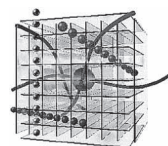


1

# 肺高血圧症における 遺伝子変異の疫学と臨床病態の最新知見

Masaharu Kataoka © 片岡雅晴

慶應義塾大学医学部循環器内科



## Summary

日本人肺動脈性肺高血圧症患者 (PAH) における point mutation とエクソン欠失まで含めた *BMPR2* 遺伝子変異の大規模解析結果について、自験例を詳述する。また、われわれは、PAH 治療薬を複数組み合わせて使用可能となったこの 10 年間に於いて、*BMPR2* 遺伝子変異の有無により治療反応性や予後が異なることを見出し、日本人患者における予後について遺伝子変異の視点から最新知見をまとめたい。さらに近年では、*BMPR2* 遺伝子変異の有無による臨床状態や右室機能の相違について、海外より複数の文献報告が行われており、それら最新の知見を整理する。

## Key words

- ◎肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
- ◎右室機能
- ◎*BMPR2* 遺伝子
- ◎予後
- ◎エクソン欠失

## はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (以下、PAH) は、肺動脈の内膜や中膜の肥厚を原因として肺動脈圧が上昇し、右心不全を起こす生命予後不良の難治性疾患である。発症の機序は不明な点が多いが、家族性 PAH の原因遺伝子が 2 番染色体上にあることが同定され、その後の国際的な共同研究などで 2 型骨形成蛋白受容体 (bone morphogenetic protein receptor type II : *BMPR2*) 遺伝子の変異が発見され、PAH の病態における遺伝的背景の重要性が指摘されてきた<sup>1)</sup>。

## *BMPR2* 遺伝子解析による日本人患者での疫学データ および *Alu* 配列によるエクソン欠失機序

PAH の原因遺伝子 *BMPR2* の mRNA は 12,086 塩基対存在し、1,149 番目の塩基からの 3,117 塩基対で 1,038 個のアミノ酸をコードする。ゲノム上では約 200,000 塩基対の範囲に 13 個のエクソンに分かれて存在し、第 1 エクソンは非翻訳領域に続き 25 アミノ酸からなるシグナル配列、最後の第 13 エクソンは約 80 個のアミノ酸をコードする領域と約 9,000 塩基対