後の発育、発達、加齢における環境要因により、疾患遺伝子の関与の程度が左右され、表現型の多様性と深く関わっていることが明らかとなってきている。

## 先天性心血管疾患の種類と頻度は？

2. 心中隔欠損は全先天性心血管疾患の約半数を占める  
先天性心血管疾患の種類と頻度は、1990～1999年の10年間に日本小児循環器学会遺伝子疫学委員会(以下、遺伝子疫学委員会)の疫学調査結果<sup>1)</sup>と、1986年の一般新生児を対象とした厚生省(当時)の調査結果<sup>3)</sup>によるとTable 2のとおりである。上位3疾患の頻度は遺伝子疫学委員会、厚生省の調査によるとそれぞれ、心室中隔欠損(VSD)で32.1%；56.0%、Fallot四徴(TOF)で11.3%；5.3%、心房中隔欠損(ASD)で10.7%；5.3%であり、合計すると、全先天性心血管疾患のそれぞれ54.2%；70.6%を占める。先天性心血管疾患の頻度は、遺伝子疫学委員会の調査では厚生省の調査に比べ低値を示しており、欧米諸国の一般人口の生産児または小児科外来または小児循環器科外来を訪

別刷請求先：〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート 松岡瑠美子

Table 1 Etiologic basis of CCVD

Etiologic Basis	Gene, Cardiovascular Disease Epidemiology Committee of JSPCCS <sup>1)</sup> 1990.4–1999.6 (2,654 cases)		Tokyo Women's Medical University Inpatients with CCVD <sup>2)</sup> 1976 (422 cases)
	Cases	%	%
Primarily genetic factors			
• Single mutant gene	124	4.7	1.4
• Chromosomal	217	8.2	3.1
Primarily environmental factors			
• Teratogen	13	0.5	95.5
• Polygene	2,300	86.7	

CCVD: congenital cardiovascular disease, JSPCCS: Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery

Table 2 Relative Incidence of CCVD

Anomaly	Gene, Cardiovascular Disease Epidemiology Committee of JSPCCS <sup>1)</sup> 1990.4–1999.6 (2,654 Cases)		Japan Welfare Facilities <sup>3)</sup> 1986 (Newborns 773 cases)		Hoffman <sup>4)</sup> 1978 (3,104 cases)
	Cases	%	Cases	%	%
VSD	853	32.1	433	56.0	30.3
VSD+other left-right shunt			31	4.0	
TOF	301	11.3	41	5.3	5.1
ASD	285	10.7	41	5.3	6.7
Total	1,439	54.2	546	70.6	42.1

CCVD: congenital cardiovascular disease, JSPCCS: Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect

れた患者を対象にした調査結果を総合した頻度に類似していた<sup>4)</sup>. 両調査結果の頻度の違いは、厚生省の調査は、全国 50 施設で一般人口の生産児を対象に行ったのに比べ、遺伝子疫学委員会の調査は全国 32 施設の小児科外来または小児循環器科外来を訪れた患者を対象にしており、軽症例、自然治癒例や新生児・幼少早期の重症死亡例が含まれていないためと考えられる。また、動脈管開存(PDA)の頻度は日本人ではそれぞれ 2.8%, 3.6%と、欧米諸国の頻度 8.6%より少なく、人種差が考えられた。

全先天性心血管疾患の半数以上を占めている VSD, TOF, ASD などの心中隔欠損の成因解明を行うことこそ 85%を占めるいまだ多因子遺伝としてその成因解明がまたれる部分のなぞを解き明かす大きな一歩となり得る。

### 次子に再発する先天性心血管疾患の頻度は?

1. PDA, PS, VSD, ASD では、比較的高い確率で、同じ疾患を発症することがある

先天性心血管疾患の再発は、家族内で同じ疾患を発症するとは限らないが同一疾患再発予測値は一般における発症頻度に比べて、PDAで4.1倍、肺動脈狭窄(PS)で3.3倍、VSDで2.6倍、ASDで1.8倍と、比較的高い確率で、同じ疾患を発症することがある<sup>1)</sup>. 先天性心血管疾患の患児が生まれた家系での、次子に再発する可能性(再現実測値)は、Nora<sup>5)</sup>と遺伝子疫学委員会<sup>1)</sup>で近似し、高くなるといわれている。先天性心血管疾患の児が1人生まれた家系の次の児に何かしらの先天性心血管疾患が発症する可能性は2~5%で、一般における発症頻度(約1%)の2~5倍である。さらに、家系内の患者の数が多くなるほど、再発の可能

性は高くなることが考えられる。

## 2. 家族内の先天性心血管疾患の集積は ASD で親子間における発症頻度が有意に高くその発症に遺伝要因の関与が考えられる

そこで次に、家族内での再発率を調べてみると、親子間で 70% (101/145)、同胞間で 64% (44/69)<sup>6)</sup>と、いずれの場合でも先天性心血管疾患集積が高頻度に認められる。これらを疾患別に比べると、ASD 集積家系 55 家系のうち、親子ともに ASD の発症した 31 家系は同胞間で ASD を発症した 13 家系の約 2.5 倍 (31/13) であったが、VSD、TOF の親子間と同胞間との比はどちらも約 0.7 倍であることを考えると、ASD では親子間における再発率が有意に高く (<0.01)、その発症に遺伝要因がより強く関与している症例が多いことが考えられた。

## 3. 同一先天性心血管疾患浸透において親の性別の偏りはあるのか？

親子で ASD を有した 31 家系における先天性心血管疾患浸透における親の性別の偏りは認めなかった。一方、TOF を有する家族性 TOF 家系では全例が父親を介して子に伝えられており、VSD でも父親を介して子に伝えられていた例が母親を介した例の 2.7 倍であったが、反対に PDA では父親を介した例は母親を介した例の 0.3 倍と母親を介した例が多く、疾患により心血管疾患浸透における親の性別の偏りがあることが報告されている<sup>6)</sup>。浸透した子側における性差は TOF、PDA ともに認めなかった。

## 遺伝と環境の相互作用とは？

### 1. 母体環境の悪さと心血管疾患発生は強く関係している

心血管系の発生は、心筋細胞や神経堤細胞、血管内皮細胞などのさまざまな系譜の細胞が分化や増殖による形態形成を経て 1 つの臓器が統合されるという複雑でダイナミックなプロセスである。胎児の心臓は妊娠のごく初期、胎生 20 日頃から形成され始め、胎生 50 日頃までの約 1 カ月の間にこのダイナミックな進化をたどり形成される。この時期は、特に環境要因による影響を受けやすく (受攻期)、心臓の異常が最も起こりやすい時期であり、その後の胎内環境や、生後の発育、発達、加齢に伴う環境要因の変化も、遺伝要因とともに症状に影響することが考えられる。それゆえ、ヒトの心臓の発生過程の障害により生ずるさまざまな先天性心血管疾患は、他の臓器の発生異常よりも高頻度に生じ、しかも重篤である。厚生省統計<sup>7)</sup>による

と、自然死産 (妊娠 12 週以降) と人工死産の総和は平均 4% とあるが、先天性心血管疾患は、流産児の 10% 以上に認められるといわれている。遺伝子疫学委員会の報告<sup>1)</sup>によると先天性心血管疾患の母親の約 53.7% に妊娠中の異常を認め、最も多かったのが貧血で 22.4%、次が、感染症で 20.0%、切迫流産 (7 カ月前)・切迫早産 (8 カ月以降) の 13.6% であったとしている。妊娠中の異常は PDA の児の母親で最も多く 62.2%、次いで完全大血管転換 (TGA) 60%、心内膜床欠損 (AVSD/ECD) 57.4%、両大血管右室起始 (DORV) 55.3% であった。死産経験者は TOF の児の母が 31% と最も多く、次が ASD の児の母で 27%、VSD の児の母の 25%、PDA の児の母の 20% と続くとのことである。

### 2. 先天性心血管疾患の複雑さは、嗜好品との関係が強い

遺伝子疫学委員会によると、母親の妊娠中の喫煙率は、PDA の児を出産した母親で 16% と最も高く、TOF (12%)、ASD (12%)、VSD (12%) の児の母親でも、一般的な母親の妊娠中の喫煙率 8%<sup>7)</sup> より、有意に高い結果であった ( $p < 0.05$ )<sup>1)</sup> (Fig. 1a)。母親の妊娠中における飲酒の頻度は、一般的な母親の妊娠中の飲酒の頻度 18% に比べ、TGA の児を出産した母親で 28% と最も高かったが、ASD で 24%、TOF で 23% の児の母親でも、有意に高くなっていた ( $p < 0.05$ )。低出生体重発生率は、一般人口 6.4% に比べ、TOF の児で 22%、ASD の児で 10% と、有意に高頻度であった ( $p < 0.05$ )<sup>1)</sup>。厚生省の調査<sup>7)</sup>によると、平均出生体重は、年々減少しており、低出生体重発生率も 9.7% と増加している。その原因の一つとして、最近 10 数年間に急増している母親の喫煙を挙げている。以上のことより、妊娠中の喫煙、飲酒は、胎児の発育とともに、先天性心血管疾患の発症に少なからず関係すると考えられる。一方、TGA の児の出生体重は 3,178g で、一般の平均出生体重に比べ有意に重いことがわかった ( $p < 0.05$ )<sup>6)</sup>。糖尿病の母親からは、出生体重の重い巨大児が生まれることが多く、VSD、TGA、TOF などの心血管系異常のほか、泌尿生殖器系、神経系等の先天異常が、一般頻度より 5 倍ほど多く見られる。

先天性心血管疾患の中でも、家族性の症例の低出生体重、飲酒、喫煙などの環境要因を Fig. 1b に示した。興味深いことに、全 ASD で一般人口に比べ有意に頻度の高かった低出生体重、母親の喫煙率、飲酒率が、家族例の ASD では認められず、母親が環境要因についてはかなり気を付けていることがわかる。一方、TOF では、ASD とは逆に低出生体重、母親の喫煙率、飲酒率は全 TOF に比べ、さらに高頻度である

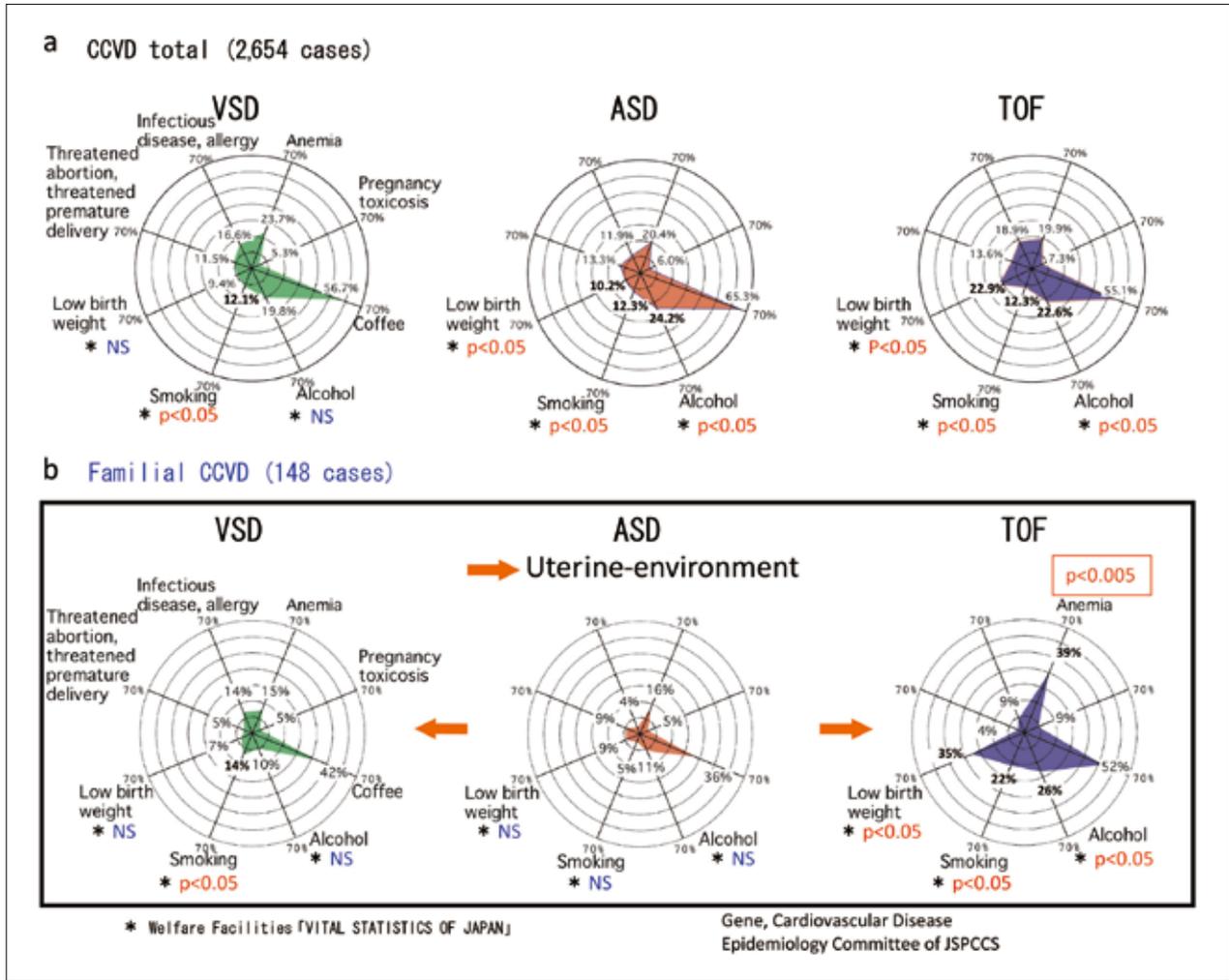


Fig. 1 Hypothesis of cardiovascular disease (Intrauterine environmental factors).  
 a: The incidence of intrauterine environmental factors in 2,654 mothers of VSD, ASD, and TOF sporadic probands. A higher incidence of maternal anemia was found in familial aggregates of TOF compared to familial aggregates of VSD or ASD ( $p<0.05$ ); a higher incidence of maternal cigarette smoking was found in VSD, but not in ASD.  
 b: The incidence of intrauterine environmental factors in 148 mothers of familial aggregated probands. Interestingly, predominantly higher incidence of maternal cigarette smoking, maternal alcohol intake, and low-birth-weight babies was not associated with the mothers from familial aggregates of ASD probands. All data were compared to those of pregnant mothers from welfare facilities (Vital Statistics of Japan\*). Values were considered significantly different if  $p<0.05$ .  
 CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, NS: not significant

ばかりでなく、家族例の TOF で、VSD、ASD、PDA に比べ、母親の貧血(妊娠中)が有意に高頻度 ( $p<0.005$ ) に認められた。さらに、TOF では、同一疾患共有率が VSD、ASD、PDA の家系に比べ有意に低く ( $p<0.05$ )、また、親子間よりも同胞内での TOF の発症頻度が低値を示した。

これらのデータから考えられる仮説としては、比較的単純な心形態異常である ASD は、その発症に、心中隔形成に関する遺伝的要因がおもに関与しており、比較的複雑な心形態異常である TOF では、遺伝的な

要因だけでなく、その発症に母胎環境など環境要因が強く関与している症例が多いことが考えられた<sup>1, 6, 8)</sup> (Fig. 1b)。

遺伝要因でわかったことは？

1. 心血管発生の主要な遺伝子は、心中隔形成に深く関わっている。多くは、転写因子である

ここ 15 年あまりの間に心臓発生を制御する分子メカニズムが解明され始めている先天性心血管疾患の疾患候補遺伝子を Fig. 2 にまとめた。心中隔欠損には単

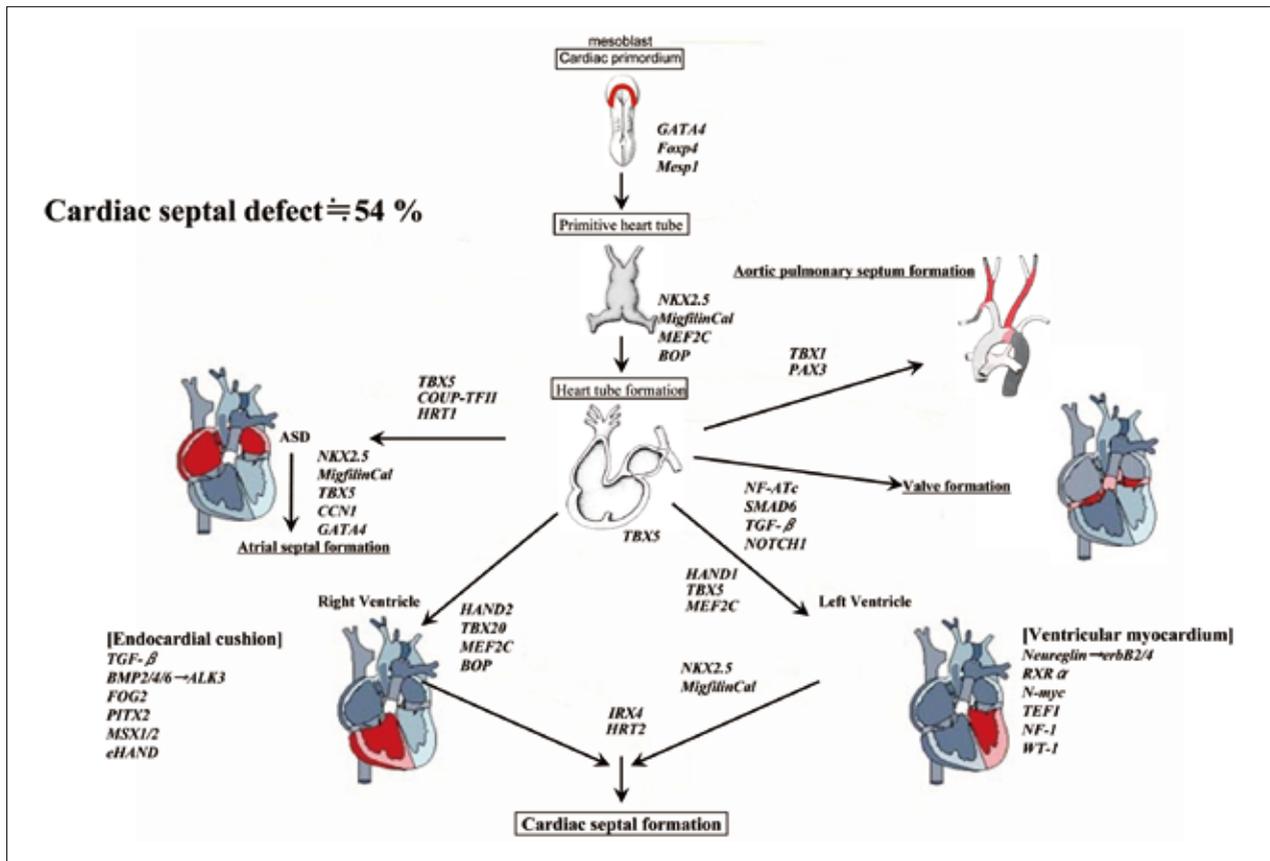


Fig. 2 A genetic blueprint for heart development. This schematic shows particular steps in cardiac morphogenesis, focusing on mesodermal contributions. Cardiac septal defects occurred in 54% of congenital cardiovascular disease patients. (Modified from "Nature 2000; 407: 221-226" by Srivastava D and Olson EN.)

独自の先天性心血管疾患の中で最も頻度が高い VSD 32% (出生約 300 に 1 人) や ASD 10% (出生約 1,000 に 1 人), AVSD/ECD 数% が含まれる<sup>5, 9)</sup>。そのうち、二次口欠損型 ASD は全先天性心血管疾患の約 5.3% を占め、女性に多く、家族性に認めることがあり疾患遺伝子の解析も一番進んでいる<sup>10)</sup>。Table 3 は先天性心血管疾患のうち頻度の高い AVSD, VSD, TOF, ASD, PDA に関する疾患遺伝子で、Table 4 にその他の先天性心血管疾患のうち疾患遺伝子として解析が進んでいる代表的な遺伝子をまとめた。このうち、心中隔欠損の疾患遺伝子として重要な *TBX1*, *TBX5*, *NKX2.5*, *GATA4* について説明する。まず解析されたのが *NKX2.5* で形態形成の制御因子であるホメオボックス遺伝子の一つであり、心臓に発現する転写因子の一つである。*NKX2.5* の変異により、伝導障害を伴った ASD が生ずるが、VSD や TOF などの先天性心血管疾患も *NKX2.5* の変異で生ずることが報告された<sup>11)</sup>。次は心臓に発現する Zinc finger モチーフを有する転写因

子の一つである *GATA4* である。Table 5 に、先天性心血管疾患の欧米人 7 世代 (Table 5, Case 1) と日本人 4 世代 (Table 5, Case 2, 著者らの症例) にわたる 2 大家族に認められた心中隔欠損における *GATA4* の変異を示した。著者らは、これらの変異により DNA 結合親和性と転写活性が低下、または不活性となることを報告した<sup>12)</sup>。また、ASD を伴う Holt-Oram 症候群の疾患遺伝子である T-box 転写因子ファミリーの *TBX5* の変異により *GATA4* との物理的相互作用が失われていることが報告された<sup>13)</sup>。*GATA4* は、*NKX2.5*, *TBX5* と協調して、下流にある ANP などの転写を強力に活性化することにより、ミオシン、アクチン、イオンチャネル、コネクシンなど心筋特異的蛋白群の転写を促進していると考えられている。

22q11.2 欠失症候群の欠失領域中にある *TBX1* は、T-box ドメインという DNA 結合領域をもった転写因子群に属している。Tbx-1 欠損マウスのヘテロ接合体では、20 ~ 50% に大血管奇形が認められ、ホモ接合

Table 3 Disease genes of typical CCVD

	Gene	Phenotype	Chromosome
ASD	<i>GATA4</i> (GATA binding protein 4)	ASD, VSD, PS, AVSD, PDA	8p23.1-p22
	<i>CSX/NKX2.5</i> (cardiac-specific homeobox)	ASD+AV block, TOF	5q35
	<i>TBX5</i> (T-box 5)	Holt-Oram syndrome	12q24.1
AVSD	<i>GATA4</i> (GATA binding protein 4)	ASD, VSD, PS, AVSD, PDA	8p23.1-p22
	<i>CRELD1</i> (cysteine-rich protein with EGF-like domains 1)	AVSD	3p25.3
VSD	<i>GATA4</i> (GATA binding protein 4)	ASD, VSD, PS, AVSD, PDA	8p23.1-p22
	<i>CSX/NKX2.5</i> (cardiac-specific homeobox)	ASD+AV block, TOF	5q35
	<i>TBX5</i> (T-box 5)	Holt-Oram syndrome	12q24.1
TOF	<i>GATA4</i> (GATA binding protein 4)	ASD, VSD, PS, AVSD, PDA	8p23.1-p22
	<i>CSX/NKX2.5</i> (cardiac-specific homeobox)	ASD+AV block, TOF	5q35
PDA	<i>GATA4</i> (GATA binding protein 4)	ASD, VSD, PS, AVSD, PDA	8p23.1-p22
	<i>TFAP2B</i> (transcription factor AP2-beta)	Char syndrome	6p12

CCVD: congenital cardiovascular disease, ASD: atrial septal defect, AVSD: atrioventricular septal defect, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, PDA: patent ductus arteriosus, PS: pulmonary stenosis, AV: atrioventricular

Table 4 Disease genes of other CCVD

Disease	Gene	Disease	Gene
Alagille syndrome	<i>JAG1</i> <i>NOTH2</i>	Familial heterotaxy	<i>ZIC3</i> <i>ACVR2B</i> <i>LEFTY A</i> <i>CFC1</i>
Char syndrome	<i>TFAP2B</i>	Familial ASD	<i>NKX2.5</i> <i>GATA4</i>
CHARGE association	<i>CHD7</i> <i>SEMA3E</i>	Noonan syndrome	<i>PTPN11</i> <i>KRAS</i> <i>SOS1</i> <i>RAF1</i>
PPH	<i>BMPR2</i> <i>ALK1</i> <i>ENG</i> <i>SMAD8</i>	LEOPARD syndrome	<i>PTPN11</i> <i>RAF1</i>
Holt-Oram syndrome	<i>TBX5</i>		
Kartagener syndrome	<i>Dynein</i>		
Marfan syndrome	<i>FBN1</i> <i>TGFBR2</i> <i>TGFBR1</i>		

CCVD: congenital cardiovascular disease, CHARGE: coloboma, heart defects, atresia of the choanae, retardation of growth and development, genital and urinary abnormalities, ear abnormalities and/or hearing loss, PPH: primary pulmonary hypertension, ASD: atrial septal defect, LEOPARD: lentiginosities, electrocardiographic conduction defects, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of the genitals, retarded growth, and deafness

体では100%に心臓流出路異常, 口蓋裂を認めるなどの報告があった. 著者らは本症候群の症状を呈し, 染色体22q11.2欠失領域内に欠失の認められなかった10家系13人において, 3種類の異なる*TBX1*の点変異を報告し<sup>14)</sup>, *TBX1*が本症候群の主要な疾患遺伝子であることを確認した.

### 遺伝子型と表現型

#### 1. 同一家系内で表現型が異なる場合がある

遺伝子型と表現型が必ずしも単純に1対1対応しない場合がある. すなわち, 純粋にMendel遺伝のみで決定される先天性心血管疾患は実は非常に少数であり, ほとんどは胎内における形態形成, 生後の発育, 発達, 加齢における環境要因により, 疾患遺伝子の関与の程度が左右され, 表現型の多様性と深く関わって

いることが明らかとなってきている. したがって, 先天性心血管疾患に関わる遺伝子の情報を早期にとらえ, 遺伝カウンセリングを行うことにより疾患の早期診断, 早期治療, ひいては発症の予防法の開発も可能な疾患も報告され始めており, 今後のさらなる解析と臨床への応用が期待される.

著者らは, 変異を認めた家族性心血管疾患家系の約10%に複数の遺伝子異常を経験した.

例えば, 同じ遺伝子に複数の遺伝子変異が存在した症例としては, 不整脈症状があるが, 失神発作の既往はなかった両親から, 疾患遺伝子*HERG*の異なる変異を1つずつ受け継いで, 2種類の*HERG*変異をもつ子供のみが失神発作を起こした例を経験している. また, 複数の遺伝子変異の存在の症例としては肥大型心筋症の家系で, 両親から2種類の疾患遺伝子,  $\beta$ ミオ

Table 5 Types of CCVD and need for surgical repair in affected family members<sup>11)</sup>

Case 1			Case 2		
	CCVD	Surgery		CCVD	Surgery
I-1	ASD	+	I-1	Dextrocardia	-
II-1	ASD	-	II-1	ASD	+
II-2	?	-	II-2	ASD	-
III-1	ASD	+	II-3	ASD	+
III-2	ASD	+	III-1	ASD	+
III-4	ASD	+	III-2	ASD	+
III-5	ASD, AR, MR	-	III-3	ASD	+
IV-1	ASD	+	IV-1	ASD	+
IV-4	ASD	+			
IV-5	?	-			
IV-7	ASD, VSD, PS	+			
IV-10	ASD, VSD, PS	-			
V-1	ASD, VSD, PDA	-			
V-2	ASD, PS	-			
V-3	ASD, PS	?			
V-5	ASD	+			
V-6	ASD, AVSD, PS	+			
V-7	ASD, PS	+			

CCVD: congenital cardiovascular disease, ASD: atrial septal defect, AR: aortic valve regurgitation, MR: mitral valve regurgitation, VSD: ventricular septal defect, PS: pulmonary stenosis

シン重鎖( $\beta$ -MHC), ミオシン結合蛋白 C(MYBPC3)の遺伝子変異を受け継いだ患者と1種類の遺伝子変異を受け継いだ患者がおり, 突然死や頻拍を起こした例を経験している. また, 環境因子の違いの症例としては, 肥大型心筋症の家族例の中で, 若いころに運動をした人と運動できなかった人の間で, 心肥大の発症年齢の差が認められている.

## 2. 同一遺伝子型でも表現型が異なることがある

### ●母体内での環境の違い(双胎間輸血症候群)

22q11.2欠失症候群の双生児例において, 染色体の欠失領域が同一であるにもかかわらず, 特異顔貌以外のおもな表現型など多様な表現型を示す例(Table 6, Twin1, 供血者)と, 特異顔貌以外の異常を全く伴わない例(Table 6, Twin2, 受血者)が報告されている. この例の場合, 一卵性双生児であり, 胎内環境の違い, つまり, 双胎間輸血症候群の胎児に認められる血液量, 貧血の有無などの違いが胎児の発育に大きく関与していることが示唆されている<sup>15)</sup>.

Table 6 del22q11.2 syndrome (Monozygotic twins)<sup>14)</sup>

Clinical findings	Twin1	Twin2
Cardiac defect	+	-
Abnormal face	+	+
Thymic hypoplasia	-	-
Velo-pharyngeal insufficiency	+	-
Hypocloacemia	-	-
Mental retardation	+	-
Short stature	+	-
Anal atresia	+	-

## 3. Williams 症候群, 22q11.2 欠失症候群では脂質代謝異常, 糖代謝異常が多い

多臓器疾患である 22q11.2 欠失症候群, Williams 症候群各 500 例のうち, 臨床 14 部門との連携で, 検査入院を各 30 名ずつ行った. その結果, 約 70 ~ 80% に糖代謝, 脂質代謝異常があることが判明した(Fig. 3).

## 4. RAF1 遺伝子変異を有する Noonan 症候群患者における低身長治療への成長ホルモン投与の危険性

著者らは癌遺伝子として報告されていた RAF1 遺伝

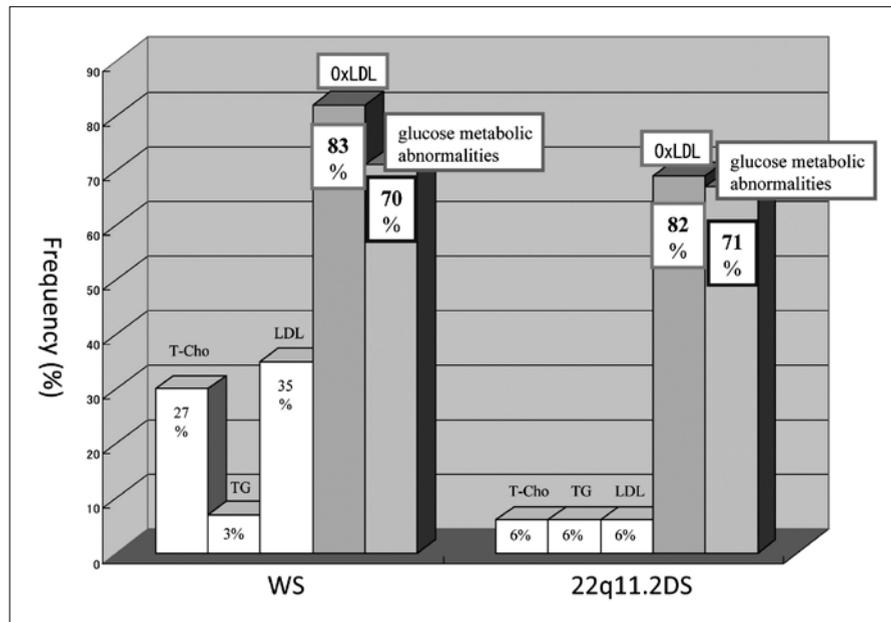


Fig. 3 Metabolic abnormalities in WS and 22q11.2DS.

WS: Williams syndrome, 22q11.2DS: 22q11.2 deletion syndrome, T-cho: total cholesterol, TG: triglyceride, LDL: low-density lipoprotein, OxLDL: oxidized low-density lipoprotein

子が、主症状として脳、骨格、皮膚疾患、30%に心疾患も認められる先天性多臓器疾患である Noonan 症候群の疾患遺伝子であることを報告した<sup>16)</sup>。この *raf1* を、モルフォリノと呼ばれる手法で抑える(ノックダウン)とゼブラフィッシュ胚で野生型に比べて、体形も曲がって小さくなる骨格の違いだけでなく、ほとんどの例で心臓の異常を示し、正常な心筋構造やその機能の発達に *raf1* が必要であることが示された。この *RAF1* は、Noonan 症候群の 27% に認められる肥大型心筋症の発症に密接に関与しており、実際、*RAF1* 変異を有する Noonan 症候群患者で、低身長治療への成長ホルモン投与により肥大型心筋症が悪化した例もある<sup>16)</sup>。したがって、Noonan 症候群における低身長治療への成長ホルモン投与の際、この遺伝子変異の有無の検討が重要と思われる。

#### 5. 特発性肺動脈性肺高血圧症の疾患遺伝子は、さまざまな疾患と関係している

特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)は進行性の経過をたどり予後不良で、少なくとも6%が家族性で疾患遺伝子としては *BMPR2*, *ALK1* (TGF- $\beta$  スーパーファミリー)が報告されている<sup>17, 18)</sup>。今までに TGF- $\beta$ /BMP シグナル伝達にかかわる遺伝子の異常がさまざまな疾患に関与していることがわかってきている。例えば、*BMPR2*, *ALK1* は PAH, Endoglin, *ALK1* は遺伝性出血

性毛細血管拡張症[(hereditary hemorrhagic telangiectasis : HHT), (Rendu-Osler-Weber syndrome)], *BMPR1A*, *SMAD4* は若年性ポリポシス, *BMPR1B* は短指症, *ALK2* は進行性骨化性線維異形成症, *ALK5* は Marfan 症候群などである。したがって、TGF- $\beta$ /BMP シグナル伝達にかかわる遺伝子の機能を明らかにすることは PAH だけでなく他の疾患の発症機序を解明する手がかりや、治療方法開発の手がかりとなることが期待される。現在、報告されている疾患遺伝子としては、今までに細胞膜にある TGF- $\beta$  スーパーファミリー (*BMPR2*, *ALK1*) が報告されていたが、今回著者らは細胞内の遺伝子 *SMAD8* を疾患遺伝子として同定した (Fig. 4)<sup>19)</sup>。

#### カウンセリング

疾患の対応とともに患者を取り巻く精神面や生活面での環境の整備・改善などの包括的な経過観察が患者本人の自立や後天的に発症し得るさまざまな表現型の回避に必要である。

遺伝病や先天異常をもつ患者・障害児者への対応の基本姿勢に関しては以下を参照されたい。

(1) 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン(2006) : [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006\\_nakazawa\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_nakazawa_h.pdf)

(2) 遺伝医学関連学会：遺伝学的検査に関するガイ

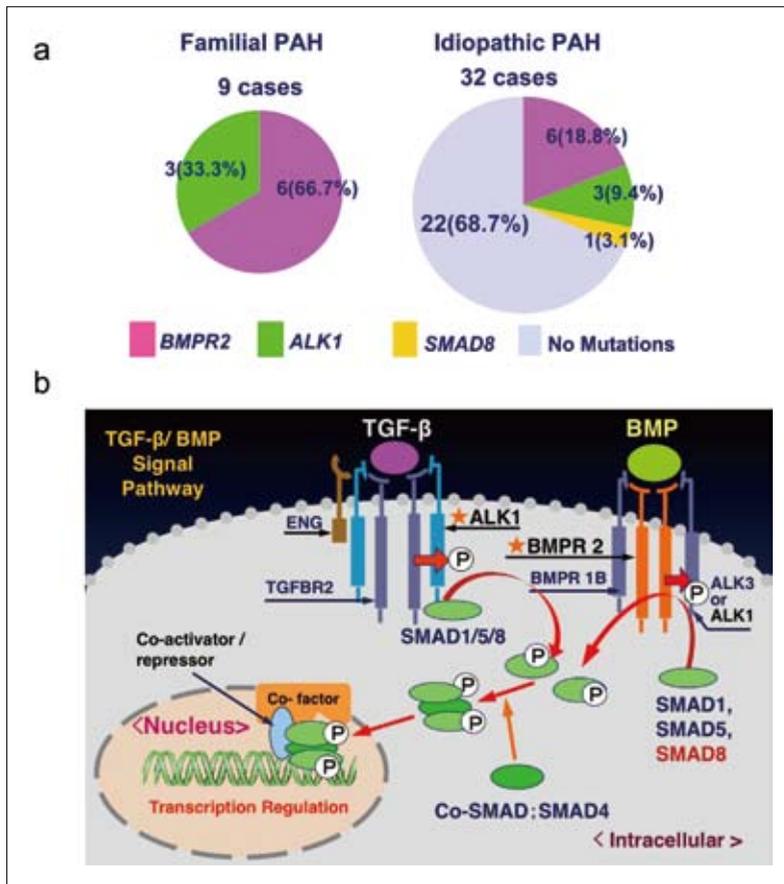


Fig. 4 Disease genes of PAH.  
 a: All familial PAH cases had mutations in *BMPR2* gene or *ALK1* gene in our studies. Thirty-one percent of idiopathic PAH cases had mutations in *BMPR2* gene, *ALK1* gene, or *SMAD8* gene in our studies.  
 b: TGF-β/BMP signaling pathway. The disease genes of PAH were *BMPR2*, *ALK1*, *SMAD8*,<sup>19)</sup> and involved the TGF-β/BMP signaling pathway. PAH: pulmonary arterial hypertension, *BMPR2*: bone morphogenic protein receptor type II, *ALK1*: activin receptor-like kinase 1, *BMP*: bone morphogenic protein, TGF-β: transforming growth factor beta, *ENG*: endoglin, *BMPR1B*: bone morphogenic protein receptor type IB, *ALK3*: bone morphogenic protein receptor type IA, *TGFBR2*: transforming growth factor beta receptor II

ドライン (2003) : <http://www.congre.co.jp/gene/guideline.html>

(3) WHO/HGN/ETH : 遺伝医学における倫理的諸問題の再検討 (2001), 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際ガイドライン (1998) : <http://www.congre.co.jp/gene/guideline.html>

(4) UNESCO (国際連合教育科学文化機構) 「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」 (2003) : [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu1/shiryu/001/04010701.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu1/shiryu/001/04010701.htm)

(5) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省 (3省指針) の見直し 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」 (2004.12.28 告示) : [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/seimei/main.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm)

(6) 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」 : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/12/s1224-11.html>

(7) 「経済産業分野のうち個人情報保護ガイドライン」 (2004.12.28) : <http://www.meti.go.jp/press/20041217010/041217iden.pdf>

(8) 検査受託に関連するガイドライン : 日本衛生検

査所協会 「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」 (2001) : <http://www.jrcla.or.jp/news.html>

遺伝学的検査の実施にあたっては、遺伝カウンセリングとインフォームド・コンセントの取得は必須である。また対象者に対しては、遺伝学的検査の持つ特性として、(1) 不変性 (検査結果は一生変わらない), (2) 共有性・遺伝性 (個人の情報であると同時に血縁者で共有している), (3) 予言性 (将来発症する遺伝疾患を予測できる), (4) 危害性 (社会的なリスク, 例えば保険, 雇用などでの患者, その家族が不利益をこうむる可能性がある), を説明し, 医療側は遺伝情報の管理など, これらの問題に具体的にどう対応するかを伝えるべきである。

得られた遺伝学的情報は、サンプル採取時の状況により、また検査内容により、個々の対象者には開示可能な場合もあるし、また開示されない (不可能な) 場合もある。このことは事前説明, インフォームド・コンセントの中で明示するべきである。しかし現実的には、被験者である患者ないしその家族に対して有用性が確立されている遺伝学的検査と、有用性は確立して

いないがその可能性が高いとされる遺伝学的検査, その両者間の区別がつけにくい場合がある. 厳密には, 後者はさらなる情報の蓄積によって遺伝学的事実を確立させるための研究ではあるが, 場合によっては, この検査により患者やその家族の利益になる情報を得る可能性も想定される. その場合は, 基本姿勢に明示した“患者の不利益を最小限にとどめ, 患者の利益を最大限に尊重する”とする対応から, 被験者への検査結果の開示が望ましいと判断されるかもしれない. ただしこの判断は検査後ではなく, できるだけ検査前に検討し, インフォームド・コンセントの中であらかじめ提示すべきである. また, 「知らないでいる権利」についても言及しなければならない.

### おわりに

先天性心血管疾患のうちの約半数以上を占める心中隔欠損の成因解明を急ぐことが成因不明の多因子遺伝のなぞを解き明かす近道と考え, そのためのアプローチとして心中隔欠損を中心にその疫学調査と遺伝子解析の結果について述べた. さらに, 今後, おのおのの遺伝子の欠失と環境要因との関係を検討することで新たな表現型の検出と病態の解明を行うことは, 多因子遺伝のより深い理解へとつながり, 発症前診断や症状の軽減, 予後の判定に極めて重要であり, 今後とも進める必要がある. 稿を終るに当たり, 著者らの研究を支えていただいた日本小児循環器学会遺伝子疫学委員会, 約 200 の大学, 病院, 医院, 東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュートの諸先生方に深謝いたします.

本論文の要旨は, 第 44 回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008 年 7 月, 福島県郡山市)のシンポジウムにおいて発表した.

### 【参考文献】

- 1) 日本小児循環器学会疫学委員会: 松岡瑠美子, 森 克彦, 安藤正彦: 先天性心血管疾患の疫学調査—1990 年 4 月～1999 年 7 月, 2,654 家系の報告—. 日小循誌 2003; 19: 606–621
- 2) 安藤正彦: 新生児期の心疾患の疫学. 周産期医学 1978; 8: 991–999
- 3) 中澤 誠, 瀬口正史, 高尾篤良: わが国における新生児心疾患の発生機序(厚生省心身障害研究, 心疾患研究班研究報告より). 日見誌 1986; 90: 2578–2587
- 4) Hoffman JJ, Christianson R: Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. Am J Cardiol 1978; 42: 641–647
- 5) Nora JJ, Nihill MR, Vergo TA: Etiology of congenital heart disease, in Jaffe OC (ed): Proceedings of the 1968 international symposium: Cardiac development with special reference to congenital heart disease. Dayton, Ohio, USA, University of Dayton Pres, 1970, pp10510
- 6) 日本小児循環器学会心血管疾患の遺伝子疫学委員会: 松岡瑠美子, 南沢 享, 秋元 馨, ほか: 家族内発症心血管疾患(心室中隔欠損, 心房中隔欠損, ファロー四徴, 動脈管開存)に関する疫学調査報告—1999 年 8 月～2002 年 7 月—. 日小循誌 2003; 19: 622–628
- 7) 厚生統計協会編: 国民衛生の動向, 2007
- 8) Cardiovascular Disease Epidemiology Committee of Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery: Strong association between single-gene etiology and the intrauterine environment. Proceedings of the 2nd IREIIMS Open Symposium. Tokyo Women's Medical University. Tokyo Japan, December 3-5, 2006. 43: 151–154
- 9) Hoffman JJ, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1890–1900
- 10) Matsuoka R: GATA4 mutation and congenital cardiovascular diseases: importance of phenotype and genetic background clarification. J Mol Cell Cardiol 2007; 43: 667–669
- 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, Kathiriyia IS, Barnes R, et al: GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. Nature 2003; 424: 443–447
- 13) Basson CT, Huang T, Lin RC, et al: Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt Oram syndrome mutations. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 2919–2924
- 14) Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. Lancet 2003; 362: 1366–1373
- 15) Yamagishi H, Ishii C, Kojima Y, et al: Phenotypic discordance in monozygotic twins with 22q11.2 deletion. Am J Med Genet 1998; 78: 319–321
- 16) Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al: Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. Nat Genet 2007; 39: 1013–1017
- 17) Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al: Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF- $\beta$  receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium Nat Genet 2000; 26: 81–84
- 18) Fujiwara M, Yagi H, Matsuoka R, et al: Implications of mutations of activin receptor-like kinase 1 gene (*ALK1*) in addition to bone morphogenetic protein receptor II gene (*BMPR2*) in children with pulmonary arterial hypertension. Circ J 2008; 72: 127–133
- 19) Shintani M, Yagi H, Nakayama T, et al: A new nonsense mutation of *SMAD8* associated with pulmonary arterial hypertension. J Med Genet 2009; 46: 331–337