

2024年2月28日

国立大学法人東北大学

重症先天性心疾患の一つで主要な原因遺伝子を発見 日本人総動脈幹症患者の1/4以上を占める遺伝子変異の可能性

【発表のポイント】

- 日本人において頻度の高い遺伝子変異（TMEM260 遺伝子 c.1617del）が、重症先天性心疾患の一つである総動脈幹症^(注1)の主要原因であることを発見しました。
- この遺伝子変異は日本人総動脈幹症の発症原因として最大、もしくは2番目に大きく、日本人総動脈幹症患者全体の1/4以上を占めると考えられます。
- 本研究成果は、日本人総動脈幹症患者の遺伝学的検査の重要性を示すとともに、臨床的な応用が期待されます。また今後、治療法の開発や重症先天性心疾患の病態解明に寄与する可能性があります。

【概要】

先天性心疾患は出生児の約1%が罹患し、重症先天性心疾患の場合は児の命に関わります。しかし、その原因の多くは今も不明なままです。

東北大学大学院医学系研究科の菊池 敦生教授、矢尾板 久雄医員、高山 順准教授、宮城県立こども病院循環器科の川合 英一郎部長らの研究グループは、山形大学との共同研究により、重症先天性心疾患の一つである総動脈幹症の日本人患者集団の遺伝子を解析することで、膜タンパク TMEM260 の遺伝子変異の一つである c.1617del が、日本人総動脈幹症の新たな主要原因であることを突き止めました。本変異による総動脈幹症は、日本人総動脈幹症患者の1/4以上を占めると考えられます。本成果は、日本人総動脈幹症患者の遺伝学的検査の重要性を示すとともに、治療法開発や病態解明などに寄与することが期待されます。

この遺伝子変異は慶應義塾大学医学部小児科グループでも同時に発見され、TMEM260 Keio-Tohoku variant(慶應—東北バリエーション)と名付けられました。

本研究の成果は2024年2月13日付で遺伝学分野の学術誌 Journal of Human Genetics に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

先天性心疾患は出生 100 人につき 1 人が罹患していると言われ、その中でも重症先天性心疾患は乳児期にカテーテルや手術といった侵襲的な検査や治療を必要とし、命を落とすこともある先天異常です。しかし、その原因の多くは解明されていません。

総動脈幹症は左右の心室からそれぞれ起始する大動脈と肺動脈が正常分離せず、両心室から一本の共通血管が起始する重症先天性心疾患^(注 1)です。重症先天性心疾患全体の 4%を占め、乳児期から複数回の心臓手術を必要とします。

総動脈幹症の最大の原因としては 22q11.2 欠失症候群^(注 2)が挙げられ、総動脈幹症の 12~35%を占めると言われていますが、それ以外の主要な原因はこれまでに報告されていませんでした。

一方で、近年は遺伝学的検査の発展とともに疾患の新たな遺伝的原因が究明されています。そこで研究グループは、日本人総動脈幹症の患者を集め、全ゲノム解析^(注 3)を行うことで、総動脈幹症の新たな主要原因を突き止めようと考えました。

今回の取り組み

今回、東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野の菊池 敦生（きくち あつお）教授、矢尾板 久雄（やおいた ひさお）医員、宮城県立こども病院循環器科の川合 英一郎（かわい えいいちろう）部長、東北大学大学院医学系研究科の高山 順（たかやま じゅん）准教授らの研究グループは山形大学との共同研究により、東北大学病院、宮城県立こども病院、山形大学医学部附属病院の 22q11.2 欠失を認めなかった日本人総動脈幹症患者 11 人を対象に全ゲノム解析を行いました。

その結果、膜タンパク TMEM260 の遺伝子変異の一つである c.1617del のホモ接合性変異^(注 4)が 3 人、複合ヘテロ接合性変異^(注 5)が 2 人（図 1）、その他の遺伝子異常（GATA6、NOTCH1）が 2 人見つかりました。検査を行った 11 人中 7 人で総動脈幹症の原因となる遺伝子変異が見つかり、日本人総動脈幹症患者における遺伝学的検査の重要性が明らかになりました。

東北大学東北メディカル・メガバンク機構が日本人一般住人集団 54,302 人を対象に全ゲノム解析を行った結果（54KJPN）を基にすると、日本人の約 0.7%が TMEM260 遺伝子の c.1617del 変異の保因者^(注 6)であることがわかり、計算上、ホモ接合性変異の患者だけで日本人総動脈幹症患者の約 26% を占めることがわかりました。さらに、複合ヘテロ接合性変異の患者を加えると、TMEM260 変異が原因の日本人総動脈幹症患者の割合はさらに増えると考えられます。そのため、TMEM260 変異は新たに日本人総動脈幹症の最大、もしくは 2 番目に大きな発症原因となり、従来考えられていた日本人総動脈幹症の原因の割合を大きく変えることとなります（図 2）。

また、これまでの報告では TMEM260 変異による総動脈幹症の患者は腎不全等の合併症により予後不良と考えられていましたが、今回の研究では腎不全のない患者が多くおり（5 人中 4 人）、また、世界初の報告となる成人患者は大きな合併症もなく

生活していました。この結果は *TMEM260* 変異による総動脈幹症患者の合併症の程度や重症度がこれまでの報告より多様である可能性を示しました。

さらに、東北メディカル・メガバンク機構のデータ、世界の一般集団のゲノムデータベースを基に、*TMEM260* 遺伝子の c.1617del 変異は日本人及び韓国人に多く見られる変異であり、約 23,000 年前に発生したと考えられることを明らかにしました。

今後の展開

本研究により、日本人総動脈幹症患者の遺伝学的検査の重要性が明らかにされました。また、今後症例が蓄積し、*TMEM260* 変異関連の総動脈幹症の合併症の頻度が明らかになれば、本変異を持つ総動脈幹症患者の合併症発症や予後予測の一助になると考えられます。さらに、総動脈幹症の患者に本変異が判明した場合、十分な遺伝カウンセリング^(注7)のもと、次子が総動脈幹症になる可能性を予測することが可能になります。

今後は *TMEM260* の機能を明らかにすることで、治療へ応用できる可能性や、他の重症先天性心疾患でも同様の高頻度遺伝子変異が存在する可能性もあり、今後の研究の進展が期待されます。

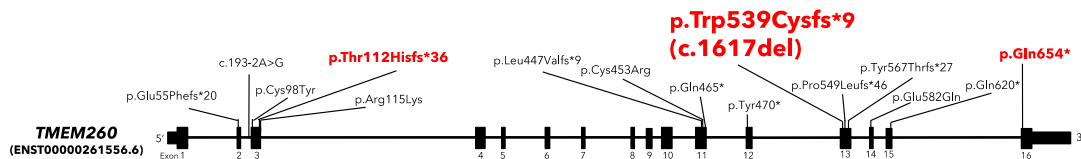


図 1. *TMEM260* (ENST00000261556.6) の遺伝子構造模式図
これまで報告のある変異を記載する。本研究で認められた変異を赤字で示す。

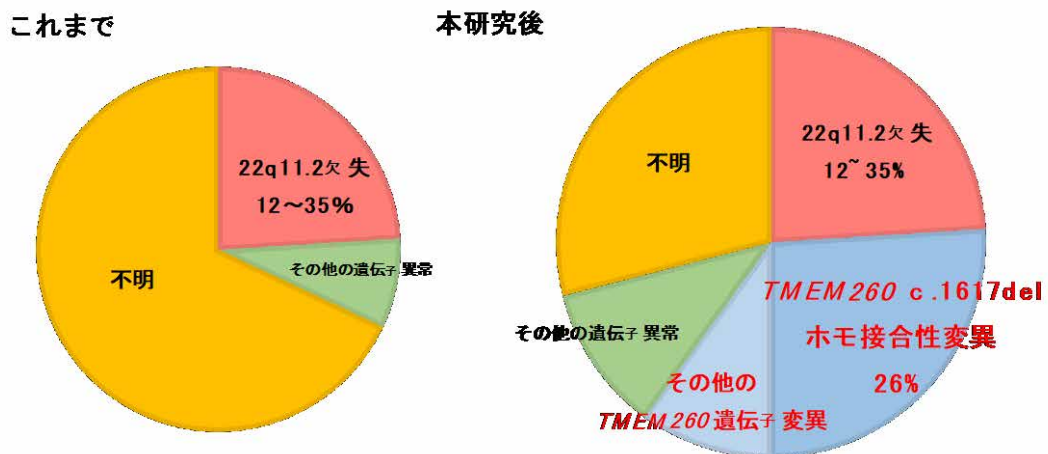


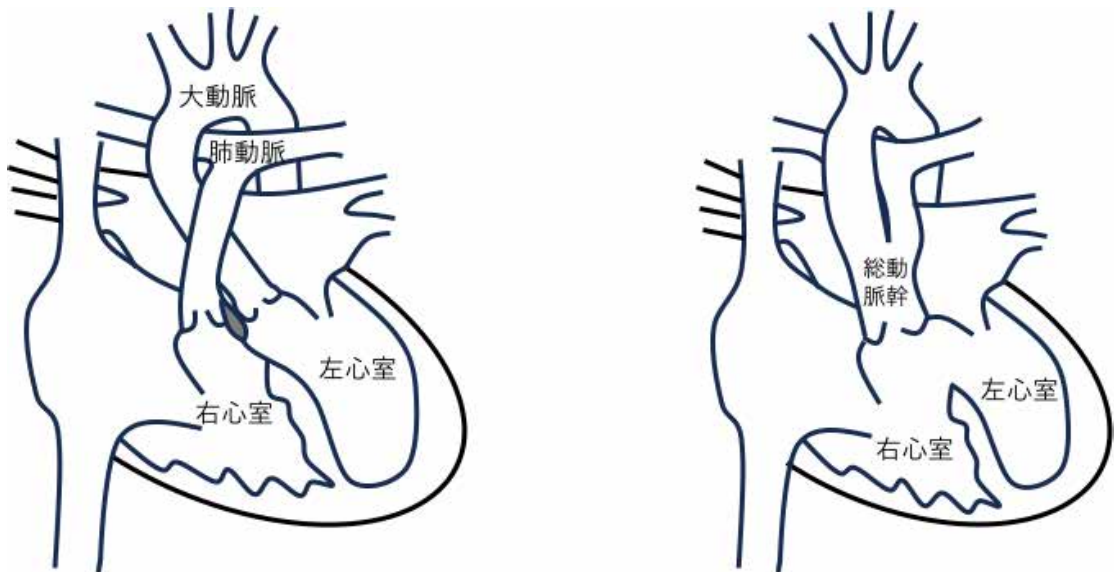
図 2. 本研究の成果で期待される日本人総動脈幹症原因の変化
(左:従来の総動脈幹症原因の割合、右:本研究により期待される総動脈幹症原因の割合)

【謝辞】

本研究はアステラス製薬株式会社からの支援を受け入れています。また、54KJPNの解析の一部は、東北大学東北メディカル・メガバンク機構と製薬企業5社の参画による「全ゲノム情報と医療・健康情報の統合解析コンソーシアム」によるものです。

【用語説明】

注1. 総動脈幹症: 左右の心室からそれぞれ起始する大動脈と肺動脈が正常分離せず、両心室から一本の共通血管が起始する重症先天性心疾患。左は正常の構造をした心臓、右は総動脈幹症の心臓の模式図。



注2. 22q11.2 欠失症候群: 22番目の染色体の一部が生まれつきないことで、先天性心疾患、口蓋裂、胸腺形成不全、低カルシウム血症、免疫機能不全、発達遅滞などが発症する症候群。

注3. 全ゲノム解析: DNAの塩基配列をすべて解読する解析方法。

注4. ホモ接合性変異: ヒトは常染色体に対になった2つの遺伝子(アレル)を持っているが、その両方のアレルの同じ遺伝子の同じ場所に変異を認めること(今回の場合は *TMEM260* c.1617del)。*TMEM260* 変異による総動脈幹症の場合、2つのアレル両方に変異が存在すると疾患が発症する。

注5. 複合ヘテロ接合性変異: 両方のアレルの同じ遺伝子のそれぞれ違う場所に変異を認めること(今回の場合は片方のアレルに *TMEM260* c.1617del 変異があり、もう片方には *TMEM260* の別の場所の変異がある場合)

注6. 保因者: アレルの片方に疾患の原因となる遺伝子変異が存在するが、もう片方のアレルの遺伝子には変異が存在しないため、疾患を発症していない人間のこと。

注7. 遺伝カウンセリング: 遺伝に関わる悩みや不安のある方に、遺伝や疾患についての正しい情報を提供し、解決に向けて支援する医療行為。

【論文情報】

タイトル :Genetic etiology of truncus arteriosus excluding 22q11.2 deletion syndrome and identification of c.1617del, a prevalent variant in *TMEM260*, in the Japanese population

著者 : Hisao Yaoita†*, Eiichiro Kawai†, Jun Takayama†, Shinya Iwasawa, Naoya Saijo, Masayuki Abiko, Kouta Suzuki, Masato Kimura, Akira Ozawa, Gen Tamiya, Shigeo Kure, and Atsuo Kikuchi*

†筆頭著者 *責任著者

責任著者 : 東北大学大学院医学系研究科 発生・発達医学講座 小児病態学分野
医員 矢尾板 久雄、教授 菊池 敦生

掲載誌 : Journal of Human Genetics

DOI : 10.1038/s10038-024-01223-y

URL : <https://www.nature.com/articles/s10038-024-01223-y>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科 発生・発達医学講座 小児病態学分野
教授 菊池 敦生

TEL:022-717-7287

Email: atsuo.kikuchi.d4@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

TEL:022-717-8032

Email: press@pr.med.tohoku.ac.jp

別紙

2024/4/11

プレスリリース「重症先天性心疾患の一つで主要な原因遺伝子を発見 日本人総動脈幹症患者の1/4以上を占める遺伝子変異の可能性」補足情報

本研究はAMED ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム(東北メディカル・メガバンク計画)事業「東北メディカル・メガバンク計画(東北大学)(JP21tm0124005)」、大規模ゲノム解析に必要な計算基盤構築とゲノム解析に関する研究(JP21tm0424601)の助成を受け実施されました。