

## 先天性心疾患の臨床情報データ・ベース化と遺伝子情報の統合による臨床・基礎総合研究

研究分担者 白石 公 国立循環器病研究センター 小児循環器・周産期部門長

研究要旨：研究要旨：我々は先天性心疾患の原因遺伝子を明らかにする目的で、患児および家族の末梢血リンパ球をEBウイルスにより株化し遺伝子解析を行っている。通算約150例の検体を採取して心臓形態形成に重要な遺伝子を解析した結果、先天性心疾患患児に、*KRAS*, *RAF1*, *PTP11*, *CFC1*における遺伝子変異を検出した。

### A．研究目的：

先天性心疾患の病因は、胎児の遺伝情報の異常（染色体異常、染色体部分欠失、遺伝子変異）、母体の環境要因（ウイルス感染、奇形性のある）挙げられているが、約85%は、原因不明の多因子遺伝と考えられている。すなわち複数の遺伝子異常と環境要因により引き起こされると考えられている。今回私たちは、先天性心疾患を引き起こす遺伝子および環境要因を明らかにし、発症予防につなげることを最終目的として、先天性心疾患患者およびその家族から末梢血を採取し、心臓形態形成に重要な遺伝子を解析するとともに、患者の臨床情報を集積する研究を行っている。

### B．研究方法

先天性心疾患患者および家族より末梢血を採取し、リンパ球を分離した後にEBウイルスにより株化（不死化）を行う。まず始めに、新生児を含む幼小児例での採血のため、1~2mlの少量採血からの株化が可能かどうかの基礎実験を行った（京都府立医科大学ゲノム医学教室：田代 啓教授に依頼）。その後、実際には株化されたリンパ球からDNAを分離して、形態形成に重要な遺伝子（*Nks2.5*, *GATA4*, *Tbx1*, *Tbx5*, *Lefty2*, *Nodal*, *Pitx2*, *KRAS*, *RAF1*, *CFC1*, *PTP11*など）のシーケンズを行い、その異常を同定するとともに、患者の臨床情報、母体の妊娠中の環境要因なども調査した（国立循環器病研究センター研究所分子生物学部：森崎隆幸部長ならびに森崎裕子室長が担当）。

（倫理面への配慮）

本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認のもとに実施されたとともに、厚生労働省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成20年12月1日改訂）に基づき実施されている。患者および代諾者である両親には同意を得て採血と遺伝子解析を行うとともに、遺伝子解析の任意撤回の自由も保障されている。

### C．研究結果

少量採決による株化が可能であることが明らかになったとともに、常温による保管で関連施設から血液を搬送しても株化の効率に影響ないことも明らか

かとなった。この方法によりこれまでに通算約150例の先天性心疾患の患者および家族から血液を採取しリンパ球の株化を行った。現在までに心臓形態形成に重要な遺伝子を解析した結果、先天性心疾患患児に、*KRAS*, *RAF1*, *PTP11*, *CFC1*における遺伝子変異を検出した。

### D．考察

これらの遺伝子異常には過去に報告されて以来ものも含まれており、今後その遺伝学的意義を解析するとともに臨床症状（先天性心疾患）との関連について検討を行う予定である。

### E．結論

先天性心疾患の原因遺伝子を明らかにするとともに先天性心疾患の発症予防を目指して、患児および家族の末梢血リンパ球をEBウイルスにより株化し遺伝子解析をおこない、数種類の遺伝子異常を見いだした。今後は先天性心疾患の発症率を少しでも低下させる研究を手がける予定である。

### G．研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H．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  
特記すべきものなし