

総説

肺血管リモデリングの発症機序に迫る

肺高血圧症における遺伝子変異と臨床像の関連

中山 智孝 佐地 勉

東邦大学医学部小児科学講座 (大森)

要約：近年の分子細胞学的研究の進歩により，肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の発症には遺伝的素因と危険因子が相互に関連し，肺小動脈の炎症-変性-増殖を軸とした，内皮細胞機能障害，平滑筋細胞のアポトーシス抵抗性と無秩序な細胞増殖による血管壁の肥厚性変化とリモデリングが主たる病因であることが明らかとなってきた．原因不明と考えられてきた特発性/遺伝性 PAH の一部では，bone morphogenetic protein type II receptor gene (*BMPR2*)，activin receptor-like kinase (*ALK*) 1 gene (*ALK1*)，*ALK6*，*Endoglin* や細胞内シグナル *Smad8* の変異が家族例の 50~70%，孤発例 (特発性) の 20~30% に発見される．常染色体優性遺伝の形式をとるが，浸透率は 10~20% と低い．全般的に遺伝子変異陽性の PAH 症例は陰性の症例に比べて発症年齢が若く，血行動態が重症で予後も悪いことが報告されている．変異の種類別の詳細な解析は症例数が少なく，今後の課題である．現状では遺伝子変異に特異的な治療薬は存在しないが，今後は遺伝子変異に応じたテーラーメイドの治療法の確立が期待される．

東邦医学会誌 62(3) : 194-196, 2015

KEYWORDS : gene mutation, clinical phenotype, pulmonary arterial hypertension (PAH)

2008 年に開催された国際会議 (第 4 回肺高血圧症ワールド・シンポジウム，ダナポイント，米国) 以降，家族歴を有する肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) と遺伝子変異が判明している特発性 PAH をまとめて遺伝性 PAH と呼ぶようになった．罹患関連遺伝子として bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor gene (*BMPR2*)，activin receptor-like kinase (*ALK*) 1 gene (*ALK1*)，*Endoglin* などが明記されている．PAH における遺伝子変異と臨床像の関連について解説する．

特発性 PAH の疫学

発症頻度は 1~2 人/100 万人/年と極めてまれである．肺小動脈に閉塞性病変を来し，肺動脈圧が上昇する進行性の経過を辿り，予後不良な疾患である．平均発症年齢は 36 歳，男女比は 1 : 3 で女性に多く，小児期発症例は全体の約 25%，約 6% が家族性で常染色体優性遺伝の形式をとるが，浸透率は 10~20% と低い，などの特徴がある．

PAH の病因

主な病変部位は前毛細血管の細小動脈である．近年の分子細胞学的研究の進歩により，発症のきっかけとなるさまざまな発症関連因子が判明してきた．1980 年代までの血管の“過剰収縮ならびに弛緩低下の不均衡”説から，炎症-変性-増殖を軸とした，内皮細胞機能障害を発端とした正常内皮細胞のアポトーシス亢進，異常平滑筋細胞のアポトーシス抵抗性獲得と無秩序な細胞増殖による“血管壁の肥厚性変化とリモデリング (再構築)”説へと，原因論のパラダイムシフトが起こってきた^{1,2)}．遺伝子学的にも原因不明の特発性/遺伝性の一部では，*BMPR2*，*ALK1*，*ALK6*，*Endoglin* や細胞内シグナル *Smad8* の変異が家族例の 50~70%，孤発例 (特発性) の 20~30% に発見される^{3,4)}．

PAH の疾患遺伝子

BMPR2 遺伝子と *ALK1* 遺伝子が広く知られている．*BMPR2* 遺伝子は現在までに家族性 PAH (familial PAH : FPAH) の 70%，散発性 PAH (idiopathic PAH : IPAH)

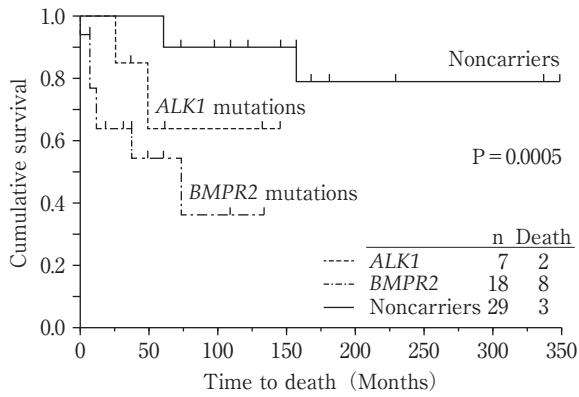


図1 日本人PAH小児例における遺伝子変異と予後(文献8より引用)

BMPR2およびALK1“変異あり”群は“変異なし”群よりも予後が有意に悪い。

BMPR2: bone morphogenetic protein type II receptor gene, ALK1: activin receptor-like kinase 1 gene

の11~40%に変異が認められており、200以上の変異が報告されている。ALK1遺伝子は肺高血圧を伴う遺伝性出血性毛細血管拡張症(hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT)の患者や、FPAH/IPAHの患者に変異が報告されている。これらは共にtransforming growth factor- β (TGF- β)スーパーファミリーに属し、BMP/TGF- β シグナル伝達に関係する。BMPは骨・軟骨形成促進や胎児期の器官形成に関与している。BMP受容体を介し、血管内皮・血管平滑筋細胞において、細胞増殖やアポトーシスを増殖抑制的に制御している。BMPR2遺伝子の変異により、血管壁で無秩序な細胞増殖が生じ、肺高血圧を来すと考えられている。

また近年、2012年にCaveolin1 (CAV1)、2013年にカリウムチャンネル遺伝子であるKCNK3、2013年に膝蓋骨形成不全(small patella syndrome)の原因遺伝子であるTBX4など、TGF- β シグナル伝達系とは直接関係がない遺伝子がPAH発症に関与していることが報告された⁵⁻⁷⁾。

BMP/TGF- β シグナル伝達機構

BMPはI型(ALK1~7)とII型(BMPR2など)の受容体に結合し、Smad蛋白を活性化して細胞内にシグナルを伝達する。BMPをリガンドとする系は、血管平滑筋細胞の増殖抑制や血管内皮細胞のアポトーシス抑制を行う。BMPとI型II型受容体との3つの複合体の形成が引き金となり、II型受容体活性によってI型受容体がリン酸化され、BMP受容体に特異的なSmad(receptor-regulated Smad: R-Smad)であるSmad1/5/8のリン酸化が生じる。ついでTGF- β と共通のSmad(common-mediator Smad: Co-Smad)であるSmad4と結合して核内へ移行し、deoxyribonucleic acid(DNA)に結合して応答遺伝子の発現を

誘導する。TGF- β をリガンドとする系は、血管平滑筋細胞の増殖と成熟を進める。TGF- β の場合にはTGF- β RIIに結合し、ついでI型受容体がリクルートされSmad2/3のリン酸化を介してSmad4と複合体を形成し、転写活性を担うことになる。EndoglinはTGF- β 受容体の補助的役割を果たす。これらシグナル伝達は抑制性Smad(inhibitory Smad: I-Smad)であるSmad6/7によって細胞内で制御される。血管系においてはこれらが拮抗的に働いており、PAHはこの不均衡によって生じるとの説が一般的である。

PAHにおける遺伝子変異と臨床像

自験例を含む東京女子医科大学との共同研究では小児PAH57例の解析でBMPR2遺伝子変異18例(31.6%)、ALK1変異7例(12.3%)、ALK6変異2例、SMAD8変異1例が見つかった。残り29例(50.9%)では原因遺伝子が同定されていない。諸外国からの報告同様、遺伝子変異を有するPAH症例は変異のない症例に比べて予後が不良である(図1)⁸⁾。ALK1変異群ではその傾向が強いとの報告もある⁹⁾。ALK1変異群はBMPR2変異群や変異なし群に比べて診断時年齢が若い。遺伝子変異の種類別の詳細な比較は症例数が少なく、今後の課題である。最近、BMPR2変異群のうち、細胞質側末端領域での変異は他の領域(キナーゼ領域など)での変異に比べ、PAHの発症年齢が高く、肺血行動態が軽症、血管拡張反応性が良好だったと報告された。現状では遺伝子変異に特異的な治療薬は存在しないが、今後は遺伝子変異に応じたテーラーメイドの治療法の確立が期待される。

おわりに

PAH原因遺伝子は近年多数報告されているが、依然半数は不明である。BMPR2、ALK1など罹患関連遺伝子の同定は予後予測に有用である。BMPR2、ALK1以外の新規遺伝子検索はPAH発症機序の解明に重要である。今後もBMP/TGF- β シグナル伝達に関係する遺伝子の解析を行うとともに、クロストークする他のシグナル伝達経路の遺伝子の解析へと発展させる必要がある。

文 献

- 1) Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M: Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **118**: 1486-1495, 2008
- 2) Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al: Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **54**: S20-31, 2009
- 3) Fujiwara M, Yagi H, Matsuoka R, et al: Implications of mutations of activin receptor-like kinase 1 gene (ALK1) in addition to bone morphogenetic protein receptor II gene (BMPR2) in children with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* **72**: 127-133, 2008

- 4) Shintani M, Yagi H, Nakayama T, et al: A new nonsense mutation of *SMAD8* associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* **46**: 331–337, 2009
- 5) Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al: Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* **5**: 336–343, 2012
- 6) Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al: A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **369**: 351–361, 2013
- 7) Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EMHF, Roofthoof MTR, et al: *TBX4* mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* **50**: 500–506, 2013
- 8) Chida A, Shintani M, Yagi H, et al: Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in *BMP2* and *ALK1* mutation carriers. *Am J Cardiol* **110**: 586–593, 2012
- 9) Girerd B, Montani D, Coulet F, et al: Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an *ACVRL1* (*ALK1*) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* **181**: 851–861, 2010