

遺伝性心血管疾患：現状と展望

Current Perspectives of Genetic Cardiovascular Disease

山岸 正和* 林 研至 今野 哲雄 川尻 剛照 井野 秀一 藤野 陽

Masakazu YAMAGISHI, MD, FJCC*, Kenshi HAYASHI, MD, Tetsuo KONNO, MD, Masaaki KAWASHIRI, MD, Hidekazu INO, MD, FJCC, Noboru FUJINO, MD

金沢大学医薬保健研究域医学系・臓器機能制御学循環器内科

要約

心臓・血管疾患の発症，増悪においては，生活習慣を基盤とする環境因子に加えて，遺伝的要因が重要な役割を果たしていると考えられる症例にもしばしば遭遇する。かかる遺伝的要因を考察する際，単一遺伝子変異により発症する疾患を対象とすれば，問題解決の新しい糸口となることが期待される。この課題については，心筋症，不整脈，高脂血症の分野での基礎・臨床研究がここ数年飛躍的な進歩をとげた。肥大型心筋症においては，従来から指摘されている心筋サルコメア遺伝子変異の詳細に加えて，修飾因子としてのレニンアンジオテンシン系の病態への関与が明らかにされた。遺伝性突然死症候群として一括されるQT延長症候群や，Brugada症候群においても主としてイオンチャネルの遺伝子変異やこれに伴う機能解析が進み，診断，治療指針，予後の判定に貢献してきた。家族性高コレステロール血症に代表されるコレステロール代謝に関する遺伝子変異は，機能解析と共に，最も先進的な分野である。中でも常染色体劣性遺伝形式をとる病型や，従来十分明らかでなかった新規遺伝子が相次いで発見されたのも特記すべきことであろう。心臓・血管疾患の分野では，心筋，血管の再生医学・医療が一つの大きなテーマとして取り上げられてはいるが，基盤となる疾患における病因遺伝子と臨床病態連関の解明を進めば，新たな視座からの治療法探索や，診断・予防法の開発が進むことが期待されよう。

<Keywords> 心不全
肥大型心筋症
不整脈

家族性高コレステロール血症
遺伝子変異

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 105-114

はじめに

心臓・血管疾患の発症，増悪においては，例えば心筋肥大，動脈硬化進展の背景として，生活習慣を基盤とする環境因子が重要な役割を果たす。しかしながら，個々の発症状況を考察すると，遺伝的要因の重要性を再認識せざるを得ない症例にもしばしば遭遇する。かかる遺伝的要因を考察する際，単一遺伝子変異により発症する疾患を対象とすれば，新しい問題解決法の糸口となることが期待される。

著者らは，心臓・血管疾患の包括的研究，教育，診療を目指し，心不全，不整脈，動脈硬化の3つの柱を軸とした研究を展開してきた。中でも，特発性心筋症やQT延長症候群をはじめとする心筋・不整脈疾患，家族性高コレステロール血症や結合組織異常の結果として生ずる血管疾患におい

て，飛躍的に進歩しつつある分子生物学的・分子遺伝学的手法を用いて，病因や病態進行メカニズムの解明を積極的に進めつつある。本稿では，心筋症，遺伝性突然死症候群，家族性高コレステロール血症，遺伝性血管疾患について，遺伝子解析や病態解明研究の現状と展望について自験例を交えながら概説する。

心筋症と心不全

肥大型心筋症は特発性心筋症の一つであり，組織学的特徴として，心筋細胞の肥大，錯綜配列，心筋間質組織の線維化，心筋内中小動脈における中膜肥厚が挙げられる。肥大型心筋症の臨床像は多岐に渡るため，心機能障害の程度や合併する不整脈の有無などにより，重症心不全により心移植が必要な症例から一生を無症状で経過する症例まで多彩である^{1,2)}。

肥大型心筋症の頻度は一般人口の500人に1人と報告されており，本症は最も頻度の高い遺伝性心疾患の一つであ

* 金沢大学医薬保健研究域医学系・臓器機能制御学循環器内科
920-8641 金沢市宝町13-1
E-mail: myamagi@med.kanazawa-u.ac.jp
2010年12月27日受付，2011年1月6日改訂，2011年1月6日受理

表1 肥大型心筋症の原因遺伝子.

分類	遺伝子名	遺伝子シンボル	
Sarcomere	Thick filament	beta-Myosin heavy chain	<i>MYH7</i>
		Myosin-binding protein C	<i>MYBPC3</i>
		Regulatory myosin light chain	<i>MYL2</i>
		Essential myosin light chain	<i>MYL3</i>
		Titin	<i>TTN</i>
Thin filament	Troponin T		<i>TNNT2</i>
	Troponin I		<i>TNNI3</i>
	alpha-Tropomyosin		<i>TPM1</i>
	Actin		<i>ACTC1</i>
Z-disc	Muscle LIM protein		<i>CSRP3</i>
	Telethonin		<i>TCAP</i>
	Myozenin 2		<i>MYOZ2</i>
Intercalated disc	Vinculin		<i>VCL</i>

(文献3より改変して掲載)

る。肥大型心筋症の成因は長らく不明であったが、常染色体優性遺伝の形式をとる家族発症例が半数以上あることが以前から知られていた。1990年に、心筋サルコメア構成蛋白の一つである心筋ベータミオシン重鎖遺伝子変異が肥大型心筋症の原因であることが同定されて以降、これまでに少なくとも9個のサルコメア遺伝子と4個のZ帯/サルコメア関連遺伝子が原因遺伝子として報告されている(表1)³⁾。網羅的遺伝子解析を行った報告によると、約60%の肥大型心筋症においてサルコメア遺伝子変異が同定されるが、Z帯/サルコメア関連遺伝子では約15%においてのみ認められる^{1, 3)}。約25%の肥大型心筋症においては遺伝子変異が同定されないため、未知の遺伝子変異が原因となっている可能性がある。新しい原因遺伝子の同定は肥大型心筋症の発症機序解明にもつながるため、現在も候補遺伝子アプローチやリンケージ解析による原因遺伝子の探索が各研究機関にて進行中である。

肥大型心筋症の原因遺伝子変異の大半は個々の患者とその家族に特異的な変異であるため、血縁関係のない肥大型心筋症においては原則として異なった遺伝子変異が原因となる。したがって、原因遺伝子変異を同定するためには個々

の症例において全ての原因遺伝子をスクリーニングする必要があるが、コストや時間の制約から現実的ではない。特に、タイチン遺伝子はエクソン数が300以上に及ぶ巨大遺伝子であるため、従来の直接塩基決定法では全てのエクソンにおいて変異をスクリーニングすることが困難であった。近年、高効率に遺伝子変異を同定することが可能なハイスループット直接塩基決定法が開発され、既知の原因遺伝子における変異の有無を高効率にスクリーニング出来るようになった⁴⁾。この遺伝子解析技術は未知の原因遺伝子を同定する際の候補遺伝子アプローチにも応用可能であるため、肥大型心筋症の遺伝子診断および新規発症機序の解明に大きな進歩をもたらすことが期待される。

肥大型心筋症の遺伝子変異型と臨床表現型の関係については、この20年間で多数の報告がなされた。例を挙げると、トロポニンT遺伝子変異保因者では青年期から肥大型心筋症を発症する例が多いのに対して、ミオシン結合蛋白C遺伝子変異保因者では中年期以降の発症例が多いとされる³⁾。このように、原因遺伝子によって臨床表現型にある一定の傾向が見られることはあるが、同一家系内で同一の遺伝子変異を有する保因者間で臨床表現型が大きく異なることが多

いのも事実である。なお、臨床表現型を修飾する因子として、正常者においても一定頻度で認められる遺伝子多型が関与する可能性があり、レニン・アンジオテンシン系の遺伝子を中心に候補遺伝子が報告されている⁵⁾。心不全発症の要因を探る上での手がかりとなることが期待されよう。

一部の変異は肥大型心筋症における心臓突然死や心不全発症と関連することが報告されているが、大半の変異については遺伝子変異型と臨床表現型に関してのデータが十分に蓄積されていないため、遺伝子診断のみに基づいた治療方針の決定は実際の臨床では行われぬ。著者は、心筋サルコメア遺伝子変異を示す多数例の解析から、かかる群ではたとえ心筋肥厚を伴わなくても、心電図ST-Tの異常などを認める場合には、致死的不整脈が発生する可能性が高いことを示してきた⁶⁾。すなわち、肥大型心筋症において遺伝子診断を行う一つの意義としては、未発症変異保因者の早期同定が挙げられよう⁷⁻⁸⁾。臨床所見のみでは、肥大型心筋症の家系内において変異非保因者と未発症変異保因者を見分けることは困難であるが、遺伝子診断をすることで両者を確実に区別することが可能である。変異非保因者であれば将来的に肥大型心筋症を発症する可能性は通常ないが、未発症変異保因者は自覚症状の有無に関わらず定期的に心エコー等を含めたフォローアップを行う必要がある。現在、肥大型心筋症の発症予防を目的として、未発症変異保因者を対象とした臨床試験が米国において計画され進行中である³⁾。

肥大型心筋症における遺伝子診断は、①疾患の確定診断、②一部の變異では保因者のリスク評価、③未発症保因者の早期診断、において有用であると考えられる。動物モデルを用いた基礎研究の発展により、変異から肥大型心筋症の発症に至るメカニズムが一部解明されつつある^{1, 3, 9-10)}。これに対する薬物介入の成績も示されたが¹¹⁾、肥大型心筋症という特定の疾患のみならず、心肥大から心不全発症、進展予防に向けてのトランスレーショナル・リサーチへの更なる応用が期待されよう。

遺伝性突然死症候群

本症候群は、比較的若年者に発生することから、社会問題として盛んに取り上げられるようになった。

1. QT延長症候群 (LQTS)

LQTSは体表面心電図でQT時間の延長を認め、多形性

心室頻拍 (torsades de pointes: TdP) や心室細動の発生により失神や突然死を来す症候群である¹²⁾。LQTSは家族性に発症する先天性LQTS (cLQTS) と、電解質代謝異常、徐脈、薬物などの誘因を契機に発症する後天性LQTS (aLQTS) に分類される。現在、cLQTSの50%-75%に遺伝子変異が認められると報告されるが¹³⁻¹⁴⁾、興味あることに一部のaLQTS患者においても遺伝子変異が同定され、誘因との関連が注目されつつある。

これまで、cLQTSに関わる遺伝子は13種類報告され、数多くの遺伝子変異が見い出されている¹⁵⁻¹⁷⁾。その中でLQT1, LQT2, LQT3の発生頻度が高く、それ以外の遺伝子変異およびJervell-Lange-Nielsen症候群はその発生頻度は稀である(表2)。KCNQ1, KCNE1, およびAKAP-9は遅延整流K⁺電流の遅い成分 (I_{Ks}) の構成に関与しLQT1, LQT5, LQT11の責任遺伝子であり、KCNH2およびKCNE2は遅延整流K⁺電流の速い成分 (I_{Kr}) の構成に関与しLQT2, LQT6の責任遺伝子であり、KCNJ2は内向き整流電流 (I_{K1}) の構成に関与しLQT7の責任遺伝子である。また、SCN5A, SCN4B, CAV3およびSTNA1は心筋Na⁺チャネルと関与しLQT3, LQT10, LQT9, LQT12の責任遺伝子である。CACNICは電位依存性心筋型L型Ca²⁺チャネルのαサブユニット (Ca_v1.2) をコードし、LQT8の責任遺伝子である。最近、G蛋白質制御内向き整流K⁺チャネルを構成するKir 3.4サブユニットをコードするKCNJ5の遺伝子変異はLQTSを引き起こすことが報告され、新しい責任遺伝子と考えられる¹⁶⁾。

cLQTSの中で最も発生頻度が高いLQT1, LQT2, LQT3の患者の臨床病態は互いに異なっているため、遺伝子型に基づいた生活指導・治療が行われている^{13,15)}。LQT1では、情動ストレスもしくは運動がきっかけとなり失神発作や突然死を起し、ダイビングや水泳はLQT1に特徴的なトリガーである。QT延長は運動中、運動後、あるいはエピネフリン負荷後に特に顕著となる。LQT1は交感神経亢進状態に対し感受性が高いため、他のLQTよりβ遮断薬の有効性が高い。LQT2では、失神発作や突然死は情動ストレスや安静時に起こることが多く、目覚まし時計などによって生じる突然の音刺激がトリガーとなることが多い。治療としては、β遮断薬、K製剤などが用いられる。LQT3では、失神発作や突然死は主に安静時や睡眠中に生じることが多い。治療としては、メキシレチンやフレカイニドのようなNaチャ

表 2 遺伝性突然死症候群とその責任遺伝子.

	Gene	Chromosome	Ion channel
QT 延長症候群			
Romano-Ward 症候群			
LQT1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	I_{Ks}
LQT2	<i>KCNH2</i>	7q35-q36	I_{Kr}
LQT3	<i>SCN5A</i>	3p21-p24	I_{Na}
LQT4	<i>ANK2</i>	4q25-q27	I_{Na-Ca} , I_{Na-K} , I_{Na}
LQT5	<i>KCNE1</i>	21q22.1	I_{Ks}
LQT6	<i>KCNE2</i>	21q22.1	I_{Kv}
LQT7	<i>KCNJ2</i>	17q23.1-q24.2	I_{K1}
LQT8	<i>CACNA1C</i>	12p13.3	I_{CaL}
LQT9	<i>CAV3</i>	3p25	I_{Na}
LQT10	<i>SCN4B</i>	11q23	I_{Na}
LQT11	<i>AKAP9</i>	7q21-q22	I_{Ks}
LQT12	<i>SNTA1</i>	20q11.2	I_{Na}
LQT13	<i>KCNJ5</i>	11q24	I_{KACH}
Jervell and Lange-Nielsen 症候群			
JLN1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	I_{Ks}
JLN2	<i>KCNE1</i>	21q22.1	I_{Ks}
QT 短縮症候群			
SQT1	<i>KCNH2</i>	7q35-q36	I_{Kr}
SQT2	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	I_{Ks}
SQT3	<i>KCNJ2</i>	17q23.1-q24.2	I_{K1}
SQT4	<i>CACNA1C</i>	12p13.3	I_{CaL}
SQT5	<i>CACNB2</i>	10p12.33	I_{CaL}
Brugada 症候群			
BrS1	<i>SCN5A</i>	3p21-p24	I_{Na}
BrS2	<i>CACNA1C</i>	12p13.3	I_{CaL}
BrS3	<i>CACNB2</i>	10p12.33	I_{CaL}
BrS4	<i>GPD1-L</i>	3p21	I_{Na}
BrS5	<i>SCN1B</i>	19q13.1	I_{Na}
BrS6	<i>KCNE3</i>	11q13-q14	I_{to}
カテコラミン誘発性多形性心室頻拍			
CPVT1	<i>RYR2</i>	1q42.1	SR-Ca
CPVT2	<i>CaSQ2</i>	1p13.3	SR-Ca
CPVT3	<i>KCNJ2</i>	17q23.1-q24.2	I_{K1}

ネル遮断薬がQTc時間を短縮させる可能性がある。

cLQTSの中には、浸透率が低い家系が多く存在し¹⁸⁾、また、LQTS遺伝子変異を有する患者の約30%はQT間隔が正常であると報告されている¹⁹⁾。これまでの電気生理学的

検討より、LQTS遺伝子変異の機能異常の程度は様々と考えられており、機能異常が軽微であれば通常は代償機構により不顕性化する可能性があるが、薬剤の投与などによりQT延長が顕性化し、TdPが発生する。これまでに*KCNQ1*、

KCNH2, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*の遺伝子変異による潜在性cLQTSがaLQTSとして発症したと報告されている²⁰⁻²³。最近、発現実験などで*KCR1*という蛋白が抗不整脈薬の薬剤感受性を調節しており²⁴⁻²⁵、また、*KCR1*の遺伝子多型が薬剤誘発性のTdPの発生に対して防衛的に働いている可能性があるとして報告された²⁶。さらに著者らは、aLQTSに対して遺伝子解析を行い、*KCR1*の新しい遺伝子変異を見だし、本変異により抗不整脈薬の薬剤感受性の調節機構が破綻していることを見出した²⁷。各種薬剤の催不整脈効果を新たな切り口から解明しえることが期待されよう。

2. QT短縮症候群

QT短縮症候群は、著明なQT短縮を認め、心房細動や心室細動を生じうる遺伝性不整脈疾患である^{28,29}。SQTSの中には、早ければ生後1年以内に症状を呈する症例もあり、乳幼児突然死症候群の原因の一つであると考えられている。SQTSの原因遺伝子としてこれまでに5種類のイオンチャネル遺伝子が報告されている³⁰ (表2)。SQT1-3の責任遺伝子である*KCNH2*, *KCNQ1*, および*KCNJ2*の遺伝子変異によりK⁺チャネルの機能亢進が生じ、また、SQT4-5の責任遺伝子である*CACNA1C*, および*CACNB2b*の遺伝子変異によりCa²⁺チャネルの機能減弱が生じ、QTc短縮が生じると考えられている³⁰。

3. Brugada症候群

Brugada症候群 (BrS) は心電図上、右脚ブロック、右側胸部誘導のST上昇を呈し、心室細動による失神や突然死を生じる遺伝性不整脈疾患である³¹。その心電図異常はNaチャネル遮断薬や、副交感神経刺激や発熱などを含む環境の影響により動的に変化する。これまでに6種類の遺伝子がBrSの原因遺伝子として報告されている¹⁵ (表2)。*SCN5A*はBrS1の責任遺伝子であり、臨床的にBrSと診断された症例の18%-30%に認められると報告されている。また、L型Caチャネルの $\alpha 1$ および $\beta 2b$ サブユニットをコードする*CACNA1C*および*CACNB2*、心筋Na⁺チャネルと関与する*GPDI-L*および*SCN1B*、一過性外向きK⁺電流I_{to}を担うKv4.3チャネルと関与する*KCNE3*の遺伝子変異もBrSを引き起こすとされ、それぞれBrS 2-6の責任遺伝子と考えられている。

4. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍は、LQTSと同様に運動誘発性の失神と突然死を来す遺伝性不整脈疾患であるが、安静時心電図ではQT延長は認められず、正常所見を示すことが多い。これまでに3種類の遺伝子が報告されており、心臓リアノジン受容体遺伝子である*RyR2*³²、心臓calsequestrin遺伝子である*CASQ2*³³、内向き整流電流(I_{K1})をコードする*KCNJ2*³⁴はCPVT 1-3の責任遺伝子と考えられている (表2)。

5. 遺伝性突然死症候群の遺伝子解析の意義

Baiらは、LQTS, BrS, およびCPVT患者に対して遺伝子解析を行い、その検出率および遺伝子変異を同定するために要する検査費用を算出した³⁵。QTc \geq 470 msを呈したLQTS 304症例中195症例 (64%)に遺伝子変異 (LQT1-3, 5, および6のいずれか) が認められ、1つの遺伝子変異を検出するのに要した検査費用はUS \$8,418であった。Type 1 Brugada心電図を呈したBrS 405症例中51症例 (13%)に*SCN5A* 遺伝子変異が認められ、1つの遺伝子変異を検出するのにUS \$21,441を必要とした。なお、AVブロックを合併したType 1 Brugada心電図117症例では27症例 (23%)に遺伝子変異が認められ、その検査費用はUS \$11,700であった。運動もしくは感情ストレスなどによりbidirectionalあるいはpolymorphic VTを呈したCPVT 81症例中、50症例 (62%)に*Ryr2* 遺伝子変異が認められ、1つの遺伝子変異を検出するのに要した検査費用はUS \$5,263であった。以上より、臨床的に最終診断されたLQTSおよびCPVTについては費用の面から考えても遺伝子解析を行う意義があるとし、BrSについては、AVブロックを合併したType 1心電図症例に対する遺伝子解析は意義があるとしている。最近、LQTS症例から採取した皮膚線維芽細胞から作成したiPS細胞を用いて、心筋細胞を誘導したところ、症例にみられる遺伝子変異に基づくチャネル異常の発現がみられたという³⁶。かかる、手法を用いれば、単に遺伝子変異のみならず、臨床的な機能解析をも効率的になしえる手法として期待される。いずれにしても、発症後の処置に要する費用や、社会復帰までの期間などを勘案しても、ハイリクス症例における遺伝子検索の意義は容易に推定できよう。

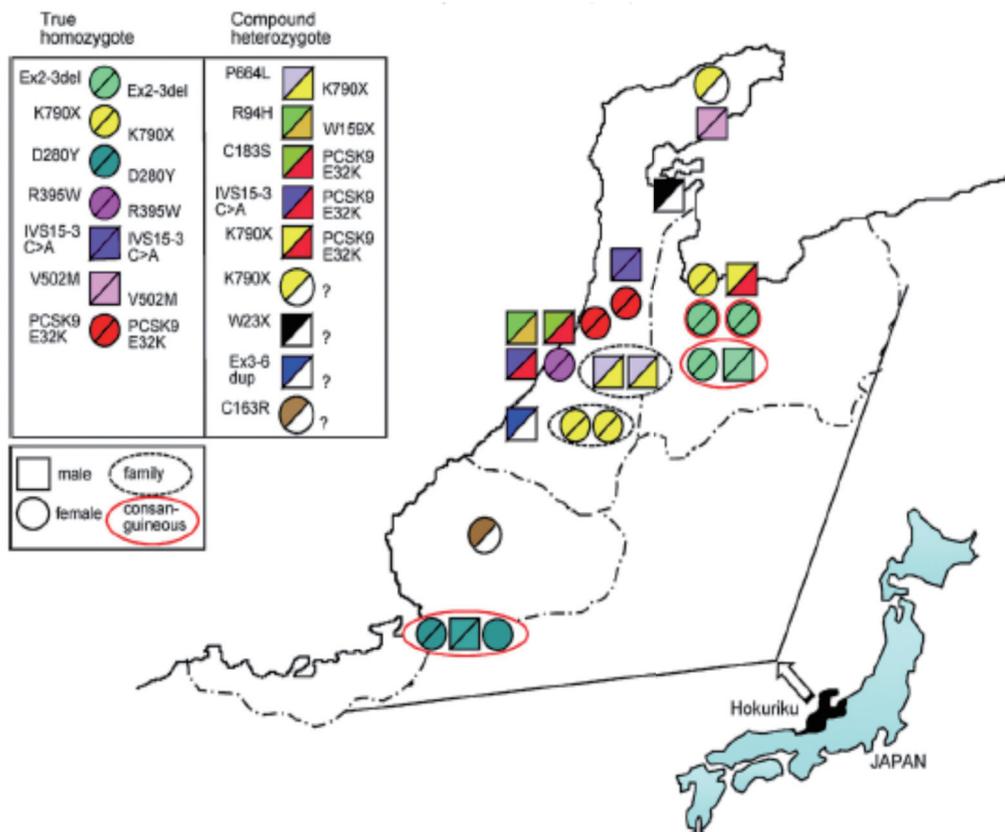


図1 北陸地方におけるホモ接合体家族性高コレステロール血症の分布. (文献 44 より引用)

北陸地方でこれまで 25 例のホモ接合体性家族性高コレステロール血症が確認された。従来、100 万人に一人と考えられていた本症であるが、遺伝子診断によりそれを上回る 171,167 人に一人の頻度であることが明らかとなった。

動脈硬化発症・進展と家族性高コレステロール血症

動脈硬化症の進展は、狭心症や心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症などを発症し、これらにおける虚血性障害の原因となるため、臨床的に重要である。Framingham 研究³⁷⁾などの疫学研究により、危険因子の概念が明らかとされ、高脂血症、高血圧、糖尿病（耐糖能障害）、喫煙などの集積が動脈硬化発症と関連することが示された。中でも、粥状動脈硬化巣にコレステロールの蓄積をもたらす低比重リポ蛋白（Low-density lipoprotein: LDL）コレステロールは最大の危険因子である。

家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia: FH）ホモ接合体は著明な高 LDL コレステロール血症の結果、早発性冠動脈硬化症を来すことから、LDL コレステロールと粥状動脈硬化を関連づけるモデル疾患と言える。その原因遺伝子は、細胞内へのコレステロール取り込みに関連

する LDL 受容体遺伝子であり、LDL 受容体を完全に欠損した FH ホモ接合体はスタチンなどの薬物治療抵抗性である。LDL 受容体のリガンドであるアポ蛋白 B の遺伝子変異も FH の原因として知られているが、本邦では見出されていない³⁸⁾。FH ホモ接合体類似の病態を呈する常染色体劣性高コレステロール血症は世界約 70 例と極めて稀な疾患であるが、第一例目は本邦から報告され³⁹⁾、次いで我々も本邦 2 家系目を報告している⁴⁰⁾。原因遺伝子は、LDL 受容体を細胞内から裏打ちするアダプター蛋白 LDLRAP1 (Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1) であるが、その欠損症であっても超低比重リポ蛋白 (Very-low-density lipoprotein: VLDL) の細胞内取り込みは障害されないことから、比較的軽症の臨床像を呈し、スタチンなど薬物療法にも一部奏功する⁴¹⁾。近年、LDL 受容体の細胞内分解に関係するとされる Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) が

新たなFHの原因遺伝子として見出された⁴²⁾。著者らが見出したPCSK9遺伝子E32K変異は、本邦一般人1.71%に見出され、そのLDLコレステロール値はLDL受容体遺伝子変異を有するFHと正常人の中間に分布し、比較的軽症な臨床像を呈する⁴³⁾。日常臨床で遭遇する高コレステロール症例にも比較的広く分布していることが予想される。

FHの診断に積極的に遺伝子解析を導入することにより、薬物療法への反応性を認めることなどからヘテロ接合体FHと診断されていた症例の中に、LDL受容体遺伝子変異とPCSK9遺伝子変異あるいはLDLRAP1遺伝子変異のダブルヘテロ接合体（ホモ接合体）が存在することも明らかとなった。FHの診断に遺伝子解析は本質的であり、解析の結果、従来の予測を遥かに上回る頻度で遺伝子変異の存在が確認されつつある⁴⁴⁾（**図1**）。正確な診断と適切な時期からの薬物療法開始のためには本診断を積極的に導入するべきであろう。

遺伝性血管疾患

遺伝性血管疾患としては、大動脈疾患におけるマルファン症候群（Marfan syndrome: MFS）が代表的な疾患としてあげられる。MFSは結合組織に異常をきたして骨格異常、眼異常、心血管異常を示す常染色体優性遺伝性疾患であり、心血管異常として大動脈弁輪拡張症（annulo-aortic ectasia: AAE）が認められることが多い。AAEでは、大動脈弁輪、バルサルバ洞からsinotubular junction (STJ) を経て近位上行大動脈までの拡張が認められる。MFSの原因遺伝子座は、当初第15番染色体上のq15-q21.3にマップされた⁴⁵⁻⁴⁶⁾。その後、fibrillin-1 (FBN1) 遺伝子が原因遺伝子として同定された⁴⁷⁾。本邦において大動脈疾患を有する若年成人に遺伝子解析を施行した結果、典型的なMFSの病態を呈する症例では90%以上にFBN1遺伝子変異が認められたとの報告がある⁴⁸⁾。次に、transforming growth factor (TGF) β 受容体1型および2型の変異も、Loeys-Dietz症候群 (LDS) において認められると報告された⁴⁹⁻⁵⁰⁾。LDSでは、大動脈瘤やクモ状指などのMFSと共通の所見のみならず、眼角解離、幅広もしくは二分口蓋垂、口蓋裂、学習障害などの所見が認められる。MFSの治療について、臨床的に70例のMarfan症候群患者をベータ遮断薬であるプロプラノロール治療群32例とコントロール群38例とに群別して比較したところ、プロプラノロール治療群では大動脈の

拡大が有意に抑制され、また合併症の減少が認められたと報告された⁵¹⁾。またFBN1遺伝子変異を有するモデルマウスにおける大動脈瘤発症はTGF β の過剰発現と関連し、大動脈瘤の発症はTGF β アンタゴニストであるTGF β 中和抗体またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬であるロサルタンにより予防されることが示された⁵²⁾。このモデルマウスにおける報告では、ロサルタン投与により大動脈中膜におけるTGF β の発現が鈍化したことも示された。MFS以外に、遺伝性の胸部大動脈瘤・大動脈解離を認める家系において、平滑筋ベータミオシン重鎖 (MYH11) 遺伝子の変異⁵³⁾や平滑筋アルファアクチン (ACTA2) 遺伝子の変異が認められることが報告された⁵⁴⁾。血管平滑筋細胞の主な機能は血管の収縮であり、それにより血圧や血流を調節している。この血管平滑筋を収縮させる力は、MYH11によりコードされる血管平滑筋のベータミオシン重鎖と、ACTA2によりコードされる血管平滑筋のアルファアクチンとの繰り返し相互作用により生み出される。これら血管構成蛋白をコードする遺伝子の変異が動脈瘤・動脈解離を引き起こすという報告は、心筋ベータミオシン重鎖遺伝子や心筋アクチン遺伝子等、心筋サルコメア構成蛋白をコードする遺伝子の変異が肥大型または拡張型心筋症を引き起こすという報告と関連して、非常に興味深い。今後、心筋疾患と同様、大動脈疾患についても遺伝的背景の全貌や疾患の発症・進展に関与する分子メカニズムが明らかにされ、よりよい治療法が発見されることが期待される。

おわりに

以上、遺伝性心血管疾患についての原因遺伝子検索や分子メカニズム解明研究の現状と展望を概説した。心血管疾患の分野では、心筋、血管の再生医学・医療が一つの大きなテーマとして取り上げられているが^{55,56)}、合わせて基盤となる疾患における病因遺伝子と臨床病態連関の解明を進め、新たな視座からの治療探索や、診断・予防法の開発を進めることが肝要となろう。

文献

- 1) Konno T, Chang S, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2010 [Epub ahead of print].

- 2) Konno T, Shimizu M, Ino H, Matsuyama T, Yamaguchi M, Terai H, Hayashi K, Mabuchi T, Kiyama M, Sakata K, Hayashi T, Inoue M, Kaneda T, Mabuchi H. A novel missense mutation in the myosin binding protein-C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 781-786.
- 3) Wang L, Seidman JG, Seidman CE. Narrative review: harnessing molecular genetics for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2010; 152: 513-520, W181.
- 4) Herman DS, Hovingh GK, Iartchouk O, Rehm HL, Kucherlapati R, Seidman JG, Seidman CE. Filter-based hybridization capture of subgenomes enables resequencing and copy-number detection. *Nat Methods* 2009; 6: 507-510.
- 5) Funada A, Konno T, Fujino N, Muramoto A, Hayashi K, Tsubokawa T, Sakata K, Kawashiri MA, Takeda Y, Ino H, Yamagishi M. Impact of Renin-Angiotensin system polymorphisms on development of systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2010; 74: 2674-2680.
- 6) Uchiyama K, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Sakamoto Y, Sakata K, Kawashiri MA, Ino H, Yamagishi M. Impact of QT variables on clinical outcome of genotyped hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009; 14: 65-71.
- 7) Konno T, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Uchiyama K, Oe K, Mabuchi T, Kaneda T, Mabuchi H. Diagnostic value of abnormal Q waves for identification of pre-clinical carriers of hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 246-251.
- 8) Konno T, Shimizu M, Ino H, Fujino N, Hayashi K, Uchiyama K, Kaneda T, Inoue M, Fujita T, Masuta E, Funada A, Mabuchi H. Differences in diagnostic value of four electrocardiographic voltage criteria for hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped population. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1308-1312.
- 9) Kaneda T, Naruse C, Kawashima A, Fujino N, Oshima T, Namura M, Nunoda S, Mori S, Konno T, Ino H, Yamagishi M, Asano M. A novel beta-myosin heavy chain gene mutation, p.Met531Arg, identified in isolated left ventricular non-compaction in humans, results in left ventricular hypertrophy that progresses to dilation in a mouse model. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114: 431-440.
- 10) Konno T, Chen D, Wang L, Wakimoto H, Teekakirikul P, Nayor M, Kawana M, Eminaga S, Gorham JM, Pandya K, Smithies O, Naya FJ, Olson EN, Seidman JG, Seidman CE. Heterogeneous myocyte enhancer factor-2 (Mef2) activation in myocytes predicts focal scarring in hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18097-18102.
- 11) Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, Nayor M, Konno T, Gorham JM, Wolf CM, Kim JB, Schmitt JP, Molkentin JD, Norris RA, Tager AM, Hoffman SR, Markwald RR, Seidman CE, Seidman JG. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *J Clin Invest* 2010; 120: 3520-3529.
- 12) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weitkamp L, Vincent GM, Garson A Jr, Robinson JL, Benhorin J, Choi S. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136-1144.
- 13) Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 169-176.
- 14) Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 764-768.
- 15) Shimizu W. Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 2008; 72: 1926-1936.
- 16) Yang Y, Liang B, Liu J, Li J, Grunnet M, Olesen SP, Rasmussen HB, Ellinor PT, Gao L, Lin X, Li L, Wang L, Xiao J, Liu Y, Zhang S, Liang D, Peng L, Jespersen T, Chen YH. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 872-880.
- 17) Hayashi K, Fujino N, Uchiyama K, Ino H, Sakata K, Konno T, Masuta E, Funada A, Sakamoto Y, Tsubokawa T, Nakashima K, Liu L, Higashida H, Hiramaru Y, Shimizu M, Yamagishi M. Long QT syndrome and associated gene mutation carriers in Japanese children: results from ECG screening examinations. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 415-424.
- 18) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-533.
- 19) Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, Bottelli G, Cerrone M, Leonardi S. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005; 294: 2975-2980.
- 20) Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Akao M, Higashi Y, Zenda N, Kubota T, Mori C, Okajima K, Haruna T, Miyamoto A, Kawamura M, Ishida K, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Sugimoto Y, Ashihara T, Hayashi H, Ito M, Imoto K, Matsuura H, Horie M. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 511-523.
- 21) Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M. Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and associated with long QT syndrome. *Hum Mutat* 2009; 30: 557-563.
- 22) Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, Doevendans PA, Verhasselt P, Smeets HJ, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Breithardt G, Cohen N, Aerssens J. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in

- drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med* 2004; 82: 182-188.
- 23) Hayashi K, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Hoshi N, Higashida H, Terashima N, Uno Y, Kanaya H, Mabuchi H. Probucof aggravates long QT syndrome associated with a novel missense mutation M124T in the N-terminus of HERG. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 175-182.
 - 24) Kupersmidt S, Yang IC, Hayashi K, Wei J, Chanthaphaychith S, Petersen CI, Johns DC, George AL Jr, Roden DM, Balsler JR. The IKr drug response is modulated by KCR1 in transfected cardiac and noncardiac cell lines. *FASEB J* 2003; 17: 2263-2265.
 - 25) Nakajima T, Hayashi K, Viswanathan PC, Kim MY, Anghelescu M, Barksdale KA, Shuai W, Balsler JR, Kupersmidt S. HERG is protected from pharmacological block by alpha-1,2-glucosyltransferase function. *J Biol Chem* 2007; 282: 5506-5513.
 - 26) Petersen CI, McFarland TR, Stepanovic SZ, Yang P, Reiner DJ, Hayashi K, George AL, Roden DM, Thomas JH, Balsler JR. In vivo identification of genes that modify ether-a-go-go-related gene activity in *Caenorhabditis elegans* may also affect human cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 11773-11778.
 - 27) Hayashi K, Fujino N, Ino H, Uchiyama K, Sakata K, Konno T, Masuta E, Funada A, Sakamoto Y, Tsubokawa T, Hodatsu A, Yasuda T, Kanaya H, Kim MY, Kupersmidt S, Higashida H, Yamagishi M. A KCR1 variant implicated in susceptibility to the long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 50: 50-57.
 - 28) Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99-102.
 - 29) Funada A, Hayashi K, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Sakata K, Masuta E, Sakamoto Y, Tsubokawa T, Yamagishi M. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol* 2008; 31: 270-274.
 - 30) Patel C, Yan GX, Antzelevitch C. Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 401-408.
 - 31) Chen Q, Kirsch GE, 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, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
 - 32) Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
 - 33) Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, Bahan T, Friedman E, Houry A, Lorber A, Kastner DL, Goldman B, Pras E. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001; 103: 2822-2827.
 - 34) Vega AL, Tester DJ, Ackerman MJ, Makielski JC. Protein kinase A-dependent biophysical phenotype for V227F-KC-NJ2 mutation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 540-547.
 - 35) Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 6-15.
 - 36) Moretti A, Bellin M, Welling A, Jung CB, Lam JT, Bott-Flugel L, Dorn T, Goedel A, Hohnke C, Hofmann F, Seyfarth M, Sinnecker D, Schomig A, Laugwitz KL. Patient-specific induced pluripotent stem-cell models for long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1397-1409.
 - 37) Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.
 - 38) Nohara A, Yagi K, Inazu A, Kajinami K, Koizumi J, Mabuchi H. Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1995; 345: 1438.
 - 39) Harada-Shiba M, Tajima S, Yokoyama S, Miyake Y, Kojima S, Tsushima M, Kawakami M, Yamamoto A. Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1071-1078.
 - 40) Tada H, Kawashiri M, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Clinical impact of heterozygous carrier of autosomal recessive hypercholesterolemia on asymptomatic patients: Evidence from familial gene analysis(abstr). *Circulation*. 2008; 118(suppl): S-405.
 - 41) Jones C, Garuti R, Michaely P, Li WP, Maeda N, Cohen JC, Herz J, Hobbs HH. Disruption of LDL but not VLDL clearance in autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 2007; 117: 165-174.
 - 42) Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villegier L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-156.
 - 43) Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, Tada H, Nohara A, Inazu A, Yamagishi M, Kobayashi J, Mabuchi H. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis* 2010; 210: 166-172.
 - 44) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Inazu A, Koizumi J; the Hokuriku FH Study Group. Molecular ge-

- netic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 2010 [Epub ahead of print].
- 45) Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 935-939.
 - 46) Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J, Meyers DA, Francomano CA. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics* 1991; 9: 355-361.
 - 47) Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352: 337-339.
 - 48) Akutsu K, Morisaki H, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Takeshita S, Nonogi H, Ogino H, Higashi M, Morisaki T. Genetic analysis of young adult patients with aortic disease not fulfilling the diagnostic criteria for Marfan syndrome. *Circ J* 2010; 74: 990-997.
 - 49) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 855-860.
 - 50) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, De Backer J, Hellemans J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, De Paepe AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37: 275-281.
 - 51) Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 1335-1341.
 - 52) Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312: 117-121.
 - 53) Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, Wegman M, Glancy L, Gasc JM, Brunotte F, Bruneval P, Wolf JE, Michel JB, Jeunemaitre X. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet* 2006; 38: 343-349.
 - 54) Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, Bourgeois S, Estrera AL, Safi HJ, Sparks E, Amor D, Ades L, McConnell V, Willoughby CE, Abuelo D, Willing M, Lewis RA, Kim DH, Scherer S, Tung PP, Ahn C, Buja LM, Raman CS, Shete SS, Milewicz DM. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007; 39: 1488-1493.
 - 55) Nakanishi C, Yamagishi M, Yamahara K, Hagino I, Mori H, Sawa Y, Yagihara T, Kitamura S, Nagaya N. Activation of cardiac progenitor cells through paracrine effects of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 11-16.
 - 56) Tsubokawa T, Yagi K, Nakanishi C, Zuka M, Nohara A, Ino H, Fujino N, Konno T, Kawashiri MA, Ishibashi-Ueda H, Nagaya N, Yamagishi M. Impact of anti-apoptotic and anti-oxidative effects of bone marrow mesenchymal stem cells with transient overexpression of heme oxygenase-1 on myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H1320-1329.