

## 難病疾患肺動脈性肺高血圧症における未解明発症原因遺伝子の新規同定と機能解析

片岡雅晴

慶應義塾大学 医学部 循環器内科

### 【研究の背景】

肺動脈性肺高血圧症 Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) は、肺動脈の内膜や中膜が肥厚して肺動脈圧が上昇し、右心不全を起こす生命予後不良の指定難病である。PAH 難病登録患者数は全国約 3500 名で、そのうち約 3/4 が原因を特定できない「特発性 PAH (idiopathic PAH: 以下 IPAH)」と鑑別される。IPAH の中で遺伝的な背景が示唆される家族性症例から、2000 年に染色体 2q33 に存在する“2 型骨形成タンパク受容体 (以下 BMPR2) 遺伝子”の変異が発見された<sup>1)</sup>。しかしながら、BMPR2 遺伝子異常は IPAH の約 25%、家族性 PAH の中でも 70% 程度である。昨今、次世代シーケンサー (以下、NGS) が普及しつつあるが、未だ BMPR2 に次ぐ新規発症関連遺伝子や epigenetic な制御は発見に至っていない。

### 【目 的】

本研究は、PAH の日本最大規模患者サンプルバンクを活用することにより PAH のリスク要因を含めた病態の全容解明を目的とする。とりわけ、BMPR2 以外の PAH 原因遺伝子の同定、保因者における発症リスクの同定を試みる。

### 【方 法】

多施設共同体制にて、肺高血圧症バイオバンクを構築し、PCR-ダイレクトシーケンス法 (PCR-DS 法) による遺伝子変異解析系、またエクソン欠失に注目して、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による解析を進めた。また、BMPR2 遺伝子以外の原因遺伝子同定を目指し、NGS による全エクソーム解析をサンプルバンクの多数検体を用いて実施した。

### 【結 果】

BMPR2 遺伝子変異は日本人患者においても海外文献報告と同頻度の IPAH の約 25% に見出した。さらにエクソン欠失では Alu 配列を介する非対立遺伝子間相同組換と非相同組換の二種の機構が存在することを見出した<sup>2,3)</sup>。

また、BMPR2 以外の新規の発症原因遺伝子の解明を決意し、BMPR2 遺伝子異常を有していない PAH 患者の DNA 検体多数を用いて whole exome 解析を実施した。この結果、モヤモヤ病や末梢性肺動脈狭窄 (PPS) の発症と関係することが既報告されている特定の遺伝子の変異が、IPAH 患者の 1 割弱にも認めることを新たに発見した。

### 【考 察】

本研究によって見出された遺伝子変異が存在した場合に、何らかの制御機構がさらに加わることによって、モヤモヤ病、PPS、IPAH を発症するものと考えられる。しかしながら、なぜ脳や肺といった異なる臓器に発症するのか、また、発症を制御する機構が何であるのかは、未だ未解明である。現在、より詳細な機能解析を進めており、本遺伝子変異を有する細胞株を用いた in vitro でのハイスループットスクリーニング実験等を通じて、個別化医療の実現に向けた創薬ターゲットの選定等を

施行していく予定である。

**【臨床的意義・臨床への貢献度】**

本研究により BMPR2 遺伝子以外の重要な新規発症原因遺伝子を同定した。今後、機能解析をさらに進めることによって、個別化医療の実現に近づけていきたいと考えている。

**【参考・引用文献】**

- 1) International PPH Consortium, Nat Genet. 2000; 26:81-84.
- 2) Kataoka M, Aimi Y, et al. Genet Med. 2013; 15:941-947.
- 3) Gamou S, Kataoka M, et al. Clin Genet. 2017; doi: 10.1111/cge.13154. [Epub ahead of print] Review.