

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
森崎裕子, 森崎隆幸	Loeys-Dietz症候群	小児科	50	1077-1082	2009
森崎隆幸, 森崎裕子	マルファン症候群・類縁疾患に対する遺伝子診断とTGF- $\beta$ の意義	呼吸と循環	57	1141-1146	2009
森崎裕子, 森崎隆幸	Marfan症候群－遺伝子変異・治療法についての最近の知見	日本小児循環器学会雑誌	25	594-599	2009
森崎裕子, 森崎隆幸	Marfan症候群とその類縁疾患の遺伝子診断	循環器科	66	555-560	2009
Muramatsu Y, Kosho T, Magota M, Yokotsuka T, Ito M, Yasuda A, Kito O, Suzuki C, Nagata Y, Kawai S, Ikoma M, Hatano T, Nakayama M, Kawamura R, Wakui K, Morisaki H, Morisaki T, Fukushima Y	Progressive aortic root and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys-Dietz syndrome type 1B	Am J Med Genet A	152A	417-421	2010
Kono A, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K	High Prevalence of Vertebral Artery Tortuosity of Loeys-Dietz Syndrome in comparison with Marfan Syndrome.	Jpn J Radiol.			in press
Akutsu K, Morisaki H, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Takeshita S, Nonogi H, Ogino H, Higashi M, Morisaki T	Genetic Analysis of Young Adult Patients with Aortic Disease Not Fulfilling the Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome	Circ J			in press

# Loeys-Dietz 症候群

森崎裕子<sup>\*1,2</sup> (もりさきひろこ)森崎隆幸<sup>\*1</sup> (もりさきたかゆき)\*<sup>1</sup>国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部  
\*<sup>2</sup>国立循環器病センター遺伝外来

## 要旨

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は, Marfan 症候群類似の血管系および骨格系病変を主症状とする常染色体優性遺伝性の全身性結合織疾患である。Marfan 症候群とは異なり, 口蓋裂・二分口蓋垂, 眼間解離, 全身血管の蛇行などの特徴的所見を認めることが多い。一般的に, Marfan 症候群に比して, 大動脈瘤などの心血管系病変がより若年化かつ重症化しやすく, また大動脈のみならず中小動脈にも罹患が及ぶ傾向があり, 鑑別を要する。

**Key words** : Loeys-Dietz 症候群, 2型 Marfan 症候群, 家族性大動脈瘤, *TGFBR1* 遺伝子, *TGFBR2* 遺伝子

## はじめに

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) とは, 最近になって新たに提唱された疾患概念であり, Marfan 症候群類似の血管系および骨格系病変を主症状とする常染色体優性遺伝性の全身性結合織疾患である。原因遺伝子はトランスフォーミング増殖因子  $\beta$  サブタイプ (*TGF- $\beta$* ) の 2 種類の受容体をコードする *TGFBR1* 遺伝子, および *TGFBR2* 遺伝子であることが知られている。*TGF- $\beta$*  は, 各種細胞の増殖・分化の調節にかかわる多機能分泌因子であるため, LDS の臨床症状もきわめて多彩である。

## I 概念・歴史的経緯

以前より, Marfan 症候群に酷似した臨床像を呈するも, 水晶体垂脱臼が認められず, *FBNI* 遺伝子 (15q21) とは異なる座位 (3p24) と連鎖を示す常染色体優性遺伝の遺伝性症候群が知られており, 2型 Marfan 症候群とされていた<sup>1)</sup>。2004年, この原因遺伝子が, トランスフォーミング増殖因子  $\beta$  サブタイプ (*TGF- $\beta$* ) に対する 2型受容体をコードする *TGFBR2* 遺伝子であることが, 水口らにより示され<sup>2)</sup>。翌年, *TGFBR2* のみならず, *TGF- $\beta$*  1型受容体遺

伝子 (*TGFBR1*) の変異でも類似の臨床像を呈することがわかり, 報告者の名を冠して, Loeys-Dietz 症候群と命名された<sup>3)</sup>。

LDS の特徴として, 大動脈瘤・解離, 側彎, クモ状指など Marfan 症候群に似た臨床像を呈するが, Marfan 症候群とは異なり, 口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌, 全身血管の蛇行, 頭蓋骨早期癒合, 先天性心疾患, 精神運動発達遅滞などの合併をしばしば認めることが挙げられた。

その後, 遺伝子解析が進むにつれ, *TGFBR1* および *TGFBR2* の遺伝子変異を有する患者の中には, 特徴的な顔貌はあまり認められず, むしろ, 血管型 Ehlers-Danlos 症候群類似の皮膚症状を呈する症例もあることがわかり, 2006年, 従来患者群を LDS I 型, 後者の患者群を LDS II 型と分類することが提唱された<sup>4)</sup>が, I 型・II 型間に明確な分類基準はない (LDS I 型・II 型の特徴的所見を表に示す)。また, *TGFBR1* あるいは *TGFBR2* 遺伝子に変異を認め, 血管症状を認める症例でも, 血管系以外の症状があまりはっきりしない症例や, 逆に LDS の特徴的症狀を認める一方で, Marfan 症候群の臨床的診断基準である Ghent 診断基準<sup>5)</sup>をも満たす症例も現れる<sup>6)~8)</sup>など, LDS と Marfan 症候群との鑑別は現行の診断基準では

連絡先: \*<sup>1</sup>〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

表 LDS I型・II型の臨床所見

LDS I型	LDS II型
心血管系 大動脈基部の拡張* その他の動脈瘤* 血管の蛇行*	心血管系 大動脈基部の拡張* その他の動脈瘤* 血管の蛇行* 妊娠中の血管破裂*
頭部 口蓋裂または口蓋垂の異常* 眼間解離* 頭蓋骨癒合* 頬骨低形成 下顎後退	皮膚 易出血性 薄く透けてみえる皮膚* ベルベット状皮膚 萎縮性瘢痕
骨格系 クモ状指* 胸郭変形 側彎 関節弛緩	その他 関節弛緩

\*一般人ではあまり認められない所見を示す。  
 患者の50%以上で認められた所見のみを抜粋した。  
 (Loeys BL et al, 2006<sup>9)</sup>より改変)

難しく、新たな診断基準作りが進められている。

## II 臨床症状

LDSにおいて特徴的所見を認める器官としては、血管系、骨格系、顔貌、皮膚が挙げられている。

### 1. 血管系症状

① 大動脈の拡張または解離（胸部・腹部）：95%以上の患者で大動脈基部拡張を認める。

② その他の中小動脈の動脈瘤および蛇行性変化（図1, 2）：病変部位が大動脈に限定されるMarfan症候群と異なり、血管病変はあらゆる部位で起こりうる。蛇行性血管は、とくに頭頸部の血管で認めることが多い<sup>9)</sup>ため、この部を含めた精査が必要である。

### 2. 骨格系症状

Marfan症候群と類似するが、高身長は必ずしも認めない。

- ① 漏斗胸あるいは鳩胸
- ② 側彎

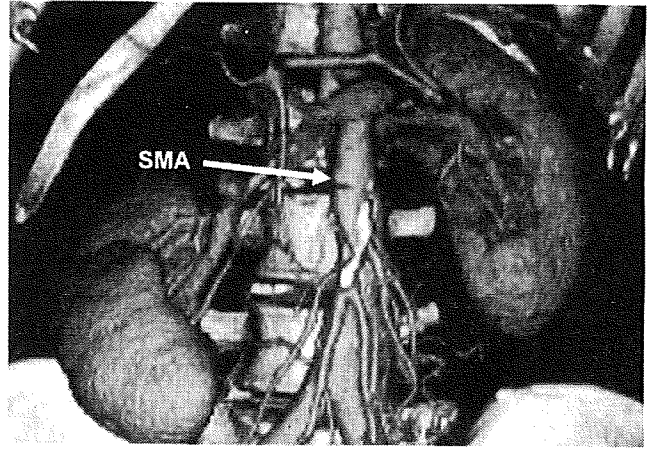


図1 LDS患者で認めた上腸間膜動脈瘤（30歳男性、*TGFBR1*遺伝子変異）の腹部血管3次元CT画像  
 SMA瘤（径17mm）を認める。

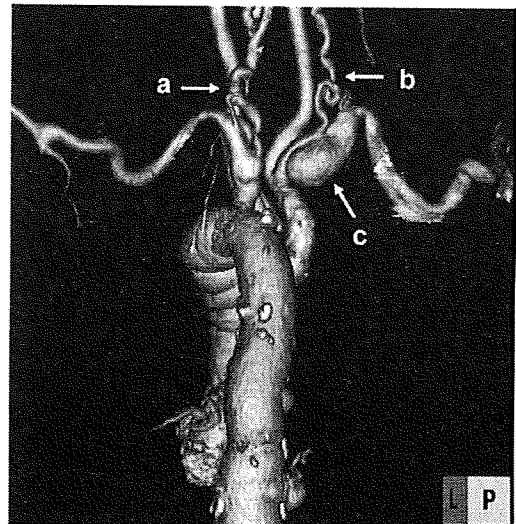


図2 LDS患者で認めた血管蛇行像（48歳女性、*TGFBR2*遺伝子変異）の3次元CT血管画像  
 左右椎骨動脈（a, b）の蛇行および右鎖骨下動脈瘤（c）などを認める。

- ③ 弛緩性関節
- ④ クモ状指趾
- ⑤ 扁平足

### 3. 顔貌

- ① 眼間解離
- ② 二分口蓋垂・口蓋裂
- ③ 頭蓋骨早期癒合

#### 4. 皮膚症状

- ① 薄く透けてみえる皮膚
- ② 易出血性
- ③ 萎縮性瘢痕

#### 5. その他、まれに認める症状

- ① 先天性心疾患
- ② 斜視, 青色強膜
- ③ 妊娠中の子宮破裂
- ④ 頸椎の不安定性

注1) 2006年の分類では, 1. 2. 3. を認める症例を LDS I 型, 1. 2. 4. を認める症例を LDS II 型としており, LDS 全体では, I 型 LDS が 75% を占めると報告されている.

注2) Marfan 症候群でしばしば認められる肺病変(気胸・ブラ)は, LDS ではまれだとされているが, 自験例でも複数例で認めており, 論文報告例とあわせて, 必ずしもまれではないと思われる.

注3) 原因遺伝子の違いによる臨床症状の差は, 現在のところ認められていない.

注4) 論文には精神運動発達遅滞もあげられているが, 頭蓋骨早期癒合などに合併した場合以外は, 一般的には認めない.

LDS の分類は提唱されているが, LDS の診断基準として定められたものはまだない. 原因遺伝子の違いによる臨床症状の差も, 現在のところ認められていない. 臨床症状はきわめて多様で, 血管病変以外の LDS に特徴的といわれる症状をほとんど認めず, 家族性大動脈瘤として診断されている症例から, 硬膜拡張を含めて Marfan 症候群の国際的診断基準である Ghent 基準を満たす症例, 典型的 LDS の症状をすべて満たす症例まである. とくに LDS と Marfan 症候群の臨床像の相違点については学会でもいまだ論争中である. 結局のところ, 診断においては, 後述する遺伝子診断が大きな役割を果たしている.

注意点として, LDS では, 大動脈瘤などの心血管系病変が, 一般的に Marfan 症候群に比してより若年化かつ重症化しやすく, また大動脈

のみならず中小動脈にも罹患が及ぶ傾向があることが挙げられている. とくに, 脳動脈病変には注意する必要があるが, LDS と診断された場合は, 頭頸部 MRA などによる脳動脈系精査を含め, 全身の血管病変の精査をするよう勧められている.

### III 遺伝・疫学

発症頻度は, 症例報告もまだ少なく不明であるが, Marfan 症候群が疑われた患者の数が, 遺伝子解析の結果 LDS であったという報告もある. 常染色体優性遺伝性疾患であり, 子どもには性別に関係なく 50% の確率で遺伝する. LDS の約 25% は両親いずれかに由来する遺伝子変異により発症するが, 残りの約 75% は新生突然変異により発症する. 親から遺伝した場合の遺伝的浸透率については不明であるが, かなり高いことが予測される. ただし, 症状および重症度については, 同一家系内でも個人差が大きいことは, Marfan 症候群と同様である.

### IV 遺伝学的解析

LDS の原因遺伝子として明らかになっているのは, 現在のところ, *TGFBR1* 遺伝子と *TGFBR2* 遺伝子の 2 つのみである. *TGFBR1* 遺伝子は TGF- $\beta$  の 1 型受容体, *TGFBR2* 遺伝子は 2 型受容体をコードしている. TGF- $\beta$  シグナルの伝達のためには, これら 2 つの受容体が, 1 型受容体と 2 型受容体それぞれに 2 分子ずつ集合した四量体のかたちで存在することが必要であることより, これらの異常により発症する LDS の本態は, TGF- $\beta$  シグナル伝達系の異常であると予測される.

TGF- $\beta$ 1 型受容体をコードする *TGFBR1* 遺伝子は, 染色体 9q22 上に 50 Kb の長さで存在し, 9 つのエクソンと 8 つのイントロンより構成される. 一方, TGF- $\beta$ 2 型受容体をコードす

る *TGFBR2* 遺伝子は、染色体 3p24 上に 88 kb の長さで存在し、8つのエクソンと7つのイントロンより構成される。第2エクソンは、選択的スプライシングを受けるため、このエクソンを含むものと含まないものの2種類の転写産物が存在するが、機能的な違いについては明らかにされていない。

遺伝子解析は通常、エクソンごとにPCR法にて増幅し、直接シーケンス法で解析する。蛋白構造としては、1型受容体および2型受容体ともに、リガンド結合領域、膜貫通領域、セリンスレオニンキナーゼ領域を含むが、これまでに同定された遺伝子変異のほとんどは、C側のキナーゼ領域に集中しており、変異の種類としても、ほとんどがアミノ酸置換型のミスセンス変異である点が特徴的である。同じ変異であってもLDS I型、LDS II型の両方の症状を呈する可能性があることが知られ、これまでのところ、明らかな genotype-phenotype の相関は認められていない。また、*TGFBR1* 遺伝子変異と *TGFBR2* 遺伝子変異との間で、原因遺伝子の違いによる臨床症状の差は現在のところ認められていない。

## V 診断・鑑別診断

臨床的診断基準として確立されたものはまだない。家族歴(大動脈解離、突然死)、骨格異常(側彎、胸郭異常、クモ状指)、若年における大動脈解離など、一般的な遺伝性結合織異常の所見に加え、二分口蓋垂、眼間解離、中小動脈の蛇行性血管などの特徴的な所見を認めた場合は、LDSを積極的に疑い、可能ならば遺伝子解析により診断を確定する。鑑別診断で一番問題となるのはMarfan症候群であるが、一般的にLDSは、血管病変がより広範囲でかつ進行も早く、若年で瘤径がそれほど大きくなくても解離にいたる危険性が高いといわれており、Marfan症候群との鑑別のためにも遺伝子解析によ

る診断が重要である。

鑑別を要する疾患としては、以下のものが挙げられる。

### 1. Marfan 症候群

*FBNI* 遺伝子の変異により発症する常染色体優性遺伝性結合織疾患であり、LDSとの鑑別がしばしば問題になる。臨床的にはGhentの診断基準により診断されるが、LDSでもこの診断基準を満たす場合があることに留意する必要がある。Marfan症候群では水晶体亜脱臼はしばしば認めるが、LDSでは認めない。また、Marfan症候群では、手足の長さが長くなる(クモ状四肢)という特徴をしばしば認めるが、LDSでは、側彎、関節過伸展などのMarfan症候群類似の骨格系症状は認めても、手足の長さは普通のことが多い。

### 2. 血管型 Ehlers-Danlos 症候群

*COL3A1* 遺伝子の変異により発症する常染色体優性遺伝性結合織疾患である。血管、腸管、子宮、皮膚を含む全身組織の脆弱性が特徴で、薄くて透けた皮膚、易出血性、特徴的顔貌、非常に柔らかい関節、大動脈解離、腸管穿孔、子宮破裂などの症状を認める。皮膚所見はLDS II型に酷似しているが、血管の脆弱性は、LDSやMarfan症候群に比べはるかに高度である。

### 3. Shprintzen-Goldberg 症候群

頭蓋骨癒合症、特徴的顔貌、骨格系異常などで鑑別を要するが、一般的に血管系病変は認めない。原因遺伝子は同定されていない。

## VI 管理・治療

小児循環器科、小児外科、整形外科、口腔外科、形成外科、眼科、遺伝科などによるチームアプローチが必要である。

### 1. 血管系

小児循環器科による管理がきわめて重要である。一般的に、LDSでは、Marfan症候群に比べ血管病変がより広範囲でかつ進行も早く、瘤

径がそれほど大きくなくても解離にいたる危険性が高いといわれている。若年での大動脈解離もまれではないため、定期的に心エコー、MRA、CTなどにより、動脈病変の評価を行う必要がある。内科的治療としては、大動脈壁へのストレスを減弱させる目的で、 $\beta$ ブロッカーなどの降圧薬の投与が考慮されるが、効果は不明である。大動脈弁輪拡張や大動脈瘤に対しては外科的修復の適応となるが、他の大動脈瘤患者に比べて、より小さい径での手術が推奨されている。

## 2. 骨格系

脊椎側彎、頸椎不安定性、漏斗胸、内反足などについては、整形外科による矯正治療が必要となる場合がある。

## 3. 口蓋裂・頭蓋骨早期癒合症

口腔外科、形成外科により、必要に応じて外科的修復を行う。

## 4. 眼科

斜視がある場合は、眼科的フォローが必要である。

## 5. その他

一般的注意事項は、Marfan 症候群に準ずる。

## おわりに

最近の研究では、TGF- $\beta$  のシグナル異常が大動脈病変一般の根底にあると考えられるようになってきており、実際、Marfan 症候群の大動脈壁では、TGF- $\beta$  シグナル伝達が亢進していることが、いくつかの研究により示されている。2006 年には、TGF- $\beta$  シグナルを抑制する効果のあることで知られるアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB) の一種ロサルタン (ニューロタン®) が、Marfan 症候群に対する大動脈病変の進行を抑えることがマウス実験で示され<sup>10)</sup>、ヒトにおけるロサルタンの効果を確認するために、Marfan 症候群患者を対象とした大規模臨床試験が米国で進行中である。

LDS も、TGF- $\beta$  に対する受容体の異常で発症することより、TGF- $\beta$  のシグナル異常が病

態の本質であると考えられるが、これまでに検出された遺伝子変異の多くは、TGF- $\beta$  シグナル伝達を減少させるような変異であり、LDS における血管病変も Marfan 症候群と同様に TGF- $\beta$  シグナル伝達の亢進によるものかどうかは、現在のところ不明である。

前述した通り、Marfan 症候群と LDS は、臨床的にオーバーラップする点もかなり多く、実際 Marfan 症候群と診断されている症例もかなり多い。しかし、LDS ではより若年で大動脈瘤や大動脈解離を発症する傾向があり、また、脳動脈瘤の合併にも注意する必要があるなど、経過観察上の留意点がやや異なるため、遺伝子解析による鑑別が重要である。

## 文献

- 1) Collod G et al : A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 264-268
- 2) Mizuguchi T et al : Heterozygous *TGFBR2* mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 855-860
- 3) Loeys BL et al : A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 275-281
- 4) Loeys BL et al : Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 788-798
- 5) De Paepe A et al : Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996 ; 62 : 417-426
- 6) Akutsu K et al : Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor-beta receptor genes. *Circ J* 2007 ; 71 : 1305-1309
- 7) Pannu H et al : Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation* 2005 ; 112 : 513-520
- 8) Stheneur C et al : Identification of 23 *TGFBR2* and 6 *TGFBR1* gene mutations and genotype-phenotype investigations in 457 patients with

Marfan syndrome type I and II, Loeys-Dietz syndrome and related disorders. Hum Mutat 2008 ; 29 : E284-295

9) Johnson PT et al : Loeys-Dietz syndrome : MDCT angiography findings. AJR Am J Roent-

genol 2007 ; 189 : W29-35

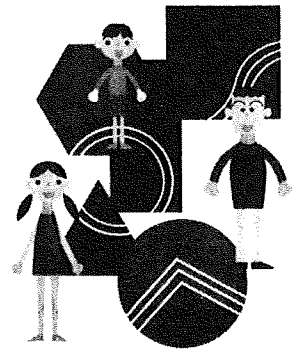
10) Habashi JP et al : Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science 2006 ; 312 : 117-121

小児科 46巻別冊

# 数値から見る 小児の成長と発達

## 表で見る身体の基準値

小児の成長・発達に伴って変化する  
さまざまなことについて  
年齢ごとの数値を満載!!



**編集** 青木継稔 福永慶隆  
村上睦美 河野陽一  
矢田純一 岡部信彦  
高橋孝雄

B5判 120頁 23図 151表 2色刷り 定価3,570円(本体3,400円+税5%)

### おもな内容

基礎代謝…佐々木 望/体温…山中龍宏/身体組成(体水分量, 体脂肪率, カルシウム含有量)…関根孝司/体脂肪率…高谷竜三ほか/BMI(カウプ指数)…加藤則子/肥満度…伊藤善也ほか/皮脂厚…高谷竜三ほか/骨密度…田中弘之/骨年齢…佐藤真理/歯の発育・萌出(歯の数)…赤坂守人/尿中カルシウム排泄量…金子一成/脈拍数…佐地 勉/血圧…内山 聖ほか/心電図…佐地 勉/脳波…森 優子/循環血液量…佐地 勉/心胸郭比…佐地 勉/臓器重量…坂井建雄ほか/精巣の大きさ…藤枝憲二/リンパ球サブセット(TB, NK, CD4, CD8)…金兼弘和ほか/NK活性…金兼弘和ほか/血清免疫グロブリン(IgGサブクラスモ)…金兼弘和ほか/血清補体…松倉裕喜ほか/血球数・血液像…安井耕三/呼吸数…高瀬真人/呼吸機能(スパイログラム, ピークフロー)…高瀬真人/身長・体重(0歳から18歳までの連続的評価)…加藤則子/乳児期の身長・体重基準…加藤則子/頭囲…加藤則子/不感蒸泄・尿量…瀧 正史/排尿回数…平岡政弘/腎機能…関根孝司/膵消化酵素…鈴木光幸ほか/小腸消化酵素(二糖類分解酵素)…鈴木光幸ほか/血中ホルモン…皆川真規ほか/睡眠時間…神山 潤/年齢による変動がある生化学的検査値…白川清吾ほか/食事摂取基準(栄養所要量)…矢田純一/DENVER II-デーバー発達判定法…田中義人ほか 2005・8

**金原出版**

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話03-3811-7184(営業部直通) FAX 03-3813-0288  
振替 00130-1-191269 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

## 特集 マルファン症候群

# マルファン症候群・類縁疾患に対する 遺伝子診断と TGF- $\beta$ の意義\*

森崎 隆幸<sup>1,2</sup> 森崎 裕子<sup>1</sup>

### はじめに

マルファン症候群は、1896 年に Antoine Marfan が、蜘蛛状指を有し、瘦せて手足が長い 5 歳 女児例につき最初の報告を行った疾患<sup>1)</sup>であり、高率に大動脈解離を合併し、多彩な表現型を有する常染色体優性遺伝の遺伝性疾患である。遺伝性疾患であることは古くから知られており、病因遺伝子座の同定に引き続いて、1991 年には原因遺伝子として *FBNI* 遺伝子が同定された<sup>2)</sup>。従前は、突然死のおそれのある予後不良な病気と認識されていたが、外科的医療技術や画像的診断技術の進歩、また、分子生物学的研究の進歩などにより、現在ではマルファン症候群の早期診断も可能となり、治療成績は飛躍的に改善してきた。近年、病態生理の理解、関係する分子機構の研究が進み、TGF- $\beta$  受容体遺伝子の変異でも類似の疾患を来すことが明らかとなったほか、TGF- $\beta$  シグナルの制御による大動脈瘤の発生抑制などの画期的な治療法開発への期待が高まっている。

本稿では、マルファン症候群および類縁疾患の遺伝子解析の現状と遺伝子診断の意義を紹介し、さらに、遺伝性大動脈瘤の病因としての TGF- $\beta$  シグナルの位置付けと役割、また、このシグナル

経路の変化に対応した治療への期待について、最近の研究の進歩に沿って概説する。

### マルファン症候群と類縁疾患

マルファン症候群は、多彩な表現型を持つ常染色体優性遺伝の遺伝性疾患である。発症頻度は、従前考えられていたよりも高く、軽症例も含めれば 5,000 人に 1 人程度と推定されている。マルファン症候群の 75% は両親いずれかから受け継いだ遺伝子変異によるが、残りの 25% は新たな突然変異により発症すると考えられる。病態は、結合組織細胞外マトリックス microfibril の主要な構成成分であるフィブリリン蛋白の質的、あるいは量的異常により引き起こされる全身性の結合組織障害であり、特に骨格系、心血管系、眼系に特徴的な病変を来す。これらのうち、心血管系では大動脈瘤の合併が高頻度であり、突然死につながりうることから、マルファン症候群は大動脈瘤の先天的要因の一つとして重要であり、また、マルファン症候群において大動脈瘤は生命予後に大きく影響する主徴である。

次述するように、マルファン症候群の原因遺伝子は *FBNI* であることが明らかとなり、1996 年には、ベルギーのゲントにおいて、マルファン症

\* Marfan Syndrome and Related Diseases: Genetic tests and TGF- $\beta$  signal pathway

1 国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1) Takayuki Morisaki, Hiroko Morisaki: Department of Bioscience, National Cardiovascular Center Research Institute

2 大阪大学大学院薬学研究所分子生理病態学分野 Takayuki Morisaki: Department of Molecular Pathophysiology, Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Sciences



候群の診断基準が *FBNI* 遺伝子の変異も考慮して改訂され(Ghent の診断基準)<sup>3)</sup>, この診断基準は, 現在, 世界的基準として使用されている. しかしながら, この診断基準は発端者の診断基準としてはかなり厳しく, 遺伝子解析により病因と考えられる *FBNI* 遺伝子の変異が同定された症例でも, 遺伝子解析結果を含めない場合, 必ずしもこの臨床的診断基準を満たさない例もあるなど, この診断基準が有する問題も指摘されるようになった. さらに, 骨格系の基準は, 欧米人の計測結果に基づく基準値であるため, 日本人にはそのままでは当てはまらないことが指摘されており, 日本人における骨格系の診断基準の作成が待たれるところである. 加えて, 小児のマルファン症候群では, 特徴的な臨床所見がそろわないことが多いことも指摘されている.

こうしたことより, 現在, マルファン症候群の診断基準の改訂作業が進められており, そのなかでこれまで以上に遺伝子解析結果の比重が大きく考慮される見込みである.

#### マルファン症候群・類縁疾患の原因遺伝子

1991年にマルファン症候群の原因遺伝子として15番染色体の fibrillin 1 (*FBNI*) 遺伝子が同定され, 患者にミスセンス変異のあることが報告された<sup>2)</sup>. 現在までにマルファン症候群の原因遺伝子として同定された遺伝子は *FBNI* だけである. 一方, 従来, マルファン症候群に類似するが, 眼合併症を認めず, *FBNI* 遺伝子座に連鎖を認めない症例は2型マルファン症候群と分類されることがあったが, 近年, その原因遺伝子として2型 TGF- $\beta$  受容体 (TGFBR 2) が明らかになった<sup>4)</sup>. さらに, 1型 TGF- $\beta$  受容体 (TGFBR 1) の変異によっても, 類似の症状が認められることが報告され<sup>5)</sup>, これらの TGF- $\beta$  受容体遺伝子の変異による病態は Loey-Dietz 症候群 (LDS) としてマルファン症候群と区別されるようになったが, これら *FBNI*, TGFBR 2, TGFBR 1 の3種の遺伝子変異による臨床像の違いには, 現在なお議論があり, 原因遺伝子と病態との関係については今後も検討が必要である. また, 後述するように, *FBNI* 遺伝子変異を有するマルファン症候群で

も, TGFBR 2, TGFBR 1 などの受容体のリガンドである TGF- $\beta$  シグナルの変化は病態発症進展に関与していることが指摘されており, 原因遺伝子とその機能変化がどのようにして疾患発症をもたらすかについて, 今後もさらに検討を続ける必要がある.

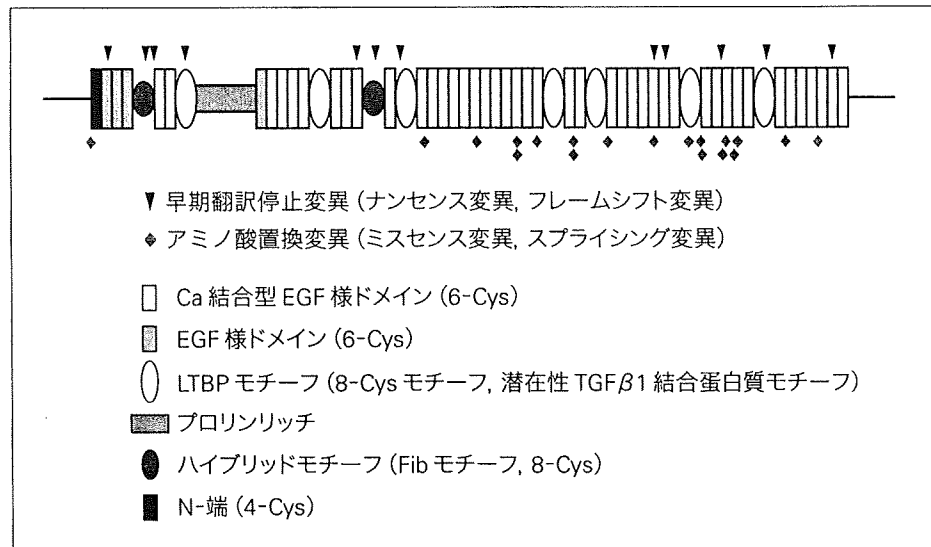
#### *FBNI* 遺伝子変異と疾患発症・進展機構

*FBNI* 遺伝子の産物 fibrillin は結合織細胞外マトリックス microfibril の主要な構成成分であり, microfibril を形成し, tropoelastin との結合のうで成熟した弾性線維を構築する. fibrillin の異常は弾性線維の成熟および維持を損ない, 大動脈病変を引き起こす. fibrillin 遺伝子には, *FBNI*, *FBN2*, *FBN3* の3種類があるが, これまでにマルファン症候群発症への関与が明らかになっているのは *FBNI* のみである.

*FBNI* 遺伝子より産生されるプロフィブリリン1蛋白質分子は2871アミノ酸で, N末およびC末が切断され, 最終的には2844アミノ酸からなる分子量350 kDのフィブリリン蛋白となる. フィブリリン分子は, システインに富む, 反復構造を持つ径10~14 nmの線維状の糖蛋白で, 特徴的なアミノ酸配列としてEGF様ドメインは1分子内に47回, TGF- $\beta$  結合モチーフドメインは7回, それぞれ繰り返して存在する. *FBNI* 遺伝子のエクソンは65個であり, その遺伝子領域は約20万塩基対にも及ぶ巨大遺伝子である.

1992年の最初の *FBNI* 遺伝子変異の報告以来, これまでに1,000例を超える患者について *FBNI* 遺伝子変異が報告されている. 一部の例外を除くと, ほとんどの変異は個々の家系に特異的で, 遺伝子領域のほぼ全域に分布し, 好発部位は認められない(自験例を図1に示す). 重症型の新生児マルファン症候群では第24~32エクソンに変異があることが多いといわれ, この領域の変異でも成人発症で重症でない場合もあるが, 最近の1,013例の検討では, 新生児マルファン症候群を除いても, この部位の遺伝子変異を有する例では心血管系症状を来しやすく予後不良な場合が多いとされる<sup>6)</sup>. 変異は, ①ミスセンス変異 (missense mutation), ②ナンセンス変異 (nonsense

図1 *FBNI* 遺伝子変異と  
フィブリリン蛋白質  
ドメイン(自験例)  
EGF: 上皮増殖因子,  
Cys: システイン, LTBP:  
潜在性 TGF- $\beta$  結合蛋白質



mutation), ③フレームシフト変異(frame shift mutation), ④スプライス部位変異(splice mutation)のいずれかであって, このうち①が最も多く, 報告された変異の60%近くを占める. 変異は前述のEGF様ドメイン, あるいはTGF- $\beta$ 結合モチーフドメインの保存されたアミノ酸の変化を来す場合が多い.

遺伝子変異と病態発症・進展との関係については, 変異型のフィブリリン蛋白が正常な蛋白の機能を阻害する(いわゆる dominant negative 型阻害)のが疾患発症の本質だと考えられていた.ところが, 実際の患者の解析では, ②, ③のように結果的に早期停止コドン(PTC)を来す変異を有する例もかなりあり, さらに, これらのPTC型の遺伝子転写産物 mRNA は, NMD(ナンセンス依存性 mRNA 分解)により選択的に分解されて, 蛋白の合成には関わらないことが明らかになった. こうした変異を有する患者では, 長さの短い蛋白の産生により機能が阻害されるのではなく, 単に蛋白の合成量が減少していると理解されるようになった. すなわち, dominant negative 効果ではなくハプロ不全によってもマルファン症候群が発症する<sup>7)</sup>と考えられ, このことは動物実験でも証明されている.

#### 類縁疾患の病因と遺伝子

前述したが, マルファン症候群に骨格病変や血

管病変が酷似するが *FBNI* 遺伝子に連鎖が認められず, 水晶体亜脱臼は認められない疾患として2型マルファン症候群と呼ばれる疾患が報告されていた. 2004年に, この原因遺伝子がTGF- $\beta$ シグナルの2型受容体をコードするTGFBR2であることが示された<sup>4)</sup>. さらに, TGFBR2のみならずTGFBR1の変異でも類似の臨床像を呈する疾患が報告され, 併せて, 新しい疾患概念としてLoeys-Dietz症候群が提唱された. LDSは, 大動脈病変, 骨格病変などの臨床像はマルファン症候群に酷似するが, 口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌, 全身血管の蛇行, 頭蓋骨早期癒合, 先天性心疾患, 精神発達遅滞などの合併もしばしば認められるとされる<sup>5)</sup>. しかし, TGFBR1およびTGFBR2の遺伝子変異を有しても, これらの特徴的所見はあまり認められない例も少なくない. また, これらの症例の血管病変はマルファン症候群に比して重症化しやすく, また大動脈のみならず中小動脈も罹患する傾向の強いことが指摘されている. しかし, 自験例でも *FBNI* 遺伝子変異によるマルファン症候群とTGFBR遺伝子変異を有する症例との間には, 臨床的所見のオーバーラップがあり, 今後も症例の蓄積と検討が必要である.

TGFBR1遺伝子とTGFBR2遺伝子はそれぞれ1型あるいは2型受容体をコードし, とともにN側にリガンド結合領域を有し, C側にセリ

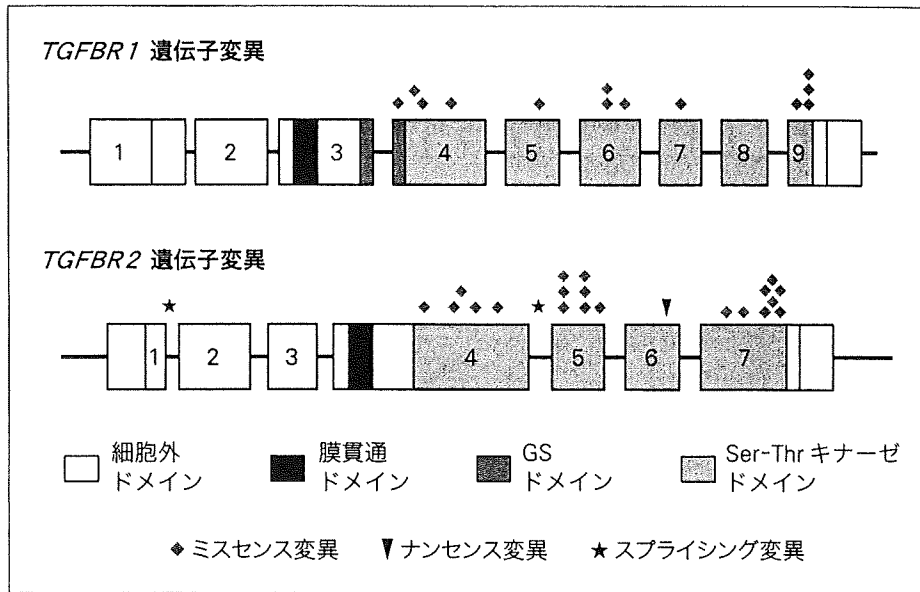


図2 Loeys-Dietz 症候群患者の TGFBR1 & 2 遺伝子変異と蛋白質ドメイン  
 [文献(N Engl J Med 355: 788-798, 2006)より改変引用]  
 GS: グリシン・セリン, Ser-Thr: セリン・スレオニン

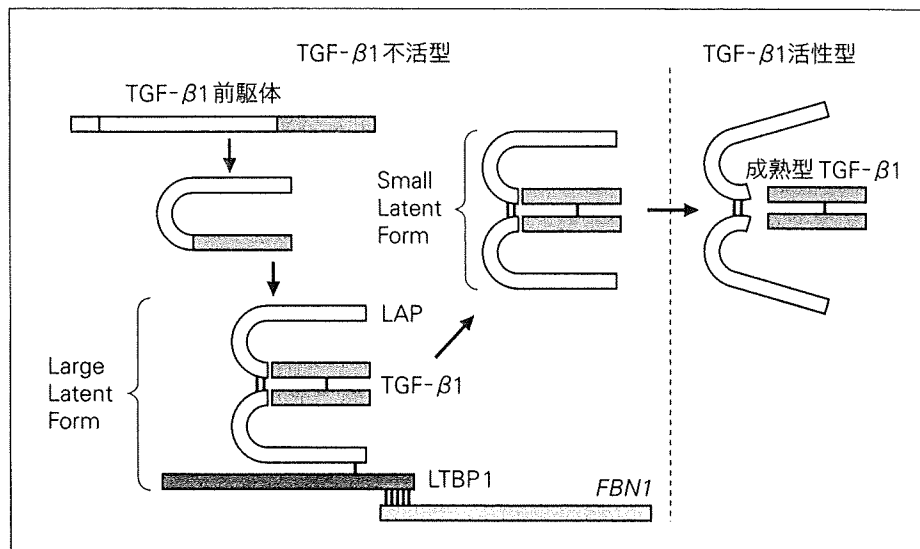


図3 TGF-β の活性化に関する蛋白質分子  
 LAP: 潜在性関連ペプチド, LTBP: 潜在性 TGF-β 結合蛋白質

ン・スレオニン・キナーゼ領域を有する。これまでに同定されたこれら2つの遺伝子の変異はほとんどキナーゼ領域に集中し、その他の高度に保存されたアミノ酸の変異もほとんどはアミノ酸置換型の missense 変異である(図2)。ただし、genotype-phenotype の相関は明らかではない。また、遺伝子機能と病態との関係についての詳細は不明であるが、類似の臨床所見を呈する患者で、平滑筋型ミオシンをコードする MYH 11 遺伝子、平滑筋型アクチンをコードする ACTA 2 遺伝子やグルコーストランスポーターをコードする Glut 10 遺伝子の変異も報告されている。

Glut 10 遺伝子の変異では TGF-β シグナルの機能亢進を引き起こすことが報告されている<sup>9)</sup>。これらのうち、ACTA 2 遺伝子の変異は、血管病変以外の特徴的所見のない若年性大動脈疾患では比較的頻度が高いとの報告があり<sup>9,10)</sup>、今後の詳細な検討がさらに必要である。

**TGF-β シグナル異常と大動脈瘤**

前述のように、マルファン症候群における FBN1 遺伝子の変異がどのように病態を引き起こすかについては、かつては dominant negative 効果が考えられてきたが、ハプロ不全も疾患発症

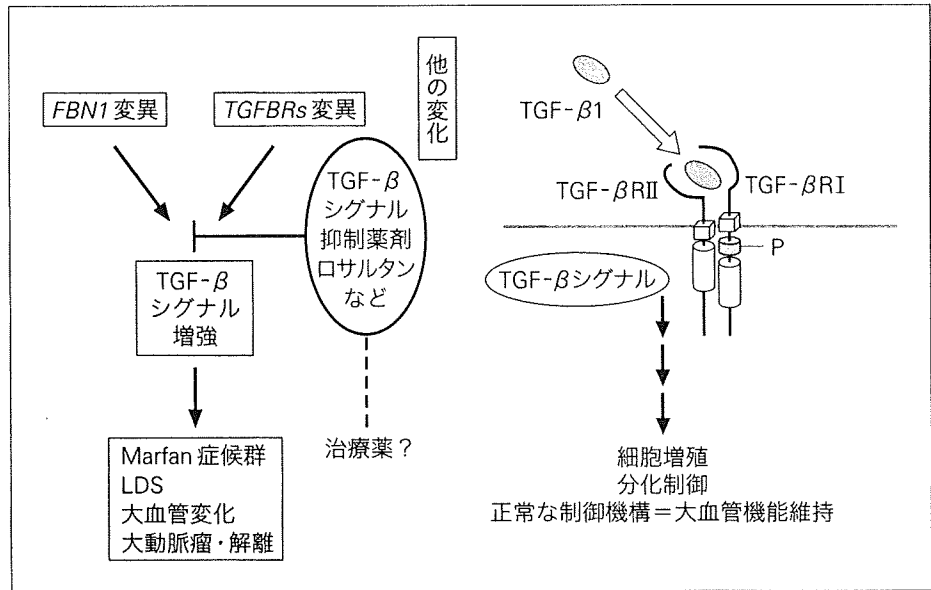


図4 マルファン症候群と TGF-β シグナル：発症機序・治療標的としての可能性  
LDS：Loeys-Dietz Syndrome, P：protein

の原因として重要であることが示され、実験的にも証明されるようになった。ところで、*FBNI* 遺伝子産物のフィブリリン蛋白は、TGF-β を不活化状態に保つ LTBP 分子と結合して、TGF-β シグナルを抑制する作用を有する(図3)。さらに、前述した TGF-β 受容体遺伝子による症候群とマルファン症候群との間の臨床症状のオーバーラップから、マルファン症候群の示す病態のうち、心血管系病変および骨格系病変の一部については、TGF-β シグナルの異常がその本体であると考えられるようになった。しかしながら、報告された TGF-β 受容体遺伝子の変異は、すべて機能低下型の変異であるにもかかわらず、血管平滑筋組織における TGF-β シグナル伝達系は増強している。

すなわち、LDS において *FBNI* 遺伝子変異の際の血管平滑筋で見られるものと同様なシグナル伝達の変化を生じていると報告されるが<sup>11)</sup>、こうした現象をもたらす機構は未だ不明である。これら2つの異なる原因遺伝子の変異により、TGF-β シグナル伝達系が増強しているという事実は、TGF-β シグナル伝達系の制御を行えば、大動脈瘤などの心血管系病変を予防・治療することが可能になるのでは、という普遍的な治療法確立への期待(図4)を示唆する根拠となり、きわめて興味深い。

#### 治療への期待

さらに、2006年夏に画期的な研究結果が報告された。すなわち、マルファン症候群モデルマウスに、TGF-β シグナルの抑制作用を有するアンジオテンシンII受容体拮抗薬ロサルタンを投与したところ「大動脈瘤の発生が抑えられた」<sup>12)</sup>のである。この薬剤は、大動脈径の拡張がみられているマウスにも効果をもたらし、大動脈の弾性線維構造の正常化が認められた。この効果は、β遮断薬の効果に比べても顕著であったことから、米国では、25歳以下のマルファン症候群患者を対象に、ロサルタンとβ遮断薬の効果を比較する臨床試験が現在行われている。

現時点では、この試験の最終結果はまだ得られていないが、この効果が証明されれば、これまで手術以外に治療法がないとされてきた多くのマルファン症候群の患者にとって、すばらしい朗報になる。

#### おわりに

マルファン症候群の病因遺伝子として *FBNI* 遺伝子が単離同定されてから15年以上経過し、当初は単なる結合織異常と考えられていたマルファン症候群は、TGF-β シグナル異常に関係するシグナル病として理解されるようになった。

さらに、原因遺伝子と病態の解明は画期的な治療法につながる可能性も出てきた。「遺伝子の異常は治せない」から「遺伝子病の発症を防ぐ」ために、病因遺伝子の解明、遺伝子変異解析をさらに推進し、疾患発症進展にかかわる TGF- $\beta$  の意義をさらに明らかにすることで、成果の臨床応用が早期に達成されることを期待したい。

### 文 献

- 1) Marfan AB: Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bul Sco Chir Paris* 13: 220-225, 1896
- 2) De Paep, A, Devereux RB, Dietz HC, et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62: 417-426, 1996
- 3) Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al: Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352: 337-339, 1991
- 4) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 36: 855-860, 2004
- 5) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 37: 275-281, 2005
- 6) Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al: Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: An international study. *Am J Hum Genet* 81: 454-466, 2007
- 7) Judge DP, Biery NJ, Keene DR, et al: Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 114: 172-181, 2004
- 8) Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, et al: Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 38: 452-457, 2006
- 9) Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, et al: Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 39: 1488-1493, 2007
- 10) Morisaki H, Akutsu K, Ogino H, et al: Mutation of ACTA2 gene as an important cause of familial and nonfamilial nonsyndromic thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD). *Hum Mutat* (in press)
- 11) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al: Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 33: 407-411, 2003
- 12) Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 312: 117-121, 2006

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## 医学書院 医学大辞典 第2版

総編集 伊藤正男・井村裕夫・高久史磨

●A5 頁3560 2009年  
定価18,900円(本体18,000円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00582-1]

総見出し語数10万余・解説項目数5万2,000の圧倒的な情報量、高い信頼性を誇る本邦随一の医学大辞典、6年ぶりの改訂。豊富な図版、全ページカラー刷りのビジュアルティ、厳密な語義解釈による類義語の峻別が特長。全解説項目を最新知見に照らしてアップデートし、見出し語を1万余り拡充するとともに、読み仮名を併記。さらに、コンパクトな判型に変え、使い勝手を大幅に向上させた。

## Marfan症候群—遺伝子変異・治療法についての最近の知見

森崎 裕子 森崎 隆幸

国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部

## Key words:

Marfan syndrome, Ghent criteria, fibrillin-1, Loeys-Dietz syndrome, transforming growth factor-beta

## Marfan Syndrome: Recent Progress in Understanding Molecular Pathogenesis and Therapeutic Targets

Hiroko Morisaki and Takayuki Morisaki

Department of Bioscience, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Marfan syndrome (MFS; MIM154700) is an autosomal dominant hereditary disorder of the fibrous connective tissue with cardinal manifestations in the skeletal, ocular, and cardiovascular systems, caused by the defects in the *FBNI* gene. The clinical diagnosis of MFS is made using the Ghent criteria. Although the criteria are useful in classical MFS, cases with recently reported Loeys-Dietz syndrome, caused by mutations in the *TGFBR1* or *TGFBR2* genes, often manifest many overlapping features of MFS and sometimes fulfill the Ghent criteria. Recent advances in the molecular pathogenesis of MFS also have revealed that many manifestations of MFS are less related to a primary structural deficiency of the tissues than to altered morphogenetic and homeostatic programs that are induced by altered TGF- $\beta$  signaling. In 2006, losartan, a widely used angiotensin II type-1-receptor antagonist, was shown to prevent aortic aneurysm in a mouse model of MFS through its known effect in antagonizing TGF- $\beta$  activity. This review provides an overview of recent advances in the molecular pathogenesis of MFS and a therapeutic view of this disorder.

## 要 旨

Marfan症候群(MFS)は、*FBNI*遺伝子の変異により発症し、骨格系、眼系、心血管系等に特徴的な病変を示す、常染色体優性遺伝性の全身性結合組織疾患である。臨床的診断基準としては、Ghentの診断基準が広く使われており、典型例については非常に有効な診断基準であるが、一方、TGF- $\beta$ 受容体遺伝子(*TGFBR1*, *TGFBR2*)の変異によるものとして新たに分類されたLoeys-Dietz症候群(LDS)でも、しばしばMFSに酷似した症状を呈し、なかにはこの診断基準を満たす症例もあることがわかってきた。また、最近の分子生物学的研究により、MFSの発症機序についても、変異蛋白による構造異常というより、TGF- $\beta$ のシグナル異常による機能異常がMFSの諸症状の根底にあると考えられるようになってきた。2006年には、TGF- $\beta$ のシグナル伝達を抑制することで知られるロサルタンの経口投与により、MFSモデルマウスにおける大動脈瘤の発症を抑えることができたという実験の成果も報告されている。この総説では、MFSの発症機序に関する最近の知見と治療への展望について概説する。

## はじめに

Marfan症候群(MFS)は、*FBNI*遺伝子の変異により発症する全身性結合組織疾患であるが、特に、大動脈病変を高率に合併するため、循環器領域においては重要な疾患の一つである。

臨床的診断基準としては、Ghentの診断基準(1996)

が広く使われているが、遺伝子解析の結果と照らし合わせると、厳密には基準を満たしていない症例も多い。また、TGF- $\beta$ 受容体遺伝子(*TGFBR1*, *TGFBR2*)の変異による新たな疾患群として最近報告されたLoeys-Dietz症候群(LDS)も、一部の症例ではMFSに酷似した臨床像を呈し、Ghentの診断基準を満たす症例もある。この両疾患群は、経過も予後も異なるため、鑑別

平成20年9月29日受付  
平成21年2月27日受理

別刷請求先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部 森崎 裕子

診断を要するが、臨床所見のみでの鑑別は難しく、遺伝子診断が必要となる場合も少なくない。ここでは、Ghentの診断基準に基づいた臨床診断と遺伝子診断との比較を、自験例を中心に考察した。

また、最近の分子生物学的研究の進歩により明らかにされてきた、MFSにおけるTGF- $\beta$ シグナル異常の果たす役割や、内科的治療の可能性についても文献をもとに概説した。

### MFSとは

MFSは、多彩な表現型をもつ全身性疾患であり、*FBN1*遺伝子の変異により発症し、常染色体優性遺伝をする遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。発症頻度は、従来、人種性別を問わずほぼ1万~2万人に1人とされてきたが、現在では、軽症例も含めれば5,000人に1人程度であろうと推定されている。

病態の本質は、結合織における細胞外マトリックスの一つ、microfibrilの主要な構成成分であるフィブリリン蛋白の質的および量的異常により引き起こされる全身性の結合織障害であり、特に骨格系(骨の過形成と関節の弛緩による、高身長、クモ状指、側彎、胸郭変形等)、心血管系(大動脈瘤、僧帽弁逸脱症等)、眼系(水晶体亜脱臼、近乱視、網膜剥離等)に特徴的な病変を来す。

MFSの75%は両親いずれかに由来する遺伝子変異により発症し、残りの25%は新生突然変異により発症するとされている。親から遺伝した場合の遺伝的浸透率は100%とされ、同一家系内における表現型の類似性もある程度は認められるものの、むしろ重症度も含めてかなり個人差が大きいことに留意する必要がある。つまり、同じ遺伝子変異を共有していても、臨床的に同じ経過をたどることはまれである。その意味では、単一遺伝子疾患であっても、他の修飾遺伝子や環境因子が病態を修飾しているといえる。

循環器領域では、大動脈瘤および大動脈解離の合併が高頻度で認められ、その先天的要因の一つとしても非常に重要な疾患の一つである<sup>2)</sup>。大動脈瘤はいずれの部位にも起こり得るが、特に大動脈基部(Valsalva洞)を含む上行大動脈の拡張が特徴的である。MFSでは、拡張がそれほど高度でなくても大動脈解離に至る場合も多く、またいったん解離すると広範になりやすいため、早期診断と適切なフォローが必須である。実際に解離にまで至るのは青年期以降のことがほとんどであるが、大動脈基部の拡張は、小学校中~高学年より徐々に認められるようになる場合が多い。言い換えれば、幼児期に拡張を認めない症例でも、定期的に

フォローしていくことが必要である。また、僧帽弁逸脱も高頻度で認められ、特に小児期においては、診断上重要な所見である。

### MFSの診断—Ghentの診断基準(1996)

臨床診断は、器官ごとに大基準と小基準を定めたGhentの診断基準(Table 1)に沿ってなされるのが一般的である<sup>3)</sup>。留意すべきは、このなかで、大基準とは「MFSの患者に特異的で、その他の症候群との鑑別に有効なもの」として選定されており、「MFSでよく見かける症状」として定められたものではないという点である。たとえば、高身長でやせた体格、小児期からの近視や乱視、等は、ほとんどの患者で認めるが、特異性が低いため大基準には含まれていない。Ghentの診断基準では、MFSの診断は、発端者に関しては、「骨格系・眼・心血管系・硬膜の4大基準のうち、少なくとも2つの器官で大基準を満たし、もう一つの器官の罹患がある場合」とされている。また、遺伝的大基準を満たす場合は、一段階下げ、「骨格系・眼・心血管系・硬膜の4大基準のうち、少なくとも一つの器官で大基準を満たし、もう一つの器官の罹患がある場合」とされる。このなかで、遺伝的大基準とは、「本基準を個別に満たすMFSの親、子または同胞の存在」または「MFSを発症させることが明らかな*FBN1*遺伝子変異またはハプロタイプの存在」であるが、実際には、遺伝子診断以外で「本基準を個別に満たす発端者」の例は、それほど多くはない。そこで、遺伝項目を除いた臨床所見のみでこの診断基準を厳密に満たしている症例の割合を調べたところ、自験例では、成人例でも*FBN1*遺伝子変異を検出した症例の41%にすぎなかった(Fig. 1)。

特に、骨格系の基準は、欧米人の計測結果に基づく基準値であり、日本人にはそのままでは当てはまらないことは従来より指摘されていたが、実際、成人例について「指間長:身長 > 1.05」を調べたところ、1.05の基準値を超える症例は、*FBN1*遺伝子変異例の16%にすぎず、一方、13%の症例では1.00以下であった。他方、LDSの原因遺伝子である*TGFBR1/TGFBR2*遺伝子変異を認めた13症例のうち、4例(31%)では、Ghentの臨床的診断基準を満たしていた。全体では、Ghentの臨床的診断基準を満たした症例のうち、いずれの遺伝子変異も認めなかった症例は、10%以下であった。

### MFSの原因遺伝子

MFSの原因遺伝子として同定されているのは、フィブリリンをコードする*FBN1*遺伝子のみである<sup>1)</sup>。フィ

Table 1 Marfan syndrome: Ghent diagnostic criteria

System	Major criteria	Minor criteria
Skeletal system	At least 4 of the following components: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus carinatum</li> <li>• Pectus excavatum requiring surgery</li> <li>• Upper: lower segment ratio &gt; 0.86, or arm span to height ratio &gt; 1.05</li> <li>• "Wrist sign" and "thumb sign"</li> <li>• Scoliosis of greater than 20 degrees, or spondylolisthesis</li> <li>• Reduced elbow extensions at the elbows (&lt; 170 degrees)</li> <li>• Pes planus</li> <li>• Protrusio acetabulae</li> </ul>	Two major components or 1 major component and at least 2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus excavatum of moderate severity</li> <li>• Joint hypermobility</li> <li>• High-arched palate with crowding of teeth</li> <li>• Facial appearance: (dolichocephaly, malar hypoplasia, enophthalmos, retrognathia, downward-slating palpebral fissures)</li> </ul>
Ocular system (Eyes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dislocated lenses (ectopia lentis)</li> </ul>	At least 2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormally flat cornea (as measured by keratometry)</li> <li>• Increased axial length of globe (as measured by ultrasound)</li> <li>• Hypoplastic iris or hypoplastic ciliary muscle causing decreased constriction of pupil (myosis)</li> </ul>
Cardiovascular system	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation of the ascending aorta with or without aortic regurgitation and involving at least the sinuses of Valsalva</li> <li>• Dissection of the ascending aorta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitral valve prolapse (MVP) with or without mitral valve regurgitation (MVR)</li> <li>• Dilatation of the main pulmonary artery below the age of 40</li> <li>• Calcification of the mitral annulus below the age of 40</li> <li>• Dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta below the age of 50</li> </ul>
Pulmonary system	None	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontaneous pneumothorax</li> <li>• Apical blebs</li> </ul>
Skin and integument	None	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Striae atrophicae</li> <li>• Recurrent or incisional herniae</li> </ul>
Dura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lumbosacral dural ectasia (determined by CT or MRI)</li> </ul>	None
Family/ Genetic history	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Having a parent, child or sibling who meets these diagnostic criteria independently</li> <li>• Presence of a mutation in FBN1 (the fibrillin-1 gene), known to be associated with MFS</li> <li>• Presence of a haplotype around FBN1, inherited by descent, known to be associated with unequivocally diagnosed MFS in the family</li> </ul>	None

Adapted from De Paepe A et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62(4): 417-426



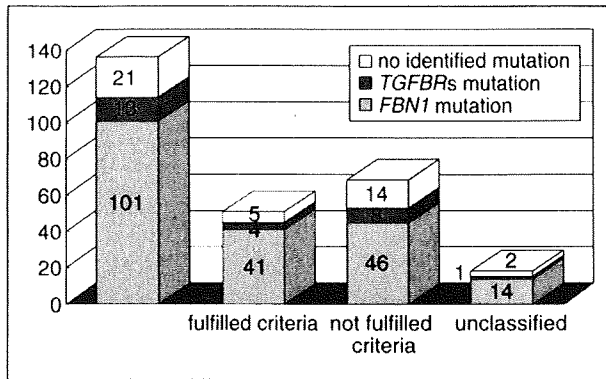


Fig. 1 Results of mutation analysis and clinical evaluation according to Ghent criteria in 135 suspected Marfan syndrome patients

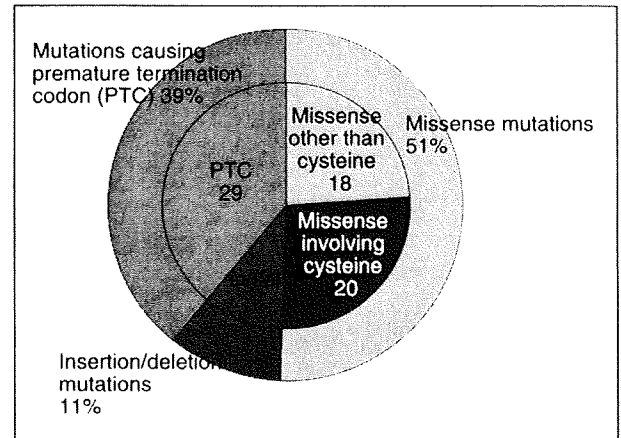


Fig. 2 Types of *FBN1* mutations identified in 75 Marfan syndrome probands.

ブリリンは結合織における細胞外マトリックスの一つ、microfibrilの主要な構成成分であり、血管平滑筋においては、細胞表面に分泌されたフィブリリンは、その他の構成成分とともにmicrofibrilを形成し、tropoelastinがこれに結合することにより成熟した弾性線維となる。したがって、*FBN1*遺伝子に異常があると、弾性線維の成熟および維持に問題を来し、結果として、大動脈の病変を引き起こすとされている。*FBN1*遺伝子は、第15番染色体長腕上の約235Kbの領域を占め、65個のエクソンからなる巨大遺伝子である。MFSでは、現在までに、600以上の*FBN1*遺伝子変異が報告されているが、一部の例外を除いて、ほとんどの変異は、それぞれの家系に特異的である。確認された変異箇所は、遺伝子領域のほぼ全域に分布しており、特に好発部位は認められない。重症型の新生児MFSでは第24～32エクソンに変異があることが多いといわれているが、この領域に変異があっても通常型である場合も多く、遺伝子型と臨床型の相関は確立されていない。変異の種類としては、大きく分けて①一塩基置換によりアミノ酸の置換をもたらすミスセンス変異 (missense mutation)、②一塩基置換により、ストップコドンを生じ転写が途中で停止するナンセンス変異 (nonsense mutation)、③エクソン中の小さな重複や欠失により、読み枠がずれてしまうフレームシフト変異 (frame shift mutation)、④スプライス部位の変異 (splice mutation) により mRNAにおいてエクソンが一部スキップ (exon-skipping) したり、in-frameの欠損または重複などにより、結果として、部分的なフィブリリン蛋白の欠損または重複を来す変異、に分けられる。このうち、①が最も多く、特に、EGF様ドメインあるいはTGF- $\beta$ 結合モチーフドメイン内の保存されたアミノ酸

である場合が多く、従来は、このような変異型のフィブリリン蛋白が正常な蛋白の機能を阻害するいわゆる dominant negative (強制阻害) 型機序により発症すると考えられていた。ところが、実際の患者の解析により、②③のように早期停止コドン (premature stop codon: PTC) を来す変異を有する例も多く、かつこれらの早期停止型のtranscriptは、NMD (nonsense mediated decay: ナンセンス変異依存性mRNA分解) により選択的に分解され、蛋白の合成にはかかわらないということがわかってきた。つまり、このような早期停止型変異を有する患者では、長さの短い蛋白ができて強制阻害的に作用しているのではなく、蛋白の合成量そのものが半減する、いわゆるハプロ不全により発症していることになり、これはマウスによる実験でも証明された<sup>4)</sup>。実際、2007年の欧米での解析例をまとめた報告でも、早期停止型変異は31%を占めており<sup>5)</sup>、著者の研究室での解析でも、39%を占めている (Fig. 2)。ハプロ不全によるMFS発症の機序としては、最近TGF- $\beta$ シグナル制御におけるフィブリリンの働きが注目されている。次述するTGF- $\beta$ 受容体遺伝子変異によるLDSがMFSに酷似した症状を呈する場合があることからわかるとおり、MFSの臨床所見の多くが、フィブリリンの構造異常に由来するのではなく、むしろTGF- $\beta$ を介した機能異常に由来する可能性を示唆しており、MFSのみならず、LDSも含めたMFS類縁疾患全般におけるパラダイム・シフトを生じている。

## LDS

従来、MFSに類似した臨床所見を呈するが、眼合併症が認められず、*FBN1*遺伝子座に連鎖が認められない症例については、「2型MFS」と分類されていたが、

2004年、この原因遺伝子が2型TGF- $\beta$ 受容体遺伝子(*TGFBR2*)であることが証明され<sup>6)</sup>、2005年には、1型TGF- $\beta$ 受容体遺伝子(*TGFBR1*)の変異によっても、類似の症状が認められることが報告された<sup>7)</sup>。さらに、これらの遺伝子変異が見つかった患者の臨床症状を詳細に調べると、従来のMFS(1型)にはみられなかった各種の所見(口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌、全身血管の蛇行、頭蓋骨早期癒合、先天性心疾患、精神発達遅滞、その他)を高率に認めることがわかり、これらのTGF- $\beta$ 受容体遺伝子の変異による症候群を、LDSとすることが提唱された。その後、*TGFBR1/TGFBR2*遺伝子の解析が進むにつれ、当初、LDSとして報告されたような臨床所見を必ずしも呈さない症例や、MFSよりむしろ血管型エーラスダンロス症候群[3型コラーゲン遺伝子(*COL3A1*)の変異による結合織疾患で、高率に動脈瘤を合併する]に類似した症状を呈する患者もいることがわかり、特徴的な顔貌を認める一群をLDS 1型、特徴的な顔貌はあまり認められず血管型エーラスダンロス症候群様の皮膚所見や血管所見を呈する一群をLDS 2型と細分類することが提唱された<sup>8)</sup>。Table 2にLDSの臨床所見をまとめた。

LDSの典型的症例では、臨床所見よりMFSとの鑑別診断は可能であるが、一部にはMFSとの鑑別が非常に難しい症例があることは確かであり、前述の通り、MFSの診断基準であるGhentの診断基準を満たす症例も存在する。実際、これまで当院で遺伝子解析により診断したLDSのほとんどの症例は、初期診断ではMFSと診断されている。このように、臨床所見からの鑑別が難しい一方で、LDSでは、*FBN1*遺伝子変異を伴うMFSに比べ、血管病変がより広範でかつ重症となりやすい傾向があるということがわかり、治療的観点からも異なったアプローチが必要となる。現在、この両疾患の鑑別は遺伝子診断によるところが大きいですが、将来、診断基準の見直しが必要となろう。

#### TGF- $\beta$ シグナル異常と大動脈病変

TGF- $\beta$ 受容体遺伝子によるLDSとMFSとの間の臨床症状のオーバーラップからもわかるとおり、MFSの病態のうち、心血管系病変および骨格系病変の一部については、TGF- $\beta$ シグナルの異常がその本体であると考えられるようになってきている。その機序として、「フィブリリンは、TGF- $\beta$ を不活化状態に保つLTBP分子と結合して、TGF- $\beta$ シグナルを抑制する作用を機能として有する」ことが提唱され<sup>9)</sup>、実際にマウスモデルやMFS患者の血管平滑筋において、TGF- $\beta$ シグナル伝達系が亢進していることが示された。さらに、機序は

Table 2 Clinical findings of Loeys-Dietz syndrome (LDS)

Vascular	Dilatation or dissection of the aorta Other arterial aneurysms and tortuosity
Skeletal	Pectus excavatum or pectus carinatum Scoliosis Joint laxity Arachnodactyly Talipes equinovarus
Craniofacial	Ocular hypertelorism Bifid uvula/cleft palate Craniosynostosis
Cutaneous	Translucent skin Easy bruising Dystrophic scars

LDS type I: with vascular, skeletal, and craniofacial findings  
LDS type II: with vascular, skeletal, and cutaneous findings

不明であるが、*TGFBR1/TGFBR2*の機能低下型の変異を有するLDSの大動脈平滑筋においてもTGF- $\beta$ シグナル伝達系が亢進しているという報告がなされた。その他、グルコース輸送体4(*SLC2A10*)遺伝子の変異による大動脈瘤症候群においてもTGF- $\beta$ シグナル亢進を認めることが示され<sup>10)</sup>、TGF- $\beta$ シグナル系の亢進が多くの大動脈病変の根底にあると考えられるに至っている。

#### 治療への期待

フィブリリンは構造蛋白であり、遺伝的異常を修正することは不可能に近いが、TGF- $\beta$ という分泌因子の機能異常が病態の本質であれば、この働きを制御することにより諸症状を改善することができるのではないかと、という期待は多くの研究者が抱いていたが、実際に、2006年、MFSのモデルマウスを使った実験でそれが証明された。MFSマウスに、TGF- $\beta$ を抑制する作用があることで知られるアンジオテンシン受容体拮抗薬の一つである降圧剤ロサルタンを投与したところ、大動脈瘤の発生が抑えられたというものである<sup>11)</sup>。その効果は、すでに大動脈径の拡張がみられたマウスに投与した場合でも同様で、さらに、サイズの改善のみならず、大動脈の弾性線維の構造の正常化も認められ、この効果は、比較投与された $\beta$ 遮断薬の効果に比べても明らかであった。これらのマウスでの実験結果を受け、米国では、現在、25歳以下のMFS患者を対象に、

ロサルタンと $\beta$ 遮断薬の効果を比較する臨床試験が進行中である。

近年の分子病理学的な進歩が「遺伝子の異常は治せない」が、その下流のシグナル異常を制御することにより「遺伝子病の発症を防ぐ」ことが可能であることを示したという意味は極めて大きく、今後の進展が期待される。

なお本論文の要旨は第44回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008年7月, 郡山)のシンポジウム2において発表した。

#### 【参考文献】

- 1) Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al: Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; **352**: 337-339
- 2) Baer RW, Taussig H, Oppenheimer EH: Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943; **72**: 309-331
- 3) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; **62**: 417-426
- 4) Judge DP, Biery NJ, Keene DR, et al: Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004; **114**: 172-181
- 5) Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al: Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and *FBN1* mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; **81**: 454-466
- 6) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al: Heterozygous *TGFBR2* mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; **36**: 855-860
- 7) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet* 2005; **37**: 275-281
- 8) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; **355**: 788-798
- 9) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al: Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; **33**: 407-411
- 10) Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, et al: Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 2006; **38**: 452-457
- 11) Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; **312**: 117-121



## 解説

# Marfan症候群と その類縁疾患の遺伝子診断\*

森崎裕子\*\* 森崎隆幸\*\*

Key Words: Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, *FBNI*, *TGFBR1*, *TGFBR2*

### はじめに

Marfan症候群は、全身性の結合織異常により多彩な表現型を呈する遺伝性疾患であり、*FBNI* 遺伝子の変異により発症する。1896年に小児科医Antoine Marfanにより、クモ状指を有し、やせて手足が長い5歳の女児症例が最初に報告されたが、当初は骨格系病変が特徴的とされていた。1943年には、この病気に高率に大動脈解離を合併することが報告され<sup>1)</sup>、以来、生命予後の点からも、大動脈疾患としての側面がより重要視されている。従前は、突然死のおそれがあり予後不良な病気と認識されていたが、近年の画像的診断や分子遺伝学的診断などの診断技術の向上は早期診断を可能とし、また内科的管理技術および外科的医療技術の進展と相まって、生命予後は飛躍的に改善している。

ほかに全身の結合織異常に大動脈病変を高率に合併する遺伝性疾患としては、Loeys-Dietz症候群、血管型Ehlers-Danlos症候群などがあり、Marfan症候群との鑑別がしばしば問題になる。本稿では、これらの疾患について、特に、遺伝子診断の側面から概説する。

### Marfan症候群

#### 1. 遺 伝

Marfan症候群は*FBNI*遺伝子の変異により発症する遺伝性疾患である。発症頻度は従来、人種

性別を問わず、ほぼ1~2万人に1人とされてきたが、現在では、軽症例も含めれば5,000人に1人程度であろうと推定されている。Marfan症候群の75%は両親いずれかに由来する遺伝子変異により発症し、残りの25%は新生突然変異により発症する。親から子への遺伝は常染色体優性遺伝形式をとり、性別に関係なく、50%の確率で次世代に遺伝する。遺伝的浸透率はほぼ100%ではあるが、表現型や重症度には同一家系内でも個人差が大きい。

Marfan症候群の病態の本質は、*FBNI*遺伝子によってコードされる蛋白質であるフィブリリン1の質的および量的異常により引き起こされる全身性の結合織障害である<sup>2)</sup>。フィブリリンは、結合織における細胞外マトリックスの一つ、microfibrilの主要な構成成分であるため、フィブリリンの異常により全身の結合組織の恒常性維持に支障が生じる。

#### 2. 臨 床 像

骨格系、心血管系、眼系の症状が有名であるが、脊髄硬膜、皮膚、肺にも特徴的な所見を認める。

##### (1)骨格系

骨の過形成と関節の弛緩により、高身長、脊椎側彎や後彎、胸郭変形、関節過伸展、内踝の内旋、扁平足などを認める。特に、長い四肢と細長い指が特徴的であり、皮下脂肪も乏しいことが多いため、クモ状四肢(dolichostenomelia)

\* Genetic testing of Marfan syndrome and related disorders.

\*\* Hiroko MORISAKI, M.D., Ph.D. & Takayuki MORISAKI, M.D., Ph.D.: 国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部(〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1); Department of Bioscience, National Cardiovascular Center Research Institute, Suita 565-8565, JAPAN