

現パターンを比較したところ、個体発生における左右軸の決定に影響を与える転写因子Foxh1の発現が、Gata6変異体を強制発現させた細胞で有意に低下することが判明した。

考察

近年、個体発生における左右軸形成過程で、転写因子NODALを中心とした遺伝子制御機構が重要な役割を果たすことが注目されている。転写因子FOXH1は、NODALの下流で作用することが知られており、さらにFOXH1の遺伝子変異が、左右軸形成異常に起因したヒト先天性心疾患の原因となることが報告されている (Roeselar H. et al. Am J Hum Genet 2008)。今年度の私たちが得た解析結果は、FOXH1がGATA6の下流で発現制御を受けることを示しており、GATA6の遺伝子変異がNODAL-FOXH1を中心とした左右軸形成過程に影響を及ぼす可能性が示唆された。

結論

転写因子GATA6が内臓錯位症候群の新規原因遺伝子である可能性が示唆された。今後さらに症例数を増やして解析を進めることにより、新たな原因遺伝子候補が複数見つかることが期待される。

健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

研究発表

1. 論文発表

Kodo K et al. GATA transcription factors in congenital heart defects: a commentary on a novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. J Hum Genet. 2010 Oct;55(10):637-8.

2. 学会発表

Kodo K et al. Comprehensive genetic approach for congenital heart diseases revealed sequence variants in cardiac progenitor marker genes. AHA 2010, Chicago

古道一樹ほか, 先天性心疾患の新規原因遺伝子GATA6の同定と疾患発症分子機構の解明. 第35回日本小児循環器学会 2009神戸

知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

「内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究」

研究分担者 松裏裕行 東邦大学医療センター大森病院小児科 准教授

研究要旨

無脾症候群と多脾症候群からなる内臓錯位症候群は、複雑心奇形に内臓異常や免疫低下を合併する希な、原因不明の疾患で、未だ効果的な治療方法は未確立、予後不良である。小児慢性特定疾患治療研究事業における対象疾患であるが、本症の最適な管理法に関するまとまった研究はなされていない。そこで本研究は、内臓錯位症候群の最適管理法指針を作成しようとする、東京女子医科大学を中心として多施設共同研究に参画しするもので、後方視的にデータを集積する。

研究目的

無脾症候群、多脾症候群の臨床像の患者を登録し、病態把握、自然歴の把握、手術法と手術時期、感染予防や予後に関するデータ分析を多施設共同で組織的、体系的に行う。心不全や細菌感染症のリスクを調べ、心不全治療の有効性、ワクチン接種や予防的抗生物質内服投与の有効性を検討する。

研究方法

過去の先天性心疾患を伴う内臓錯位症候群の小児の病歴簿を調べ、病態、心奇形の組み合わせ、手術法、手術成績、予後、内臓奇形の頻度、重症細菌感染症の頻度を調べる。 対照として、内臓錯位症候群を伴わない先天性心疾患（両大血管右室起始、左心低形成症候群）で同様に調べ得られたデータをデータベースソフトに入力して集計する。

（倫理面への配慮）

患者氏名は匿名化して入力し施設外へ個人情報が出ないよう留意した。使用したPCはデスクトップで院内でのみ使用し、かつIDとPWDを設定することに第三者が操作できないようにした。

研究結果

無脾症候群19症例、多脾症候群6症例判別困難な内臓錯位症候群3症例、非内臓錯位症候群8症例、合計36例を集積して主任研究者から指定されたフォーマットにより登録し、主任研究者へ提出した。性別は男性14例、女性22例で調査の時点で死亡が確認されていたのは18例であった。

考察

国外の研究で内臓錯位症候群の自然歴、予後、内科的管理について総合的に検討した研究はない。

本症候群は乳児期早期よりチアノーゼを伴った高度心不全をきたすことが多いが、外科的治療と内科的治療の最適な組み合わせについては不明である。

また脾臓摘出後の無脾症候群の患者においては、肺炎双球菌や髄膜炎菌などによる重症細菌感染症に罹患するリスクが高いことが知られており、抗生物質の予防投与が推奨されている。しかし国内外で本症候群の細菌感染症のリスクがどれくらい高いのかについての研究はなされていない。

本研究はじめて、内臓錯位症候群の総合管理についての研究を行うと思われる。分担研究者のみのデータでは有意な結論を導き出すのは困難であるが、多施設からデータを持ち寄り解析することにより科学的に意義ある結論が導きだせるものとする。

結論

指針が作成されれば、本疾患を持つ子どもや成人の疾患克服のために大きく寄与することができる。長期的にも、内臓錯位症候群の小児の予後が改善されることが期待でき、ひいては小児の医療、保健のレベルの向上につながるものである。

研究発表

1. 論文発表

筆頭著者としての発表はなく、申述すべきことなし

2. 学会発表

筆頭演者としての発表はなく、申述すべきことなし

知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

申述すべきことなし

2. 実用新案登録

申述すべきことなし

3. その他

申述すべきことなし

「内臓錯位症候群の疫学と治療実態に関する研究：疾患遺伝子機能解析」

研究分担者 竹島 浩 京都大学大学院薬学研究科 教授

緒 言

内臓錯位症候群は心奇形を特徴とする内臓異常と免疫低下を合併する症候群であり、原因や治療法が未確立で、予後不良の疾患である。本分担研究では、内臓錯位症候群の患者における DNA 解析にて責任遺伝子の候補が指摘された際に、遺伝子変異導入による疾患モデル動物を作成して、変異と内臓錯位症の直接的な因果関係を解明することを目的としている。H22 年度の分担研究では、昨年度に引き続き心筋細胞に発現するミツグミン 53 (MG53) に着目し、その遺伝子欠損マウスを用いた研究を遂行した。得られた成果からは、①MG53 欠損マウスでは内臓錯位に連関する形態的異常は認められないものの、②MG53 は心筋細胞の膜修復機構における鍵分子として機能し、③虚血再灌流による心筋細胞死に対して保護的に機能することが示された。

方 法

昨年度までの研究にて、MG53 に関する cDNA、特異的抗体、遺伝子欠損マウスなどの研究材料は全て作製済である。個体・組織レベルの実験は竹島研究室(京都大学薬学研究科)にて、細胞生理学実験については共同研究者である Jianjie Ma 教授(米国 NJ 州立大医学部)のグループとともに行なった。

結 果

①MG53 による心筋保護作用：蛍光標識 MG53 を発現した単离心筋細胞に対してサポニンによる膜損傷を与えると、骨格筋で既に観察された現象と同様に、MG53 の表層膜への集積が観察された。単离心筋細胞への低酸素と過酸化水素水による細胞死誘導実験においては、MG53 の強制発現により細胞保護作用が、MG53 のノックダウンにより細胞死亢進が観察された。従って、骨格筋のみならず心筋細胞においても、MG53 は細胞膜修復機構における鍵分子として機能しており、心筋細胞死に密接に関連することが示された(発表論文1)。

②MG53 欠損マウスにおける虚血再灌流による心筋損傷の増悪：心筋膜損傷に対応した MG53 の表層膜への集積は、メチルサイクロデキストリンや還元剤により抑制されることから、コレステロールや細胞外酸化環境に依存することが示唆された。また、虚血再灌流による心筋損傷実験では、MG53 欠損マウスにて心筋細胞死の増強が観察された。従って、MG53 は in vivo 状況下において心筋細胞死に対して保護的に機能することが示唆される(発表論文2)。

考 察

上記の研究により、MG53 は物理的刺激のみならず、酸素欠乏による心筋細胞死の誘導に際しても、膜修復機能を介して細胞保護作用を発揮することが判明した。現在遂行中の実験では、マウス血清中に免疫抗体法で検出可能な量の MG53 が含まれており、筋損傷を誘導するトレッドミル走行負荷により検出量が増加することが観察されている。筋損傷により表層膜へ動員される MG53 の一部は細胞外へ放出されるものと推定される。長きに渡りクレアチンキナーゼ (CK) やアルドラーゼ (ALD) は骨格筋/心筋の損傷マーカーとして臨床検査で利用されているものの、筋ジストロフィーなどでは有効に活用できない症例も多く知られている。心筋/骨格筋の損傷に対応する診断マーカーとしての血中 MG53 に関する検討も今後の課題である。

発表論文

1. Cao et al. MG53 constitutes a primary determinant of cardiac ischemic preconditioning. *Circulation* 121, 2565-2574, 2010.
2. Wang, et al. Cardioprotection of ischemia/ reperfusion injury by cholesterol-dependent MG53- mediated membrane repair. *Circ. Res.* 107, 76-83, 2

「内臓錯位症候群の単心室患者がフォンタン型手術に到達できない原因」

研究分担者 石川 司朗 福岡市立こども病院 循環器科 部長
研究協力者 中村 真 福岡市立こども病院 循環器科

研究要旨

内臓錯位症候群のフォンタン型手術非到達率は、203 例中 81 例の 40%で、その内わけは、死亡が 73 例（90%）、生存が 3 例（3.8%）、ドロップアウトが 5 例（6.2%）であった。

フォンタン型手術非到達の原因は、肺静脈狭窄が 20 例（24.7%）、心室機能不全が 19 例（23.8%）、感染症が 7 例（8.6%）の順で多かった。

肺静脈狭窄 20 例では、総肺静脈還流異常合併が 19 例、共通肺静脈閉鎖が 1 例で、総肺静脈還流異常修復術施行が 15 例、肺静脈狭窄解除のための stent 留置が 1 例であった。肺静脈狭窄の原因は、手術症例の肺静脈吻合口の再閉塞とともに、手術施行部位と無関係な肺静脈閉塞や共通肺静脈腔と心房との構築異常に由来する修復困難な肺静脈閉塞などを認めた。

心室機能不全 19 例の原因は、房室弁閉鎖不全（人工弁置換術も含む）に伴う収縮力低下（8 例）、体肺短絡術後の高肺血流に伴う心不全（6 例）および術直後の低心拍出状態（3 例）などであった。

感染症 7 例は、細菌性髄膜炎（2 例）、敗血症（2 例）およびインフルエンザ（1 例）などが病名で、その原因として、肺炎球菌が 3 例に、インフルエンザウイルス（A 型）が 1 例に同定された。総括として、内臓錯位症候群の単心室症例においてフォンタン型手術到達率を向上させるために、総肺静脈還流異常合併に伴う肺静脈狭窄対策（手術時期や手術方法の工夫）、共通房室弁閉鎖不全に伴う心機能低下対策（心筋保護療法）、感染症対策（患者家族への啓蒙、インフルエンザ菌感染予防ワクチンおよび肺炎球菌感染予防ワクチンの実施）などが重要で、この観点から患者管理および治療戦略を再検討する必要がある。

研究目的

機能的単心室症例は、10 年前に比べ外科治療（右心バイパス術前の姑息術における改良や段階的右心バイパス術）成績、胎児エコーでの診断精度の向上、

母体管理、非手術時期の内科的管理などの向上によってフォンタン型手術到達率は向上してきた。しかし、その中で左心低形成症候群や内臓錯位症候群症例では、依然として満足できる治療成績とは言い難いのが実情である。本年度の研究は、当施設で経験した内臓錯位症候群症例のうちフォンタン型手術に到達できなかった症例について、後方視的にその原因を調べ、安定したフォンタン循環確保にむけての患者管理と治療戦略について検討することである。

研究方法

フォンタン型手術非到達81例のフォンタン術に到達できなかった原因を後方視的に診療録などで調査した。

研究結果

A. 症例（表1）：

当施設での機能的単心室855例中、203例（23.7%）が内臓錯位症候群であった。うち81例（40%）がフォンタン型手術非到達例であった。性別は男性51例、女性30例で、共通房室弁が46例（57%）に認められた。心外型総肺静脈還流異常合併が39例（48%）であった。これらの項目をフォンタン型手術に到達した症例と比較すると、共通房室弁症例がフォンタン型手術到達群に比べ有意に少なく（フォンタン型手術非到達群：到達群＝57%：83%， $p < 0.0001$ ）、心外型総肺静脈還流異常合併例が有意に多かった（フォンタン型手術非到達群：到達群＝48%：30%， $p < 0.05$ ）。主なデータを表1に示す。

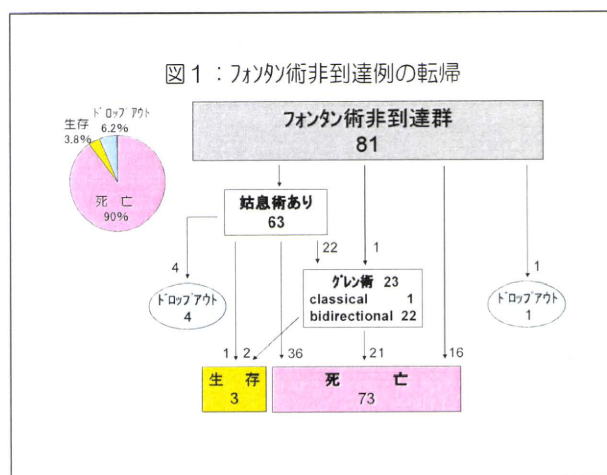
表1：症例のプロファイル

	フォンタン術非到達群	フォンタン術到達群
例数(全203例中)	81例(40%)	102例(50%)
性別(男/女)	51/30	54/48
心臓：共通房室弁口	46(57%)*	85(83%)*
心臓：その他	35(43%)	17(17%)
心外型総肺静脈還流異常合併	39(48%)**	31(30%)**
心臓以外の合併奇形	6(7%)	14(14%)

B. フォンタン

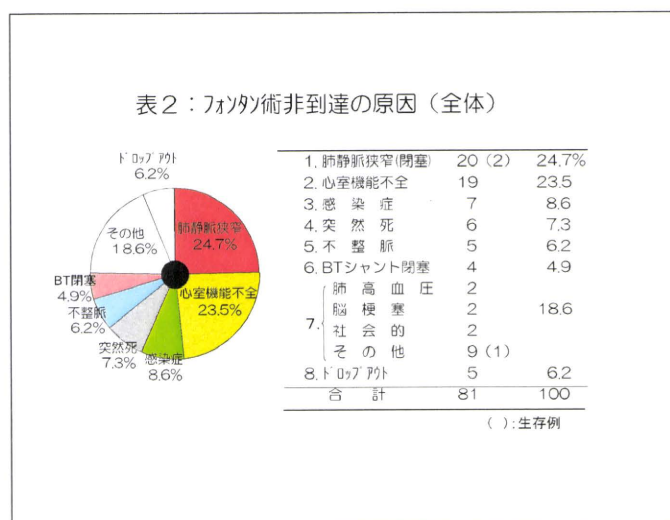
フォンタン型手術非到達 81 症例中、姑息術をうけた症例が 63 例 (77.8%) であり、そのうち 22 例がグレン術に到達した。一方、姑息術を行わずにグレン術まで到達した症例は 1 例であった。両者を加えた計 23 例 (classical Glenn 1 例、両方向性 Glenn 22 例) (28.4 %) がグレン術まで到達した。転帰として、死亡が 73 例 (90%)、生存が 3 例 (3.8%) およびドロップアウトが 5 例 (6.2%) であった。

図 1 にフローチャートを示す。



C. フォンタン型手術非到達の原因 (表 2)

フォンタン型手術に到達できなかった原因は、肺静脈狭窄 20 例 (24.7%)、心室機能不全 19 例 (23.5%)、感染症 7 例 (8.6%)、突然死 6 例 (7.3%)、不整脈 5 例 (6.2%) および体肺短絡路閉塞 4 例 (4.9%) などの順に多かった。表 2 に主な原因を示す。中でも、肺静脈狭窄、心室機能不全、感染症および不整脈の症例について以下に詳述する。



C-1. フォンタン型手術非到達の原因：肺静脈狭窄 (表 3)

肺静脈狭窄 20 例中、18 例が死亡し、2 例は生存していた。房室弁形態では共通房室弁が 14 例 (70%) であった。総肺静脈還流異常の形態は、心外型が 17 例 (I b : 5 例、III : 5 例、I a : 3 例、混合型 : 3 例、不明 : 1 例) (85%) で、心臓型が 2 例 (II a : 1 例、II b : 1 例) (10%) であった。また、共通肺静脈閉鎖が 1 例あった。総肺静脈還流異常手術施行例は、外科手術 15 例、PV stent 留置術 1 例の計 16 例で、残り 4 例は肺静脈血流が確認できず手術非適応と判断された。死亡した 18 例の死亡時年齢は、生後 2 日~1 歳 4 か月で、中央値は 97 日であった。手術を施行した 16 例の肺静脈狭窄の部位は、構造的 (解剖学的) 異常に由来が 4 例、手術施行の肺静脈吻合口の再狭窄が 3 例、手術とは無関係な肺静脈閉塞が 3 例、その他が 6 例であった。手術非適応例は、4 例とも肺静脈閉塞によるものであった。表 3 に肺静脈狭窄に起因したフォンタン術非到達のまとめを示す。

表 3 : フォンタン術非到達の原因
肺静脈狭窄 : 20 例 (死亡 18 例、生存 2 例)

性 別	男 12	女 8	
心 臓 形 態	共通房室弁口	14	それ以外 6
肺静脈還流異常 形 態	心外型TAPVC	17	I b 5, III 5, I a 3, 混合 3, 不明 1
	心臓型TAPVC	2	II a 1, II b 1
	共通肺静脈閉鎖	1	
手 術 施 行	あ り	16	TAPVC 修復 15, PV stenting 1
	な し	4	PV flow確認できず
死亡年齢(18例)	中 央 値	97日	(2日~1歳4か月)

・手術例 (16例) : 構造的 (解剖学的) 異常に由来 4例、PV orificeの再狭窄 3例、手術とは無関係な肺静脈閉塞 3例、その他 6例
・非手術例 (4例) : 肺静脈閉塞 4例

C-2. フォンタン型手術非到達の原因 : 心室機能不全 (表 4)

心室機能不全が原因によるフォンタン型手術非到達 19 症例は全例死亡していた。性別は男性 13 例、女性 6 例、主心室形態は右室が 7 例、左室が 2 例、C 型が 7 例、未確定が 3 例であった。共通房室弁は 11 例 (57.9%) に認めた。

心機能不全の原因としては、房室弁閉鎖不全に伴う心室収縮力低下が 8 例 (共通房室弁 7 例)、高肺血流による心不全が 6 例 (modified BT 短絡術 3 例、original BT 短絡術 2 例、肺静脈狭窄バルーン解除後 1 例) および手術直後の低心拍出状態が 3 例 (共通房室弁 3 例、総肺静脈還流異常合併 2 例) に認められた。表 4 に心室機能不全に起因したフォンタン術非到達のまとめを示す。

表4：フォンタン術非到達の原因
心室機能不全：19例（死亡19例）

性別	・男 13	女 6
心臓形態	・主心室形態	右室 7、左室 2、C型 7、未確定 3 (共通房室弁 11)
原因	1) 房室弁閉鎖不全を伴う心室駆出率低下	8 共通房室弁 7、右室性単心室 1
	2) 高肺血流心不全	6 modified BT 3、original BT 2 肺静脈狭窄パルシ解除後 1
	3) 術直後低心拍出状態	3 共通房室弁 3 (TAPVC合併 2)
	4) 詳細不明	1 一側房室弁閉鎖 1
	5) その他	1 脳梗塞合併 1

C-3. フォンタン型手術非到達の原因：感染症（表5）

感染症が原因によるフォンタン型手術非到達例では、細菌性髄膜炎が2例、敗血症が2例、インフルエンザ、肺炎および上記道炎がそれぞれ1例ずつであった。病原体が判明したのは4例で、肺炎球菌3例、インフルエンザウイルス（A型）1例であった。死亡時期は、段階的右心バイパス術後が4例、および姑息術後が3例であった。表5に感染症に起因したフォンタン術非到達のまとめを示す。示す。

表5：フォンタン術非到達の原因
感染症：7例（死亡7例）

心臓病名	到達手術	感染症名	原因	死亡年齢
1. SV,CAVC, PA, TAPVC	BT-It (original)	細菌性髄膜炎	肺炎球菌	1歳
2. SV, PA, TGA	BT-It (original) PDAホルマリン固定	上気道炎	?	5か月
3. SV,CAVC, PA, bil SVC	bil. BDG, PA plasty	細菌性髄膜炎	肺炎球菌	6か月
4. SV,CAVC, PA, bil SVC, TAPVC (1b)	1.BT-rt (modified) 2.BDG,CAVVplasty	敗血症	肺炎球菌	11か月
5. SV,CAVC, PS, TAPVC (2b)	BDG, PA plasty, PAB, CAVV plasty	敗血症	?	1歳
6. SV,PA, MAPCA PAPVC	1. BT-rt (modified). rt MAPCA ligation 2. BDG, It-UF	インフルエンザ	インフルエンザウイルス(A型)	1歳11か月
7. SV,CAVC, PA, TAPVC (1a)	BT-rt (modified), TAPVC repair	肺炎	?	6か月

C-4. フォンタン型手術非到達の原因：不整脈（表6）

不整脈に起因したフォンタン型手術非到達例は5例認められ、上室性頻拍が3例、異所性接合部頻拍、心室頻拍がそれぞれ1例であった。死亡年齢は、26生日

～14歳6か月で、中央値5か月であった。表6に不整脈に起因したフォンタン術非到達例のまとめを示す。

表6：フォンタン術非到達の原因
不整脈：5例（死亡5例）

心臓病名	到達手術	手術年齢	不整脈名	死亡年齢
1. SV,CAVC,SA PS,TAPVC(1a)	1. TAPVC repair 2. BDG,PAB,CAVV plasty 3. classical Glenn, PA debanding	3歳3か月 13歳8か月 13歳8か月	PSVT, VT	14歳6か月
2. SV,CAVC,SA PA, bil SVC advanced AVB	1. BT-It 2. BT-rt, PM implantation 3. PM reimplantation	2か月 7歳4か月 9歳7か月	VT?	11歳10か月
3. SRV,SA,PA	1. BT-It, RPA plasty	26日	JET	26生日
4. SRV,MA,TGA, PS, bil SVC, TAPVC(Ⅲ)	1. TAPVC repair, BT-rt, AVV plasty 2. BT-It	3日 1か月	AT	5か月
5. SRV,CAVC, DORV,PS	BT-It	1か月	PSVT	5か月

考察

昨年度の本研究報告で述べたように、内臓錯位症候群では、フォンタン型手術到達率は、他の機能的単心室症例に比べ低く、その原因として最も重要な因子は、総肺静脈還流異常の合併による肺静脈閉塞病変があげられる。

ただ、手術に関連した肺静脈閉塞病変は少なく、手術非適応と判断された肺静脈閉塞や、共通肺静脈腔と心房との距離が遠く修復術を行ったが構造的（解剖学的）に無理があり術後に閉塞病変を来した例、手術部位とは無関係と判断される部位での肺静脈閉塞病変の出現など、外科的に修復し難い病変が存在していることが判明した。

心室機能不全によるフォンタン型手術非到達例の中で、共通房室弁であったために術後の閉鎖不全による心収縮力の低下した例に対しては、房室弁形態を三次元エコーなど新しい技術を駆使し、術前評価をより正確に行い、修復術に備えることや弁形成術のさらなる工夫などの内科と外科が一体となったさらなる技能向上を目指す必要がある。体肺短絡術後の高肺血流に伴う心不全例からは、より適正な径・長さの人工血管を選択することが対策として重要と考える。感染症による死亡例を減らすためには、以前より推奨されている抗生剤予防内服の徹底や今日、とくに無脾症候群症例で重症化しやすい肺炎球菌感染予防の

ためワクチン接種（プレベナー™）、乳幼児髄膜炎の起炎菌として多いインフルエンザ桿菌タイプbに対する予防接種（アクトヒブ™）および重症心疾患患者に対するRSウイルス感染による重篤な下気道疾患予防のバルビズマブ投与（シナジス™）を徹底することも一助となろう。また、患者やその親族への感染予防対策や罹患時の速やかな医療機関の受診など日常生活への教育活動を、繰り返し行うなどの対策に心がける必要もあろう。

内臓錯位症候群では、右側相同例の頻脈性不整脈、左側相同例の徐脈性不整脈発症に注意が必要で、患者からの問診で不整脈につながる症状を見逃さない努力とともに、不整脈を疑った場合は24時間心電図検査などを施行して不整脈診断に努め、不整脈による有症状例には、薬物・非薬物を含めた不整脈治療を時期を逸することなくはじめることが、フォンタン型手術非到達例の減少に寄与すると考える。

総括として、内臓錯位症候群の単心室症例では、共通房室弁閉鎖不全に伴う心機能低下対策（心筋保護療法）、総肺静脈還流異常合併に伴う肺静脈狭窄対策（正確な術前診断、手術時期や手術方法の工夫）、感染症対策（抗生剤予防内服、ワクチン接種や患者家族への啓蒙）および不整脈対策（薬物・非薬物治療）などが重要であり、これらに着目した治療戦略を再構築する必要がある。

結論

内臓錯位症候群症例のフォンタン型手術到達率を向上させるためには、胎児期を含み乳児早期から系統だった診療が大切であり、本研究で示したようにフォンタン型手術非到達原因を一つ一つ検討するとともに、その一つ一つに細やかに対処する構えが必要である。

