

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10146

研究課題名(和文)先天性門脈体循環シャント症候群を引き起こす遺伝的要因の解明

研究課題名(英文) Identification of novel genes responsible for congenital portosystemic venous shunt

研究代表者

石井 加奈子 (Ishii, Kanako)

九州大学・大学病院・特任講師

研究者番号：90400332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：先天性門脈体循環短絡症(CPSVS)は門脈系から体静脈系へ注ぐ短絡血管を有し、肺高血圧、肝性脳症、肝臓腫瘍など重篤な合併症をきたす致死的な稀少疾患である。CPSVSの疾患責任遺伝子を同定するために、13名のCPSVS患者に全エクソーム解析を施行した。全患者で共通する遺伝子異常は同定できなかった。また、マウスで静脈管開存症の疾患責任遺伝子として既に報告されたAHR遺伝子、AIP遺伝子、ARNT遺伝子にも変異を認めなかった。一方、多くのCPSVS患者において異なる疾患の責任遺伝子にヘテロ接合型変異が同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CPSVSは致死的な合併症を起こす重篤な疾患である一方、稀少疾患であるため情報が少ない。臨床経過と治療効果をまとめた発表論文の掲載は、本疾患の存在を広く認知させ、シャント閉鎖を含む治療方針決定の一助になった。また、これまでCPSVSの遺伝子変異解析を行った報告はなく、本研究が世界初である。遺伝子型と表現型(合併症、自然歴、予後)との関連性を解明することで、患者マネージメントのさらなる向上が期待できる。また本研究の遺伝学的知見は、早期診断マーカーの開発、遺伝子治療を目指すトランスレーショナル研究の基盤構築に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Congenital portosystemic venous shunt (CPSVS) is a rare disease defined as shunt vessels between the portal and systemic vein, which results in ominous complications including pulmonary arterial hypertension (PAH), hepatic encephalopathy and liver tumors. Whole exome analysis was performed on 13 CPSVS patients to identify novel genes responsible for CPSVS. No genetic abnormality common in all patients was identified. No mutations were found in the AHR, AIP, and ARNT genes that have been reported as causative genes of patent ductus venosus in mice. On the other hand, heterozygous mutations were identified in genes responsible for another disease in most CPSVS patients.

研究分野：小児内分泌

キーワード：先天性門脈体循環短絡症 全エクソーム解析 肺高血圧

1. 研究開始当初の背景

先天性門脈体循環短絡症 (Congenital portosystemic venous shunts; CPSVS) は出生 3-4 万に 1 例とされる稀な疾患で、門脈系から腎静脈や下大静脈などの体静脈系へ直接注ぐ、肝臓を介さない短絡血管を有する。肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension; PAH) はその最も致命的な合併症である。PAH に加え、肝性脳症、肝臓腫瘍など重篤な合併症をきたすため、無症状時に早期短絡血管閉鎖を行う必要がある。しかし、早期診断に有用なマーカーは存在せず、無症状であるならば新生児マススクリーニング検査における高ガラクトース血症を指標に腹部画像精査を行うことが唯一の診断契機である。これが CPSVS の早期治療介入を遅延させる大きな課題である。

同系交配を繰り返したイヌでは CPSVS の発症頻度が高く、遺伝学的要因が関与すると考えられている。これまで AHR 遺伝子、AIP 遺伝子、ARNT 遺伝子のノックアウトマウスで肝内門脈体循環短絡症の一つである静脈管遺残が起こることが報告された。しかしながら、ヒト CPSVS の遺伝的背景は不明であり、責任遺伝子は未だ同定されていない。CPSVS の早期診断および根治的な治療法を開発するトランスレーショナル研究が必要である。

2. 研究の目的

- 1) CPSVS 患者の診断状況を含む臨床像を明らかにする。
- 2) CPSVS の責任遺伝子を同定する。

3. 研究の方法

- 1) CPSVS 患者を PAH 群と non-PAH 群に分け、臨床的な特徴と予後を評価する。
- 2) 遺伝子検査の同意が得られた CPSVS 家系から血液 (リンパ球) DNA を採取する。得られた DNA を Ion AmpliSeq キットを用いて、エクソームライブラリーを調整する。次世代シーケンサー (Ion Torrent™ System, Thermo Fisher 社) を用いて全エクソーム解析を行う。Torrent Suite/Ion Reporter ソフトウェアを用いて既存 SNP データを除外した上で、新規疾患遺伝子の特定を行うために家系間で共通する病的遺伝子変異を同定する。

4. 研究成果

CPSVS の診断時月齢は non-PAH 群よりも PAH 群で有意に高く (月齢 114 [2-216] vs 3 [1-144], P = 0.007)。PAH は死亡した全 3 名の死因であった。高ガラクトース血症の新生児スクリーニング検査陽性は、PAH 群と non-PAH 群それぞれ 3 名 (33%)、10 名 (67%) において CPSVS の最初の兆候であった (P = 0.21)。有意差はないものの、高ガラクトース血症による新生児スクリーニングは PAH に関連した CPSVS を有効に検出できていなかった。新生児マススクリーニングでの偽陰性患者を有効に検出するための早期診断マーカーの必要性を強調する結果であった。この結果はシャント閉鎖の治療効果を含めて Pediatric Pulmonology 誌に報告し、同誌の表紙に選ばれた。

全エクソーム解析では全患者で共通する遺伝子異常は同定できず、マウスで既に報告されている AHR 遺伝子、AIP 遺伝子、ARNT 遺伝子にも変異を認めなかった。一方、多くの CPSVS 患者において異なる疾患の責任遺伝子にヘテロ接合型変異が同定された。

CPSVSの患者特性

	計	PAH	Non-PAH	P値
患者数, 男/女	24, 16/8	9, 4/5	15, 12/3	0.10
診断時月齢, 月	3, 1-216	114, 2-216	3, 1-144	0.007
観察期間, 月	97, 14-324	96, 14-253	98, 18-324	0.57
CPSVS診断時の最初の兆候				
高ガラクトース血症	13 (54%)	3 (33%)	10 (67%)	0.21
肺高血圧	6 (25%)	6 (67%)	0 (0%)	<0.001
神経学的兆候	2 (8%)	1 (11%)	1 (7%)	0.99
シャント血管の分類				
肝外	13 (54%)	5 (56%)	8 (53%)	0.92
門脈大静脈	5 (20%)	2 (22%)	3 (20%)	0.90
門脈肝静脈	4 (17%)	1 (11%)	3 (20%)	0.56
静脈管遺残	2 (8%)	1 (11%)	1 (7%)	0.70
門脈低形成	13 (54%)	7 (78%)	6 (40%)	0.39
合併症				
脳症	1 (4%)	1 (11%)	0	0.38
精神発達遅滞	8 (33%)	3 (33%)	5 (33%)	0.99
限局性結節性過形成	7 (29%)	4 (44%)	3 (20%)	0.33
シャント血管の治療				
シャント閉鎖	13 (54%)	5 (56%)	8 (53%)	0.99
肝移植	2 (8%)	0 (0%)	2 (13%)	0.51
死亡	3 (13%)	3 (33%)	0 (0%)	0.04

データは中央値、範囲で表記した。
PAH: 肺動脈性肺高血圧、CPSVS: 先天性門脈体循環シャント

<引用文献>

Ohno T, Muneuchi J, Ihara K, Yuge T, Kanaya Y, Yamaki S, Hara T. Pulmonary hypertension in patients with congenital portosystemic venous shunt: a previously unrecognized association. Pediatrics 2008;121:e892-899.

Uchino T, Matsuda I, Endo F. The long-term prognosis of congenital portosystemic

venous shunt. *J Pediatr* 1999;135:254-256.

G P Lahvis, S L Lindell, R S Thomas, R S McCuskey, C Murphy, E Glover, M Bentz, J Southard, C A Bradfield. Portosystemic shunting and persistent fetal vascular structures in aryl hydrocarbon receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Sep 12;97(19):10442-7.

Jacqueline A Walisser, Maureen K Bunger, Edward Glover, Christopher A Bradfield. Gestational exposure of Ahr and Arnt hypomorphs to dioxin rescues vascular development *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 23;101(47):16677-82.

Bernice C Lin, Linh P Nguyen, Jacqueline A Walisser, Christopher A Bradfield. A hypomorphic allele of aryl hydrocarbon receptor-associated protein-9 produces a phenocopy of the AHR-null mouse. *Mol Pharmacol*. 2008 Nov;74(5):1367-71.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uike Kiyoshi, Nagata Hazumu, Hirata Yuichiro, Yamamura Kenichiro, Terashi Eiko, Matsuura Toshiharu, Morihana Eiji, Ohkubo Kazuhiro, Ishii Kanako, Sakai Yasunari, Taguchi Tomoaki, Ohga Shouichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Effective shunt closure for pulmonary hypertension and liver dysfunction in congenital portosystemic venous shunt	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Pulmonology	6. 最初と最後の頁 505 ~ 511
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ppul.23944	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鶴池清、永田弾、藤井俊輔、松岡良平、江口祥美、村岡衛、福岡将治、長友雄作、大久保一宏、平田悠一郎、石井加奈子、酒井康成、大賀正一、松浦俊治、田口智章
2. 発表標題 先天性門脈体循環シャントに合併した肺高血圧に対する閉鎖治療の効果
3. 学会等名 第20回小児肺循環研究会
4. 発表年 2017年 ~ 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	酒井 康成 (Sakai Yasunari) (10380396)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	内海 健 (Uchiumi Takeshi) (80253798)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------