

2024年2月28日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

重症先天性心疾患(総動脈幹症)の日本人における 最も重要な病因遺伝子変異を発見

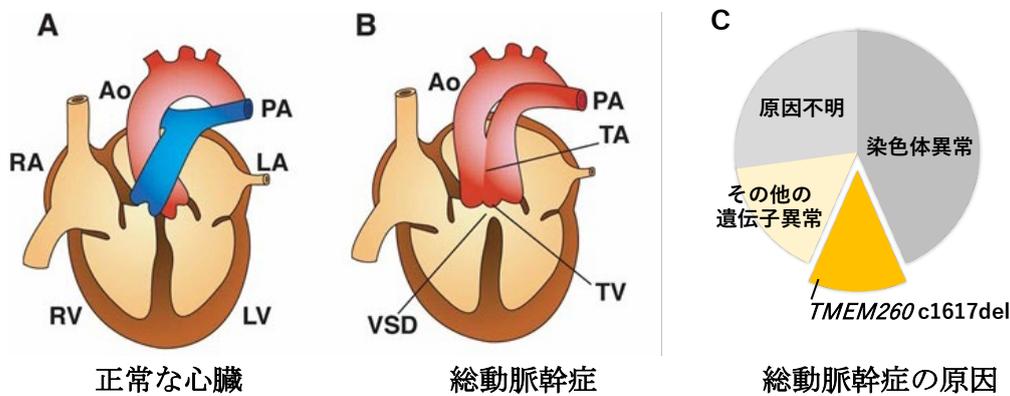
慶應義塾大学医学部予防医療センターの山岸敬幸特任教授（日本小児循環器学会理事長）、同保健管理センターの内田敬子准教授、同医学部小児科学教室の古道一樹専任講師と井上忠助教らの慶應義塾大学医学部小児循環器グループは、東京女子医科大学・久留米大学・JCHO 九州病院・長崎大学（IRUD）との共同研究により、膜タンパク TMEM260（注1）の遺伝子バリエント（注2）の一つ（c.1617del）が日本人患者に高率に認められ、重症先天性心疾患（注3）である総動脈幹症の最も重要な遺伝的原因であることを突き止めました。同一の遺伝子変異は東北大学小児科グループでも同時に発見され、「TMEM260 Keio-Tohoku variant（慶應-東北バリエント）」と名付けられます。国内の先天性心疾患の分子・細胞レベルでの解明および遺伝カウンセリングや予防・再生医療の発展の足掛かりとして期待されます。

この研究成果は 2024 年 2 月 26 日（日本時間）に、日本発の国際的な科学誌 *Journal of Human Genetics* オンライン版に公表されました。

1. 研究の背景と目的

先天性心疾患は新生児の約1%に発生する最も頻度の高い先天異常の一つであり、内科的治療・管理および外科的手術治療による成績が改善されてきた今日でも、新生児・乳児死亡の主要な原因です。予防・再生医療を視野に入れた予後の改善には、分子・細胞レベルでの原因・疾患発症機序の解明が必須ですが、大多数の先天性心疾患は未だ原因不明です。総動脈幹症は、本来大動脈と肺動脈の2本に分かれてそれぞれ体と肺に血液を送るべき心臓からの流出血管が2本に分かれず、1本の総動脈幹として存在する先天性心疾患です（図1）。胎児は肺呼吸をしていませんが、肺呼吸が始まった出生後は、右心房・右心室から肺動脈を経由して肺に血液を送ると同時に、肺から戻ってきた酸素を多く含んだ血液を左心房・左心室から大動脈を経由して全身に送ることになります。総動脈幹症では、右心室から送りだされる血液と左心室から送りだされる血液がともに総動脈幹に送られるため、肺に過剰な血液が流れるのと同時に全身に十分な酸素が送られなくなります。これにより、生後早期に重篤な心不全、低酸素血症を発症し、救命困難な例、予後不良な例があります。総動脈幹症の原因については 1990 年代に染色体 22q11.2 微細欠失（注4）の頻度が高いことが解明されましたが、これまでに単一遺伝子として頻度の高い変異が明らかにされた例はありません。

研究グループは、数少ない総動脈幹症の家族例に対して「未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」プロジェクトにより、この家族の総動脈幹症の原因となる新規疾患原因遺伝子変異の特定を試みました。



【図1】正常心臓および総動脈幹症の心臓と原因

- A：正常心臓大血管の構造：大動脈（Ao）と肺動脈（PA）は2つの血管として分かれてそれぞれ左心室（LV）と右心室（RV）に連なっている。
- B：総動脈幹症の構造：大動脈（Ao）と肺動脈（PA）が2つに分かれず、1本の血管（TA：総動脈幹）として存在する。通常心室中隔欠損（VSD）を伴い、体循環系と肺循環系が分離していない。TV：Truncal valve（総動脈幹弁）
- C：日本人患者総動脈幹症の原因：TMEM260 c.1617del が遺伝子の異常で最も高頻度であることを発見した。

2. 研究の成果と意義

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析（エクソーム・シーケンス）により、TMEM260 遺伝子 c.1617del バリエントが 2 名の総動脈幹症の姉弟にホモ接合性（注5）に、健常な両親にはヘテロ接合性（注5）に認められました。この家族例では、常染色体潜性（劣性）遺伝形式（注5）でこの遺伝子バリエントが遺伝して、姉弟の総動脈幹症の発症に至ったと考えられました。この c.1617del バリエントでは、遺伝子の 1617 番目の塩基 G が欠失することでフレームシフト（注6）が起こり、もともと 707 個のアミノ酸で構成されるはずの TMEM260 タンパクの C 末端側が欠如した 546 個のアミノ酸になってしまいます。また、このバリエントは日本人と韓国人にしかみられない（保有頻度 0.36%）稀少なものであり、in silico 解析により病原性の高い病的バリエントと推定されました。そこで、実験動物を用いて c.1617del バリエントの機能を解析するために、マウス Tmem260 をクローニングしてヒト c.1617del に相当する c.1605del バリエントを導入しました。マウス Tmem260 c.1605del タンパク（p.W535Cfs*56）は、ウエスタンブロッティング法で分子量の低下と発現低下、免疫染色法で凝集を認め、タンパクの機能が障害されていることが示唆されました。

次に、c.1617del バリエントを含む TMEM260 遺伝子の総動脈幹症におけるインパクトを明らかにするために、東京女子医科大学で保有している先天性心疾患症例約 4,000 検体の DNA バンクの中で、これまでに遺伝学的病因が明らかになっていない総動脈幹症 26 DNA 検体を対象として TMEM260 遺伝子を解析したところ、3 例（約 12%）で同一の c.1617del バリエントをホモ接合性に認めました。これまで総動脈幹症を含む先天性心疾患の遺伝学的原因として、これほど高率に検出される単一の遺伝子変異はなく、また、常染色体潜性（劣性）遺伝形式の遺伝子変異の報告もほとんどありません。

さらにマウス胚を用いた胚発生における発現解析により、TMEM260 は総動脈幹症に関係する心臓流出路を含めて胚全体に発現することが明らかになりました。また、トランスジェニックマウスを用いた解析により、TMEM260 のゲノム上に心臓発生関連転写因子の

結合配列が集中し、TMEM260 の心臓流出路における発現を制御する、種を越えて保存された DNA 領域が特定されました。現在、TMEM260 c.1617del と同様の影響をもたらす遺伝子変異をマウスに導入した遺伝子改変モデル動物を作製し、総動脈幹症の発症に関する新たな分子メカニズムの解明に取り組んでいます。

3. 今後の展開

私たちが本研究成果を報告すると同時に、東北大学小児科の研究グループからも、日本人の総動脈幹症を対象とした異なる研究で、同一のバリエーションが高率に検出されたという報告がありました。この TMEM260 c.1617del は計算上、日本人の総動脈幹症の約 25% の遺伝的原因を占め、先天性心疾患の遺伝的原因としてこれまでに類を見ないほど高率な単一遺伝子病的バリエーションであることが明らかになりました。この発見により、日本人の総動脈幹症の原因検索および遺伝カウンセリングは一変し、このバリエーションを中心に説明・実施されることとなります。そこで、私たちはこのバリエーションを日本人の総動脈幹症の遺伝的原因として最も重要なものとして、「TMEM260 Keio-Tohoku variant (TMEM260 慶應-東北バリエーション)」と呼ぶことを提唱します。

総動脈幹症をはじめとする心臓流出路の発生異常を伴う先天性心疾患では、生後早期から重篤な症状を呈し、複雑な形態異常のため治療困難な予後不良例も多いのが現状です。したがって、予防医療を確立したいところですが、先天性心疾患の有効な予防法はいまだにありません。治療においても、体格の小さな新生児・乳児に対し、サイズの大きい人工物を用いた心臓流出路の修復手術の適応には限界があり、また、術後遠隔期には人工物の変性が生じることにより血行動態が悪化し、予後不良になります。術後遠隔期の合併症・遺残症を予防し、長期予後を改善するための理想的な治療法として、自己組織から誘導した幹細胞により心臓流出路を再建する再生医療が考えられますが、小児領域では成人領域に比して、再生医療の研究および臨床応用が大きく立ち遅れています。本研究では新たに膜タンパク TMEM260 の機能異常が、特に日本人の総動脈幹症の発症に大きく影響することが明らかにされました。このような分子・細胞レベルでの心臓発生および先天性心疾患発症機構の解明は、根治困難な先天性心疾患に対して、今後予防・再生医療を実現するために必要不可欠な基礎的知見となります。

4. 特記事項

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業 (課題名: 難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療)、JSPS 科研費 (承認番号 JP19K08352, JP23K07275, JP23H02881, JP19H03622, JP22H03045)、第 8 回 Miyata Foundation Award 日本小児循環器学会研究奨励賞、令和 4 年度森永奉仕会研究奨励金の支援によって行われました。

5. 論文

英文タイトル: The c.1617del variant of TMEM260 is identified as the most frequent single gene determinant for Japanese patients with a specific type of congenital heart disease

タイトル和訳： *TMEM260* 遺伝子の c.1617del variant は日本人の総動脈幹遺残症において最も高頻度に見られる病的 variant である

著者名：井上忠、高瀬隆太、内田敬子、古道一樹、須田憲治、渡邊順子、吉浦孝一郎、國松将也、石崎怜奈、東剣虹、稲井慶、宗内淳、古谷喜幸、赤川浩之、山岸敬幸

掲載誌： *Journal of Human Genetics*

DOI：10.1038/s10038-024-01225-w.

【用語の解説】

- (注1) 膜タンパク *TMEM260*：膜タンパク *TMEM260* は細胞内小器官である小胞体の膜に存在し、特定の分子にマンノースという糖を付加する酵素として働きますが、生体内での機能は未だ不明です。*TMEM260* 遺伝子については、先天性心疾患および腎臓、神経の疾患を合併する SHDRA (structural heart defects and renal anomaly) 症候群の原因遺伝子として、これまでに世界で 10 数例の報告がありますが、疾患を発症する機序はまったく不明です。
- (注2) バリエーション：遺伝子の「バリエーション (多様体)」とは、共通する標準的な遺伝子 (DNA) 配列と異なる配列を指します。ヒトの遺伝子は約 99.9%が共通ですが、残りの 0.1%は個人ごとに異なり、多くのバリエーションが存在します。そのほとんどは疾患と関係なく、ヒトの特徴や体質の多様性を生み出すものですが、今回発見された *TMEM c.1617del* のように疾患の発症に関わることが明らかなバリエーションは「病的バリエーション」と呼ばれ、従来の「遺伝子変異」と同義です。従来は頻度 1%を境に疾患に関係しない「遺伝子多型」と、疾患に関係する「遺伝子変異」が区別されていましたが、近年その境は明瞭でないことがわかり、現在では両者を含む「バリエーション」という用語が使用されています。
- (注3) 先天性心疾患：心臓大血管の発生異常に起因する構造の異常により、血液循環の異常を来し、心不全や低酸素血症を起こす疾患です。新生児 100 人に対して約 1 人の割合で発症する、生命に直結する先天異常の中では最も頻度の高い疾患です。さまざまな種類の疾患がありますが、体で酸素を使われて酸素含量の少なくなった血液が右心房—右心室—肺動脈と流れて肺に至る右心系と、肺で酸素を多く取り込んだ血液が左心房—左心室—大動脈と流れて体に酸素を供給する左心系を、きちんと2つに分割するために必要な隔壁 (それぞれ心房中隔、心室中隔、大動脈肺動脈中隔) の形成異常のバリエーションによってさまざまなタイプの構造異常が起こり、各々の疾患名で呼ばれます。本研究の対象となった総動脈幹症は、上記、大動脈肺動脈中隔および心室中隔の形成不全によって、右心系と左心系の血液が2つに分離されず、心臓内で混ざることにより症状を起こします。
- (注4) 染色体 22q11.2 微細欠失：染色体 22q11.2 微細欠失とは、46 本あるヒトの染色体のうち 22 番染色体の長腕の一部が欠失している状態です。日本人では 3000-4000 人に 1 人に見られます。先天性心疾患を引き起こす染色体異常としてはダウン症候群の原因である 21 トリソミーに次いで 2 番目に頻度が高く、特に、大動脈弓離断 (B 型) (約 50%)、総動脈幹症 (約 30%)、ファロー四徴症 (約 15%) の症例に高率に認められます。
- (注5) 常染色体潜性 (劣性) 遺伝、ホモ接合性、ヘテロ接合性：ヒトは一つの遺伝子に対して一対 (2 つ) の対立遺伝子を持っています。疾患の原因となる遺伝子が常染色体上にあり、一対の対立遺伝子の両方に病的バリエーションがあると発症する遺伝形式を常染色体潜性 (劣性) 遺伝といいます。また、一対の対立遺伝子両方ともが同一の遺伝子配列 (遺

伝子型) である状態 (例えば両方の対立遺伝子に同一の病的バリエーションがある状態) をホモ接合性といい、一対の対立遺伝子が異なる遺伝子配列 (遺伝子型) である状態 (例えば一方の対立遺伝子は正常でもう一方の対立遺伝子に病的バリエーションがある状態) をヘテロ接合性といいます。

(注6) フレームシフト: 遺伝子は DNA 塩基配列上の三つ組 (コドンといいます) がタンパクの構成要素であるアミノ酸を決定したり、タンパク合成を終了させたり (終止コドン) します。遺伝子上の塩基に欠失や挿入が起こることで、コドンの三つ組の枠がずれてしまい、以降の構造が全く異なる異常なタンパクが合成されたり、途中で終止コドンが生じたりすることで異常に短いタンパクができあがったりします。フレームシフトをおこすバリエーションは非常に影響の大きい遺伝的原因と判断されます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 予防医療センター
特任教授 山岸 敬幸 (やまぎし ひろゆき)
TEL : 03-5363-3816 FAX : 03-5379-1978

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 奈良・岸
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp
<https://www.med.keio.ac.jp>