

シンポジウム

シンポジウム04 (I-SY04)

小児循環器領域のゲノム医学

座長:山岸 敬幸 (慶應義塾大学医学部小児科)

座長:横山 詩子 (東京医科大学細胞生理学分野)

2021年7月9日(金) 10:40 ~ 12:10 Track3 (Web開催会場)

[I-SY04-2]重症多発性末梢性肺動脈狭窄症における X遺伝子変異の意義

○永井 礼子^{1,2}, 澤井 彩織¹, 八鍬 聡³, 赤川 浩之⁴, 古谷 喜幸⁵, 高桑 恵美⁵, 武田 充人¹ (1.北海道大学病院小児科, 2.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科, 3.帯広厚生病院小児科, 4.東京女子医科大学統合医科学研究所, 5.北海道大学病院病理診断科)

キーワード: 末梢性肺動脈狭窄症, 遺伝子変異, Bedside to Bench to Bedside

【目的】2020年度の本学会において、重篤な多発性末梢性肺動脈狭窄症(PPS)を合併した Williams症候群(WS)の症例報告を行った。WSに合併する PPSは通常は軽度であるか自然寛解するが、本症例においては PPSが重症化した。この原因が遺伝学的背景によるものかどうかを検証する。【方法と結果】まずは WSの責任領域(7q11.23)においてホモ変異が生じている可能性、または欠失領域が広い可能性を考慮し、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification法および全エクソーム解析を実施したところ、WSとして典型的な範囲のヘテロ欠失であることを確認した。このため WSの責任領域とは別に重症 PPSの原因遺伝子が存在する可能性を考え、全エクソーム解析結果を見直したところ、疾患原因候補として X遺伝子の rare nonsense variantを同定した。X遺伝子は血管平滑筋細胞の増殖抑制作用および肺動脈拡張作用を有する Yの生成に関与しており、さらに X遺伝子は肺動脈性肺高血圧症の疾患原因遺伝子として報告されていることから、この variantは PPSの原因となりうると判断し、機能解析を実施した。まず、変異型 X遺伝子コンストラクトをヒト肺動脈平滑筋細胞に導入したところ、この変異型は野生型 X遺伝子と比較して、Yの産生量を有意に低下させることが判明した。また、ヒト肺動脈内皮細胞(hPAECs)に導入した場合には野生型 X遺伝子と比較して、細胞増殖能を有意に亢進させることがあきらかになった。患児自身の肺病理検体においては肺内肺動脈内膜の不整な肥厚が認められており、これは機能解析結果を支持するものと考えられた。【結語】X遺伝子変異が肺動脈における Y産生量低下と hPAECsの異常増殖をもたらし、重症 PPSが生じる可能性が示された。Yを補充しうる薬剤が既に存在していることから、この結果は PPSの内科的治療法の創出につながると考え、さらなる機能解析をすすめている。