

2013. 8. 1

先天性心疾患の10%は突然変異が原因

先天性心疾患は先天異常の中で最も頻度が高く、おおよそ100回の出産につき1回起こる。先天性心疾患の原因として、メンデル遺伝に従うもの、子宮内での薬物への暴露や感染（**風疹**など）によるものを合わせて約25%と言われている。メンデル遺伝に従うものはHolt-Oram症候群、Alagille症候群、DiGeorge症候群のように他の症候を伴うことが多い。一方、残り75%を占める無症候性の純粋な先天性心疾患の原因はほとんど分かっていないのが現状である。本年6月から先天性心疾患の原因に関する論文がNature誌およびNature姉妹誌に3編立て続けに掲載された。その1つ6月号Nature誌の下記の論文で、突然変異が10%の先天性心疾患の原因となることが報告された。

先天性心疾患におけるヒストン修飾遺伝子の*de novo*変異
de novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease S
Zaidi et al. [Nature 2013;498:220-223](#)

先天性心疾患における*de novo*変異

ところで「突然変異」とはなんだろう？ 突然変異を専門的に言うと「*de novo*変異」となり、発端者で初めて生じる変異を指す。*de novo*変異の解析には「トリオ解析」と呼ばれる手法が行われる。トリオ解析とは、発端者とその両親の計3名の遺伝子を解析することであり、両親に見られず発端者のみに見られる遺伝子変異を*de novo*変異と考える。

本論文では、重症の先天性心疾患362トリオ（円錐動脈幹欠損154、左心室閉鎖132、内臓逆位70、その他6）とコントロールとして健常者264トリオで末梢血から得られたゲノムDNAを用いて全ゲノムのシーケンス解析（whole exome sequence:WES）を行っている。*de novo*変異の割合は、1症例につき先天性心疾患群で0.88、コントロール群で0.85と両者で有意な差がなかった。ちなみに、1人当たり1個弱の*de novo*変異が起こるようだ。*de novo*変異のタイプ・起こる場所によっては、「トンビが鷹を生む」ような状態が起こるのだろう。

*de novo*変異全体の解析では有意差が見られなかったが、先天性心疾患は発生時期の心臓に高発現する遺伝子が関与する可能性が高いのでこれらに焦点を絞った解析が行われた。

胎性14.5日のマウス心臓に発現する遺伝子を調べると1万6676遺伝子あり、その中で発現量が上位25%の遺伝子をHHE (high heart expression)、それ以外をLHE (low heart expression) と2群に分けて解析している。また、変異のタイプとしてもタンパク質の機能に与える影響が大きいものが高発現する可能性が高いことが予想される。そこでタンパク質機能に与える影響が弱い方から、

- ・非保存ミスセンス変異一種を超えて保存されていない領域のミスセンス変異
- ・保存ミスセンス変異一種を超えて保存されている領域のミスセンス変異
- ・有害な変異－ナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライシング変異

の3群に分けて解析を行っている。これらのサブ解析の結果を図1に示す。LHE遺伝子（図1青棒）の変異は先天性心疾患群とコントロール群で差がないが、HHE遺伝子（図1赤棒）は先天性心疾患群で有意に多い。タンパク質機能に与える影響の3分類でみると、すべての変異ではオッズ比が2.53（左の赤棒）、保存された塩基のミスセンス変異＋有害な変異では3.60（中央の赤棒）、有害な変異に限ると7.50であり（右の赤棒）、タンパク質に与える影響が大きい変異ほど先天性心疾患で多い。すなわち、先天性心疾患は発生段階の心臓に高発現する遺伝子の有害な*de novo*変異が原因の1つと考えられる。

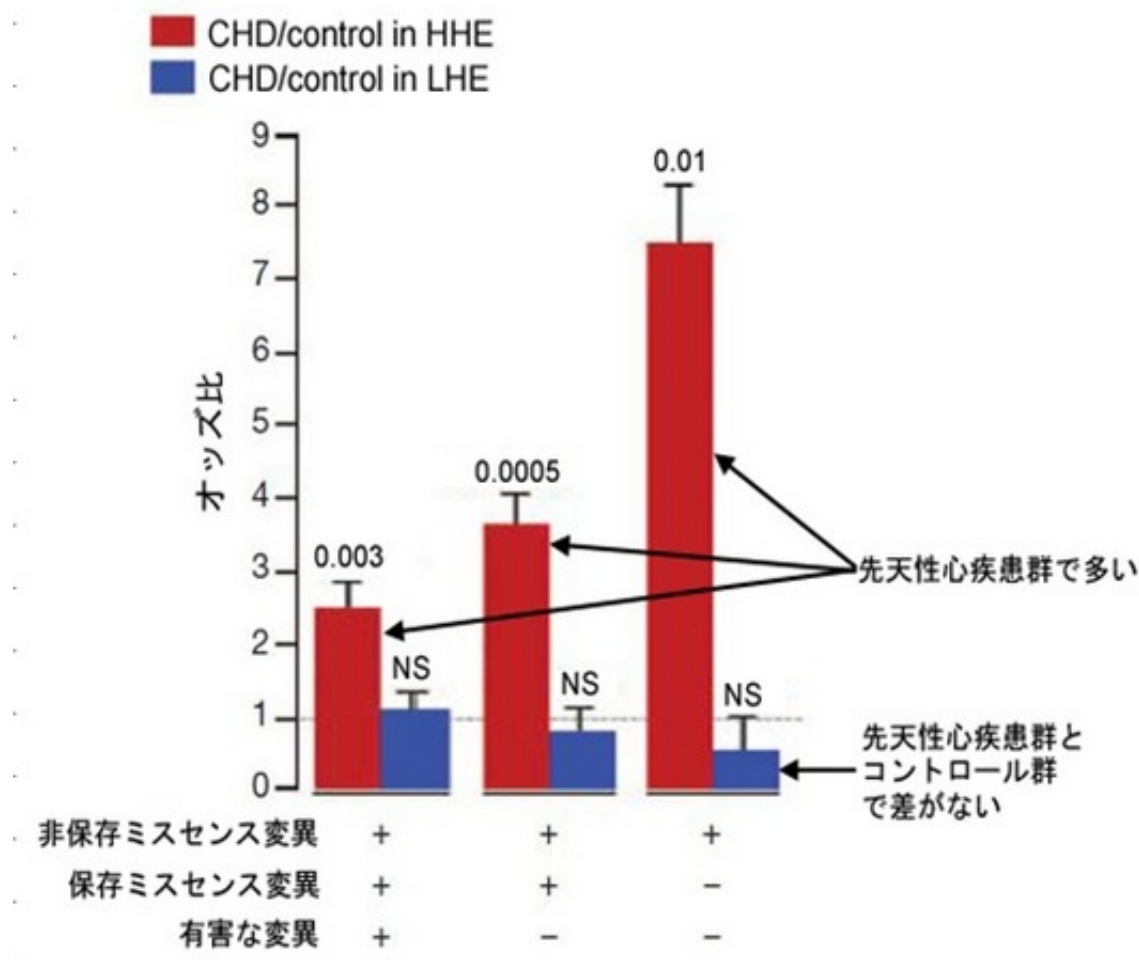


図1 発生段階の心臓高発現遺伝子（HHE）の*de novo*変異

CHD:congenital heart disease; HHE:high heart expression; LHE:low heart expression.

どのような遺伝子に*de novo*変異が起こったのだろうか？ これを調べるために、次にオントロジー解析（機能を元にしたクラス分け）を行っている。全部で26遺伝子に*de novo*変異が同定されているが、その約1/3がヒストン修飾遺伝子に集中していた。

「ヒストン修飾」とはなんだろう？ ヒストンタンパク質にはH2A, H2B, H3, H4の4つのコアヒストンタンパク質があり、これらが各2個ずつ、計8個集まってヒストン複合体が形成される（図2）。ヒストン複合体に染色体が巻きつくとき遺伝子転写はオフの状態となり（偽クロマチン；*psuedochromatin*）、ヒストン複合体に巻きついていない遺伝子は転写がオンの状態（真クロマチン；*euchromatin*）となる。染色体が巻きつくカルボキシ末端からなるヒストンの中心部とは異なり、そのアミノ末端はヒストン複合体から飛び出している。これを「ヒストンテール；*histone tail*」と呼ぶ。

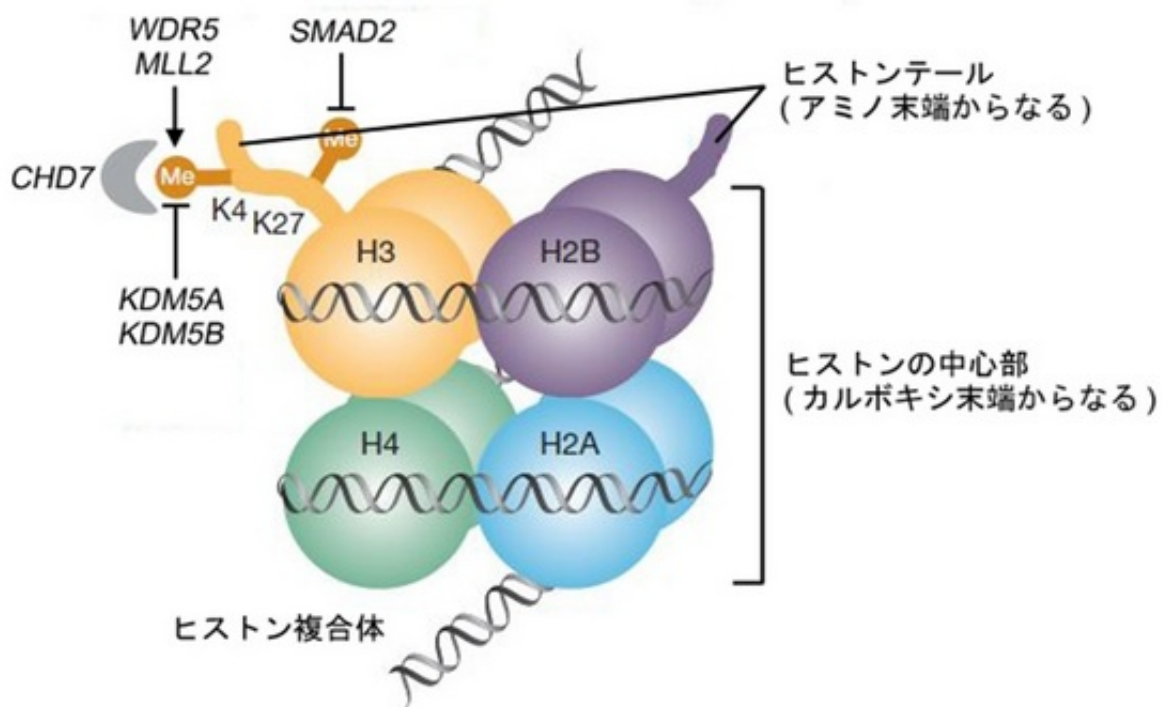


図2 先天性心疾患で変異が見つかったヒストンコード修飾遺伝子

ヒストンテールの特定のアミノ酸のアセチル化、メチル化は「ヒストン暗号*histone code*」と呼ばれ、転写のオン・オフを規定する信号となっている。中でもH3K4のメチル化（H3K4me）は転写オン、H3K27meは転写オフの目印として良く知られている。発生に関わる遺伝子は、多くの場合H3K4とH3K27の両方がメチル化された状態にある（これを「*poised*状態」と呼ぶ）。これは遺伝子転写がオンにもオフにもなりうることを意味しており、発生の時期によって転写のオン・オフがダイナミックに変化する。

先天性心疾患患者では、H3K4のメチル化を増強（*WDR5*、*MLL2*）あるいは抑制（*KDM5A*、*KDM5B*）する4遺伝子、H3K27のメチル化を抑制する1遺伝子（*SMAD2*）、H3K4メチル化を感知する1遺伝子（*CHD7*）の変異が同定された（図2）。心臓発生では結

果オーライということではなく、特定の遺伝子が特定のタイミングで秩序だって発現するという軌跡が重要となる。ヒストン修飾タンパク質の*de novo*変異により心臓発生中の遺伝子発現の軌跡に微妙な変化が生じ、これが先天性心疾患をもたらすものと考えられる。

詳細な方法は筆者も理解していないがある統計学的な手法を用いると、少なく見積もっても先天性心疾患の10%はこのような*de novo*変異が原因と推定される。

本論文から筆者が考えたこと

▶自閉症の患者で行ったトリオ解析からも同様の結果、すなわち発生段階の脳に高発現する遺伝子の*de novo*変異が複数同定された。このように先天異常の原因として、受精時に起こる*de novo*変異が一定の割合で存在するようである。

▶受精時に*de novo*変異を起こすメカニズムは良く分かっていない。先天性心疾患の子供を持つ母親から先天性心疾患の再発率は16%とされており、*de novo*変異が起こりやすい何らかの因子、例えば受精環境などがあるのではないかと思わせる。もしこの何らかの因子の詳細が分かれば、先天性心疾患の予防につながる可能性があるかもしれない。

▶今回は重症の先天性心疾患のみが対象となっているが、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、肺動脈狭窄症などのより一般的な先天性心疾患ではどうだろう？

7月号Nat. Genet.誌に掲載された2編の論文ではより一般的な先天性心疾患でGWASが行われた。漢系中国人の心室中隔欠損症と心房中隔欠損症で2つの多型（[Nat. Genet. 2013;45:818-822](#)）、ヨーロッパ系人種の心房中隔欠損症で1つの多型（[Nat. Genet. 2013;45:823-824](#)）が同定された。トリオ解析を行っていないので厳密なことは言えないが、先天性心疾患の家族歴がないことから論文の筆者らは*de novo*変異であることを想定している。一般的な先天性心疾患でも*de novo*変異による同様の機序が関与するのかもしれない。

日経BP社

© 2006-2013 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.