

## Toho Journal of Medicine Vol.1 No.2 掲載論文の紹介

---

Analysis of Genetic Mutations Related to TGF- $\beta$ /BMP Signaling in Children and Adults with Pulmonary Arterial Hypertension

(成人および小児 PAH における TGF- $\beta$  経路関連疾患遺伝子の解析)

Kojima Y, Shintani M, Nakayama T, Furutani Y, Saji T, Nakanishi T

Toho J Med 1 (2): 23-31, 2015

### 要約:

**背景:** 肺動脈性高血圧 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の疾患遺伝子として形質転換成長因子 transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 経路に属する *bone morphogenic protein receptor2* (BMPR2), *endoglin* (ENG) および *activin receptor-like kinase1* (ALK1) 遺伝子が知られている。以前の研究でわれわれは小児 PAH 57 例で BMPR2 変異 18 例, ALK1 変異 7 例を同定した。さらに同経路の ENG, SMAD1-8, ALK3, ALK6 を解析し, SMAD8 変異 1 例, ALK6 変異 2 例を同定した。今回われわれは PAH と TGF- $\beta$ /bone morphogenic protein (BMP) 経路の相関を拡大して調べた。

**方法:** 成人 PAH 21 例に BMPR2, ALK1, ENG, SMAD8, ALK6 のスクリーニングをし, 変異のない症例について SMAD1-7, ALK2-5, ALK7 を追加解析した。一方以前の小児 PAH 研究において BMPR2, ALK1, ALK3, ALK6, ENG, SMAD1-8 変異のない 29 例に ALK2, ALK4, ALK5, ALK7 を解析した。

**結果:** 成人 PAH 21 例において BMPR2 変異 9 例, ALK1 変異 1 例を同定した。いずれも変異のない 11 例の追加解析では遺伝子変異を同定できなかった。またスクリーニングで変異のない小児 PAH 29 例は, 追加解析で遺伝子変異を同定できなかった。

**結論:** 本研究では, BMPR2 と ALK1 の変異を同定したが, 他の遺伝子は, idiopathic PAH (IPAH) の成人における TGF- $\beta$  経路に属する遺伝子変異は同定されなかった。最近では新規疾患関連遺伝子が whole exome sequence (WES) 法で発見されており, 今後さらなる拡大解析が PAH 疾患遺伝子同定に重要となるだろう。

**索引用語:** 肺動脈性高血圧, TGF- $\beta$  superfamily, BMPR2

---