

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08535

研究課題名（和文）発症予防に向けた動脈疾患の病因解明と病態の理解

研究課題名（英文）Pathophysiological Study on Aortopathy towards Prevention

研究代表者

森崎 隆幸（MORISAKI, TAKAYUKI）

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・特任教授

研究者番号：30174410

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：遺伝性大動脈疾患の病因遺伝子の解明はかなり進んだが、未診断で発症予防にむけた管理がなされていない症例も少なくない。本研究は遺伝学的検査の改善をめざし、病型分類につながる遺伝子の検討を行った。

2019年度に27万人の疾患コホート患者から抽出した大動脈疾患既往歴を有する若年患者43症例についてのゲノムDNAを用いてのエクソーム解析を行い、また、これまで病因遺伝子が明らかでなかった症例についてもエクソーム解析を行い、国内外の研究者との情報共有を進めた。その結果、新規病因遺伝子PMEPA1を同定した。さらに、PMEPA1遺伝子変異症例の表現型解析、家系解析を進めて、病因ならびに病態の解明を推進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、遺伝性動脈疾患の新規病因遺伝子PMEPA1が同定され、国内外の研究者との連携により、PMEPA1変異症例の表現型の検討が進んだ。既知遺伝子変異を有する遺伝性動脈疾患との表現型比較も進めることができ、遺伝性動脈疾患患者について、より高精度な診断にむけての学術基盤と情報基盤を整えることができた。結果として遺伝性動脈疾患の診断、治療につながる知見が明らかとなり、致命的な疾患イベントにつながりやすい大動脈疾患の克服にむけた成果につなげることができ、診療の高度化が可能となり、社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Recent study revealed numbers of pathogenic genes for hereditary aortic diseases. However, many patients with these diseases due to unknown genetic cause had not been diagnosed or properly managed. This study aimed to improve genetic test and precise classification of aortic diseases, improving better medical care for them. We performed exome analysis of young patients including 43 cases with past history of aortic diseases as well as undiagnosed 304 cases with aortic diseases. As a result, we identified PMEPA1 gene as a new pathogenic gene for hereditary aortopathy by an international collaborative study with other researchers. Furthermore, we identified more aortic patients with PMEPA1 gene variants. Genetic and phenotypic study of these patients revealed characteristics of patients with this particular gene mutation. These results will help better medical care and prevention of aortic diseases.

研究分野：循環器遺伝学

キーワード：病因遺伝子 循環器 遺伝性疾患 病態解析 大動脈

1. 研究開始当初の背景

動脈疾患は大動脈解離など生命の危機をきたす症状を生じ、近年増加し、高齢者だけでなく若年患者も少なくない。一方、一旦、解離を発症すると外科的治療法しかなく、外科的治療法が行えない場合、降圧治療による保存的治療しかなく、予後は良好ではないため自覚症状のない状態での病因病状の把握は重要である。大動脈疾患の有病率は自覚症状を欠く例が少なくないために正確な情報は少ないが、致死性のイベントをきたしやすい胸部大動脈瘤・解離の頻度は近年増加し、急死例の1-2%を占めるとされる。本邦の疾患コホート(バイオバンク・ジャパン)(約27万人の疾患コホート)は糖尿病などでは日本人の約1%の疾患が集積されているが、大動脈瘤の既往歴を有する患者は約0.8%にのみ、若年患者も含まれ、決して稀な疾患ではない。

50歳以下の大動脈疾患、ことに胸部大動脈疾患をきたす疾患にマルファン症候群が知られるが、近年、典型的なマルファン症候群とは異なり血管病変以外の他臓器の変化を呈さない遺伝性動脈疾患が注目され、病因となる遺伝子(*FBN1*, *TGFBR2*, *TGFBR1*, *ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*, *SLC2A10*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*)が次々に明らかとなり、診断に遺伝学的検査が用いられるようになり、2016年には診療報酬収載となった。しかしながら、血管病変以外の他臓器の変化を呈さない症例や家族歴のない症例では遺伝学的検査の実施に至らない症例も少なくなく、また、現在の遺伝学的検査で病因の明らかにならない症例もあり、検査限界が指摘されていることから、病因遺伝子の解明、検査対象とすべき患者選別、検査法の改良につながる学術基盤の整備が望まれている。

2. 研究の目的

上記の学術背景に基づき、動脈疾患、ことに遺伝性動脈疾患について、早期の診断、早期治療介入につながる学術基盤を構築し、疾患イベント発症の予防にむけ方策につなげることを目的に本研究を立案した。これまでに、当該疾患に関して、国内患者について、臨床情報の収集、遺伝学的解析の確立と情報集積を行い、国内随一の経験を有し、関連疾患の遺伝子解析は患者家族1500例以上について検討を行い、マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群、家族性(遺伝性)大動脈疾患について総計700例以上について12遺伝子の病因バリエーションの同定を行ってきた。さらに、国際研究協力としてClinGenに参画して原因遺伝子検索の課題を国外研究者と共有して検討を進め(Renard M, et al J Am Coll Cardiol. 72:605-615, 2018)、現在もキュレーションについて共同して活動中である。一方で、遺伝学的検査の意義を明らかにするだけでなく同時に遺伝学的検査の課題とその改善の必要性も認識されるようになった。

そこで、こうした疾患患者の疾患イベント発症の予防には、遺伝子検査実施対象症例の拡大に向けた当該疾患患者の把握、高精度診断に向けた解析方法の確立、新規病因遺伝子情報探索、を組み合わせる検討をとした。また、これまでに、については国内のありふれた疾患の約1%について試料情報を集積する患者約27万人の疾患コホート(バイオバンク・ジャパン:BBJ)、についてはRNA解析の併用による遺伝子情報収集の有用性についての基礎的研究(200例以上の手術摘出組織RNAを用いた解析と毛髪RNAを用いた基礎的検討)については次世代シーケンサーによる新規病因遺伝子情報探索(300例以上の患者についての全エクソシーケンシング解析WES)を行うこととし、これらの検討を組み合わせ、発症予防に向けた動脈疾患の病因解明と病態の理解にむけた学術基盤の構築を目的に本研究を開始した。

3. 研究の方法

本研究では、利用可能な試料情報を活用して、遺伝子検査実施対象症例の拡大に向けた当該疾患患者の把握、遺伝子検査実施対象症例の拡大に向けた当該疾患患者の把握、高精度診断に向けた解析方法の確立、新規病因遺伝子情報探索、について検討を行い、遺伝性動脈疾患につき、早期の診断、早期治療介入につながる学術基盤と情報を獲得して、疾患イベント発症の予防にむけた方策につなげることをめざした。具体的には、当初、次の3アプローチにより、本研究を実施して発症予防につながる検討を進めた。

1) 疾患コホートの動脈瘤既往歴患者の病因遺伝子の検討

27万人の疾患コホートBBJでは、大動脈瘤の既往歴を有する患者は2000例弱収集されており、50歳以下の患者も含まれることから、これら患者試料DNAを用いて既知の大動脈疾患病因遺伝子について次世代シーケンサーNGSを用いて変異解析を行い、病因の明らかとなった症例について臨床情報から遺伝子検査対象となる患者の識別に有用な情報を抽出することとした。

2) RNA解析による病因遺伝子構造変化同定法の精度向上の検討(RNA解析)

これまで、遺伝性動脈疾患患者についてゲノムDNA解析に加えて手術摘出組織を用いたRNA解析により、DNA解析のみでは判断困難な症例の病因解明も行ってきたが、近年、毛根RNAを用いた解析が可能となる予備的検討結果を得ており、新規に遺伝学的検査を実施する患者に協力を求めて、毛髪RNAを用いる検討を併用して、病因解明の精度向上につき有用性を検討し、

遺伝学的検査手法の改良につなげることとした。

3) 新たな動脈疾患病因遺伝子、疾患病態に係る遺伝子の探索(新規病因探索)

27万人の疾患コホート **BBJ** ではゲノム全域にわたる **90万 SNP** の解析情報が集積されている。そこで、大動脈瘤の既往歴を有する約 **2000例** について網羅的 **SNP** 関連解析 (**GWAS**) を行って、病因に係る領域の絞り込みを行う。絞り込まれた領域の遺伝子について、これまでの検討で病因の明らかにならなかった症例につきバリエーション解析を行う他、一部の症例について **WES** による検討も行う。以上の検討を組み合わせる新規病因遺伝子の探索を実施する。

4. 研究成果

疾患コホートの大動脈瘤既往歴患者の病因遺伝子の検討では、既知の大動脈疾患病因遺伝子の変異解析を行ったが、新規に病因遺伝子が同定された症例を見いだすことはできなかった。引き続き、今後も変異解析を進めていく。

本研究では、当初、**RNA** 解析による病因遺伝子構造変化同定法の精度向上の検討を行う予定であり、予備実験の後に、遺伝性動脈疾患患者について、毛根 **RNA** を用いた解析を計画していたが、コロナ感染症が社会的問題となり、研究参加のための患者リクルートが困難となってしまった。しかしながら、今後もこの取り組みを継続していく。

以上の結果を踏まえ、本研究では次項の既存試料 (ゲノム **DNA**) と既存ゲノムデータを用いた解析に注力することとした。

すなわち、以下の解析により、新たな動脈疾患病因遺伝子、疾患病態に係る遺伝子の探索を実施した。網羅的 **SNP** 関連解析 (**GWAS**) では大動脈疾患に係る領域の絞り込みは行えなかったため、疾患コホートの大動脈瘤既往歴患者ならびに、過去の解析より病因遺伝子を明らかにすることのできなかった **347** 症例について **WES** による検討を行った。その結果、動脈疾患についての新規病因遺伝子として **PMEPA1** が候補遺伝子として同定された。家系内の臨床情報ならびにゲノム解析により、**PMEPA1** 遺伝子バリエーション **c.624_625insC (p.S209Qfs*3)** が臨床所見と共分離されることが明らかとなった。さらに、国内の別の動脈疾患患者症例で **PMEPA1** 遺伝子の同一バリエーションならびに別バリエーション **c.624delC, p.S209Afs*61** が同定された。加えて、国外研究者との共同研究により、これらの **PMEPA1** 遺伝子バリエーションならびに別のバリエーションが動脈疾患患者で同定されたため、動脈疾患病因遺伝子として **PMEPA1** を認識することができることとなった。現在までに、国内で、マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群を含む動脈疾患の遺伝学的検査として、**PMEPA1** を加えた病因解析が実施できる状況となっている。

以上の研究成果は、発症予防に向けた動脈疾患の病因解明と病態の理解にむけた新たな知見となり、学術基盤の構築による医療実践につながっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Greene D; GenomEnglResCons; Pirri D, Frudd K, Sackey E, Al-Owain M, Giese APJ, Ramzan K, Riaz S, Yamanaka I, Boeckx N, Thys C, Gelb BD, Brennan P, Hartill V, Harvengt J, Kosho T, Mansour S, Masuno M, Ohata T, Stewart H, Taibah K, Turner CLS, Imtiaz F, Riazuddin S, Morisaki T, Ostergaard P, Loeys BL, Morisaki H, et al	4. 巻 29
2. 論文標題 Genetic association analysis of 77,539 genomes reveals rare disease etiologies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 679 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-023-02211-z	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 該当する
1. 著者名 Seike Yoshimasa, Yokawa Koki, Koizumi Shigeki, Masada Kenta, Inoue Yosuke, Morisaki Hiroko, Morisaki Takayuki, Sasaki Hiroaki, Matsuda Hitoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Long-term durability of a reimplantation valve-sparing aortic root replacement can be expected in both Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 1318 ~ 1325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezac050	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 -
1. 著者名 Yamada Satoru, Tsushima Kenichiro, Kinoshita Masaki, Sakashita Hiromi, Kajikawa Tetsuhiro, Fujihara Chiharu, Yuan Hang, Suzuki Shigeki, Morisaki Takayuki, Murakami Shinya	4. 巻 12
2. 論文標題 Mouse Model of Loeys-Dietz Syndrome Shows Elevated Susceptibility to Periodontitis via Alterations in Transforming Growth Factor-Beta Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.715687	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 -
1. 著者名 Yokota Takashi, Koiwa Hiroaki, Matsushima Shouji, Tsujinaga Shingo, Naya Masanao, Morisaki Hiroko, Morisaki Takayuki	4. 巻 38
2. 論文標題 Loeys-Dietz Cardiomyopathy? Long-term Follow-up After Onset of Acute Decompensated Heart Failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 389 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjca.2021.11.010	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 -

1. 著者名 Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke A, Nicondreas R, Slavotinek A, VI C, Lacassie Y et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2020-107623	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yagi Hiroaki, Nishigori Mitsuhiro, Murakami Yusuke, Osaki Tsukasa, Muto Sayaka, Iba Yutaka, Minatoya Kenji, Ikeda Yoshihiko, Ishibashi-Ueda Hatsue, Morisaki Takayuki, Ogino Hitoshi, Tanaka Hiroshi, Sasaki Hiroaki, Matsuda Hitoshi, Minamino Naoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Discovery of novel biomarkers for atherosclerotic aortic aneurysm through proteomics-based assessment of disease progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63229-8	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 -

1. 著者名 Seike Yoshimasa, Minatoya Kenji, Matsuda Hitoshi, Ishibashi-Ueda Hatsue, Morisaki Hiroko, Morisaki Takayuki, Kobayashi Junjiro	4. 巻 159
2. 論文標題 Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 1214 ~ 1220.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2019.01.126	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 -

1. 著者名 Seike Yoshimasa, Matsuda Hitoshi, Ishibashi-Ueda Hatsue, Morisaki Hiroko, Morisaki Takayuki, Minatoya Kenji, Ogino Hitoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Surgical Outcome and Histological Differences between Individuals with TGFBR1 and TGFBR2 Mutations in Loey's-Dietz Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 56 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5761/atcs.oa.20-00223	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 -

1. 著者名 Yagi Hiroaki, Nishigori Mitsuhiro, Murakami Yusuke, Osaki Tsukasa, Muto Sayaka, Iba Yutaka, Minatoya Kenji, Ikeda Yoshihiko, Ishibashi-Ueda Hatsue, Morisaki Takayuki, Ogino Hitoshi, Tanaka Hiroshi, Sasaki Hiroaki, Matsuda Hitoshi, Minamino Naoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Discovery of novel biomarkers for atherosclerotic aortic aneurysm through proteomics-based assessment of disease progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63229-8	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hiroko Morisaki, Hitoshi Ogino, Kenji Minatoya, Takayuki Morisaki
2. 発表標題 Pulmonary complications and CT findings of vascular Ehlers-Danlos syndrome.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics Annual Meeting (ASHG2020) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Morisaki, Itaru Yamanaka, Takako Ohata, Tomoki Kosho, Keiko Wakui, Mitsuo Masuno, Tetsuro Watabe, Yukihide Watanabe, Takayuki Morisaki
2. 発表標題 PMEPA1 mutation found in 3 Japanese families with systemic connective tissue disorders
3. 学会等名 European Human Genetics Conference (ESHG2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroko Morisaki, Itaru Yamanaka, Takako Ohata, Tomoki Kosho, Keiko Wakui, Mitsuo Masuno, Tetsuro Watabe, Yukihide Watanabe, Takayuki Morisaki
2. 発表標題 PMEPA1 mutation found in 3 Japanese families with MFS/LDS like features
3. 学会等名 Human Genetics Asia 2023 (68th Annual Meeting of JSHG) (国際学会)
4. 発表年 2023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	森崎 裕子 (Morisaki Hiroko) (40311451)	公益財団法人日本心臓血管研究振興会(臨床研究施設・研究部門)・臨床遺伝科医局・科長 (82684)	
研究 分担者	小原 収 (Ohara Osamu) (20370926)	公益財団法人かずさDNA研究所・その他部局等・副所長 (82508)	2019-2021年度のみ
研究 分担者	藤木 亮次 (Fujiki Ryoji) (40534516)	公益財団法人かずさDNA研究所・ゲノム事業推進部・特任 研究員 (82508)	2019年度のみ

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
---------	---------