

201024198A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と
治療指針の作成

平成22年度 研究報告書

研究代表者 平田 恭信
平成23(2011)年5月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と
治療指針の作成

平成22年度 研究報告書

研究代表者 平田 恭信
平成23(2011)年5月

目 次

I. 研究報告		
マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成	-----	1
平田恭信		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	16
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	17

厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成

研究代表者	平田恭信	東京大学医学部附属病院	循環器内科	特任准教授
研究分担者	今井 靖	東京大学医学部附属病院	循環器内科	特任講師
	武田憲文	東京大学医学部附属病院	循環器内科	特任助教
	縄田 寛	東京大学医学部附属病院	心臓外科	助教
	永原 幸	東京大学医学部附属病院	眼科	講師
	竹下克志	東京大学医学部附属病院	整形外科	講師
研究協力者	高本眞一	三井記念病院		院長
	赤羽正章	東京大学医学部附属病院	放射線科	准教授
	後藤 順	東京大学医学部附属病院	神経内科	講師
			臨床ゲノム診療部	
	香取竜生	東京大学医学部附属病院	小児科	講師
	小野 博	東京大学医学部附属病院	小児科	助教
	師田哲郎	東京大学医学部附属病院	心臓外科	講師
	竹谷 剛	東京大学医学部附属病院	心臓外科	助教
	大庭成喜	東京大学医学部附属病院	腎臓内科	助教
	森崎裕子	国立循環器病研究センター研究所	分子生物学部	室長
	坏 宏一	日本医科大学附属病院	集中治療室・循環器内科	助教
	兵藤博信	東京大学医学部附属病院	女性診療科	助教
	江藤浩之	東京大学医科学研究所	幹細胞シグナル学、幹細胞生物学	特任准教授

研究要旨：

我々は本症患者の便宜を図るため関連する院内8科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に診療する体制を整えた。その上で、日本人の体格に適した診断基準を作成し、予後を規定する心血管合併症の易発症例を早期に同定することを目標とした。マルファン外来への総受診者は427名、うち380症例につきGhent基準の診断項目が十分評価されていた。平均年齢28.36(3-81)歳、女性が196名(51.6%)であった。Ghent基準陽性は109症例(28.7%)であり、小児例が23名含まれていた。Ghent陽性成人例においてバルサルバ洞拡大が85.1%、水晶体脱臼が56.3%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは

17.4%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、扁平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ (24.1%)、萎縮皮膚線状 (46.3%)、硬膜拡張 (66.7%) も Ghent 陽性例において比較的多く認められた。Ghent 基準陽性かつ FBN1 遺伝子異常陽性は 87 例中 39 例と約 6 割で認められ、特に Ghent 陽性例では 76.5%に FBN1 変異を認めた。この遺伝子解析には Affimetrix 社の oligonucleotide array をオーダーメイド作成の上、用いたが高速かつ高精度に変異検出が可能であり今までに合計 76 種の FBN1 変異を検出している。マルファン症候群において FBN1 の機能異常により TGF β の活性化が生じているという説が最近の潮流である。しかし実臨床において TGF β 1 濃度を評価したがマルファン症候群においてわずかに高値を示すものの、その差はわずかであり、罹患臓器局所での TGF β の活性化については別途検証が必要と考えられた。RAS 系を抑制し TGF β 系も間接的に抑制する losartan を主体としたアンギオテンシン受容体拮抗薬は有意に大動脈基部の拡張速度を減少させた。また近年、種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されている。大動脈瘤を易発症するマルファン症候群において歯周病が高頻度に認められ、かつそれに関与する菌種を同定した。今後、歯周病菌と病態との関連性が注目される。以上をさらに多数例で検討する必要があるが、いずれにしても遺伝子解析が本症の診断において重要性が高い。

A. 研究目的

マルファン症候群は約 5000 名に 1 人の発症率で、結合織の脆弱性を特徴とする遺伝性疾患である。患者は種々のハンディキャップを背負い、また心血管疾患により若年死を来すことも少なくない。本症では①確定診断が難しいこと、②生命予後を規定する大動脈瘤に直接関わる遺伝子変異が明らかでないこと、③遺伝子変異とその機能発現・表現型との関係も不明なこと、さらに④大動脈瘤の進行予防法が確立されていない点が早急に解決されるべきである。

そこで我々は関連する院内 8 科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に本症患者を同時に診療する体制を整えた。初年度に約 300 例の当外来受診者の遺伝子を含む臨床データを解析し、昨年度に報告した。以下をさらに 2 年間かけて研究し、到達目

標は日本人の体格に適した診断基準を作成し、予後を左右する心血管合併症の易発症例を同定する診断法を開発することである。

① マルファン症候群は Ghent の基準により診断されるが、本基準は日本人の体格を反映しておらず、しばしば確診に至らない。また診断項目として重要な大動脈拡張、水晶体脱臼ならびに腰仙部 dural ectasia の診断も明確な数値基準が存在しない。そこで日本人患者の診断基準項目を集計する。

② 本症の原因遺伝子としてフィブリリン 1 と TGF β 受容体の変異が報告されているが、遺伝子解析は非常に煩雑である。我々は DNA チップを用いた array 解析により効率的な遺伝子診断法を開発した。今後、臨床情報と遺伝子変異の双方に関するデータベースを構築し、確定診断の精度を向上

させたい。

③ 本症の病態生理の理解のため、また診断の一助としての新しい方法を探索する

(血中 TGF β 濃度、大動脈組織の遺伝子・蛋白、iPS 細胞の解析など)。

④ 大動脈の拡張例においては、従来治療法である β 遮断薬と TGF β を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬の比較試験を行う。また大動脈径が高度に拡張している例では早期手術を勧め、本邦における大動脈瘤手術の実態を調査する。さらに本症患者の安全な出産のための方策を講じる。

⑤ 本症の生命予後を規定するのは大動脈瘤あるいは大動脈解離である。この疾患には歯周病の合併率が高い事が知られており、疾患責任遺伝子の一つである fibrillin-1 の calcium binding EGF-like ドメインの遺伝子変異などが影響していると考えられている。他の動脈硬化性心血管病変では、この歯周炎病巣から侵入した歯周病原細菌が心血管疾患に直接または間接的に影響していると考えられているが、これまでに、マルファン症候群の進展における歯周病の関与を、菌の種別毎に明らかにした報告はない。マルファン症候群の病態においてそれぞれの歯周病原細菌がどのように関与しているかを明らかにする事が本臨床試験の目的である。

B. 研究方法

(1) マルファン症候群における臨床データベースの構築

マルファン症候群の専門外来(初診症例数約100名/年)を受診する患者およびその家族の臨床像について網羅的なデータベー

ス構築を行い、臨床像、予後、治療効果などについて解析する。各科担当医が担当臓器のデータを分析する。

(2) マルファン症候群における遺伝子解析
マルファン外来患者から文書による同意を得た後にマルファン症候群の原因遺伝子解析を行い、原因遺伝子および遺伝子変異部位と上記臨床像と対比する。遺伝子解析は DNA チップを用いた array 解析を用い、フィブリリン1、TGF β 受容体等の遺伝子を対象とする。遺伝子変異がもたらす表現型との関連性を検討し、特に心臓大血管障害という致命的となり得る表現型に関連性の強い遺伝子変異を同定する。最終的ゴールとしてこの遺伝子診断によりハイリスク症例を同定し、早期治療介入を行う体制を構築する。またここ数年新しい次世代シーケンサーが脚光を浴びるようになっており、それを用いた遺伝子解析法についての検討も行う。循環器内科、臨床ゲノム診療部が担当する。

(3) マルファン症候群の外科手術により得られる心臓・血管組織を活用した病態解析
マルファン症候群において大動脈瘤・解離、大動脈基部拡大などの外科的に切除される組織で病理解析に回されない残余を凍結保存し、DNA チップ、次世代シーケンサーなどを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、分子病理学的側面から本症候群における発症の分子機序を明らかにする。

(4) マルファン症候群の非侵襲的診断に有用な因子の解析

(a) 血中 TGF β 濃度を一部の患者で測定し、本症では上昇している可能性が示唆された。今後、症例数を増加させ、治療効果との関

係も追跡する。(b)さらに本症では歯周病が多い可能性があり、歯周病菌と動脈瘤との関係を検討する。すなわち東京大学医学部附属病院マルファン症候群専門外来に受診したマルファン症候群およびその疑いの患者29名(平均年齢34.3歳、男14例)が対象である。通常の歯周病スクリーニング検査(残存歯数; pocket depth, PD; bleeding on probing, POD; community periodontitis index, CPI)を実施した上で、主要5種類の歯周病原細菌(Porphyrromonas gingivalis, Pg; Tannerella forsythia, Tf; Treponema denticola, Td; Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Aa; Prevotella intermedia, Pi)の血中抗体価をELISAにて測定した。また、唾液および歯周プラークにおけるAaとPgの存在をPCRで確認した。

(5)大動脈瘤を有する症例に対する薬物ならびに外科的早期介入試験

(a)大動脈基部などの拡張を示す患者では従来から β 遮断薬が投与されていることが多い。また近年はTGF β 活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が投与され始めている。これまで大動脈径の経過を追跡されている患者において大動脈瘤の破裂・解離の発生、大動脈径の拡張(45mm)ならびに大動脈径の拡張速度が上記治療によりどのように影響されたかを解析する。

(b)一方、大動脈径が45mmに達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧める。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびにQOLについて50~55mm以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較する。(c)本院における本症患者の出産

に伴う心血管イベントの発生率は60%である。早急な対策を講ずるための全国調査を行う。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析および患者由来組織を用いた病態解析については東京大学医学部ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理委員会および東京大学医学部研究倫理審査委員会に提出し、すでに承認されており、十分な説明と文書による同意を得て、遺伝子解析およびヒト組織を用いた解析を実施する。iPS化に関しては最近ようやく倫理審査を通過しすでに採取済みの組織を利用してiPS細胞作製に進む。検査は一般臨床検査に用いた血液検体の残余を用い、新たな負担を求めない。また費用負担も求めない。関連の研究に関する倫理審査結果は下記の通りである。

①マルファン症候群患者および疑診者に対するマルファン症候群の原因遺伝子解析

1538 平成19年1月22日承認済み

②心臓外科手術時に切除される大動脈・弁および周囲組織を用いたマルファン症候群を含む大動脈疾患・弁膜症疾患の病態解明

2233 平成20年11月25日承認済み

③マルファン症候群の病態把握に有用な血液学的マーカーの評価および同定

2234 平成20年11月25日承認済み

④心血管病・高血圧の病態把握に有用な血液学的マーカーの評価および同定

779 (1) 最終修正平成21年9月7日承認済み

⑤大動脈瘤・大動脈解離発症に関連する遺伝子変異・多型解析

2247 (1) 修正平成21年9月15日承認済み

⑥循環器疾患に関する臨床指標・治療成績・予後に関する後ろ向き調査

2650 平成21年10月26日承認済み

⑦急性大動脈症候群における歯周病の関与を解明する臨床研究

3058 平成22年6月14日承認済み

⑧マルファン症候群における歯周病の関与を解明する臨床研究

3059 平成22年6月14日承認済み

⑨幹細胞技術を用いたマルファン症候群を含む大動脈疾患の病態解明 3347

平成23年4月15日承認済み

C. 研究結果

1. 2005年4月から2011年3月まで当院マルファン専門外来を受診した症例のうち、Ghent 基準を評価しえたものにつき検討した。FBN1 遺伝子解析施行例については変異の有無についても検討を加えた。

2. 総受診者は427名、うち380症例につきGhent 基準の診断項目が十分評価されていた。平均年齢28.36(3-81)歳、女性が196名(51.6%)であった。Ghent 基準陽性は109症例(28.7%)であり、小児例が23名含まれていた。Ghent 陽性成人例においてバルサルバ洞拡大が85.1%、水晶体脱臼が56.3%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは17.4%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、偏平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ(24.1%)、萎縮皮膚線状(46.3%)、硬膜拡張(66.7%)もGhent 陽性例において比較的

多く認められた。Ghent 基準陽性かつFBN1 遺伝子異常陽性は87例中39例と約6割で認められ、特にGhent 陽性例では76.5%にFBN1 変異を認めた。遺伝子解析においてマイクロアレイ法または直接シーケンス法により73種類の遺伝子変異が検出され、さらに大きな欠失を検出するためにMPLA アッセイを追加してさらに1例 large deletion を認めた。その内訳は欠失変異17.6%(一例は large deletion)、挿入変異2.7%、ミスセンス変異45.9%(そのうち51%はシステイン残基の変異)、ナンセンス変異20.3%、スプライス異常12.2%であり、比較的多くスプライス変異が検出された。逆にFBN1 遺伝子異常全例の約4分の1の症例ではGhent 基準を完全には満たすことができず、別の原因遺伝子の関与、現Ghent 基準が厳格すぎることも原因と推察された。最近、revised Ghent nosology が提唱され(J Med Genet 2010)、今後我々のフォローしているマルファン症候群症例について新基準の日本人における適合性について評価を現在施行中である。

また遺伝子変異が検出されていない家族性大動脈瘤(表現型としてはマルファン症候群に似る)について次世代シーケンサを用いて whole genome sequencing を行っており、FBN1 の既知のSNPs などが確認されているが、現在のところ新規原因遺伝子検出には至っていない。しかし全ゲノム領域をカバーできる本手法は既知の原因遺伝子に変異がない場合などに今後その本領を発揮するものと思われる。また変異が検出されていない家系では平行して家族構成員からの遺伝子提供を進め、現在連鎖解析を実

施中である。

3. マルファン症候群においては大動脈の異常・水晶体異常が特に診断的意義が高かった。今後、遺伝子診断も交えた日本人の表現型に適合した臨床評価・診断が可能となるようなデータ構築が求められる。

4. 当院における最近3年間のマルファン症候群患者の分娩成績は6例の内、3例で解離等の心血管イベントを主に産褥期に起こした。残る3例の内、1例は胎児が死亡した。ガイドラインに則って十分な準備をして分娩に臨んだのにも関わらず、この成績であるので、今後、さらなる対策が必要である。新ガイドライン作成のためにも全国調査を準備中である。

5. 32名のマルファン症候群の患者（未投薬22名、ARBまたは β 遮断薬投薬中10名）と健常人30名において、血漿中のTGF β 1値をELISAと電気化学発光法の2つの方法にて測定した。その結果、TGF β 1濃度はELISA法においてはマルファン症候群において有意に高値を示した(1.50 ± 0.41 [SD] ng/ml vs. 1.20 ± 0.28 ng/ml, $p=0.001$)が、電気化学発光法ではマルファン症候群ではやや高い傾向を認めるものの統計的有意差を満たさなかった。この点からTGF β がマルファン症候群の病態に関与する可能性は否定できないが、血中TGF β 値はマルファン症候群の診断・評価のためのマーカーとして使用することは困難であることを示唆している。

6. マルファン症候群における歯周病の実態調査を行った。平均(\pm SD)残存歯数は 26.6 ± 2.1 本、PDは 2.8 ± 0.6 mm, BOP $12.7 \pm 9.5\%$, CPIは 2.83 ± 0.85 であり、実に歯

周ポケットの深さPDが4mm以上の部位を有する者(CPI=3または4の者)は78%に達した。Pg菌抗体陽性率は60%, Aa菌は44%であり、Tf, Td, Piは全例陽性であった。これらの中で、PgとAaの両陽性患者7名と両陰性患者5名を比較すると、BOPが $15.0 \pm 7.8\%$ vs. $5.9 \pm 4.0\%$ 、CPIが 3.14 ± 0.7 vs. 2.6 ± 0.9 、家族歴57% vs. 20%、骨病変71% vs. 40%、皮膚病変43% vs. 0%であった。また、PCRによる口腔内における歯周病菌の存在率は、Aaが12%(唾液)と6%(歯周プラーク)、Pgが65%(唾液)と53%(歯周プラーク)であった。

6. 外科手術例の全国調査によりマルファン症候群640症例中の各術式分類の割合を解析したところ、胸部大血管手術82%、弁手術単独は14%であった。全体で大動脈弁手術は47%に、僧帽弁手術は11%に行われた。胸部大血管手術は基部が44%と多く、上行大動脈が26%であった。今後、特に大動脈拡張例の手術のタイミングを検討する。しかし本データベースには大動脈手術時の大動脈(瘤)径に関する情報が登録されておらず、今後、これも入力必須項目に加えた。

7. 投薬と大動脈径拡張速度との関係

大動脈拡張傾向のある本症患者の内、無投薬42例、 β 遮断薬投与12例、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)投与13例の大動脈基部径を経時的に測定した。このうち、ARB群(losartan 0.63 ± 0.25 mg/kg/day)では有意に大動脈基部の拡張速度を減少させた(投与前 0.32 ± 0.25 vs. 投与後 0.06 ± 0.14 mm/month, $p < 0.02$)。今後、症例数を増やし、より長期の経過を追跡する。

D. 考察

①学術的・国際的意義

マルファン症候群の診断において遺伝子変異の有無は診断基準のひとつであり非常に重要であるが、実地臨床においてはコスト・時間などの問題から遺伝子診断が行われることは稀である。我々は遺伝子診断の迅速化・低コスト化を図るため DNA チップを採用しマルファン症候群原因遺伝子の FBN1, TGFBR2 遺伝子を搭載した DNA チップを作成し、平成 21 年度厚生労働省科学研究費を用いて本法による遺伝子解析を実施した。さらに 22 年度予算で追加検体での解析を実施し、約 7 割の症例において遺伝子変異(合計 74 変異、重複あり)を検出しえた。Cys 残基が関連したミスセンス変異と眼症状との間の相関や、欠失変異でやや重症の傾向があるといった点を除くと現段階では遺伝子変異と表現型との間に有意な関連性を認めていない。

マルファン症候群の手術時に入手した大動脈組織においていかなるシグナル伝達系が活性化しているかを多数の病態修飾因子について検討したところ、MAP kinase 系の亢進が培養細胞および外科手術標本において明らかになった。さらにヒト血管・線維芽細胞における FBN1 遺伝子発現を人工的に調整し microarray にて網羅的遺伝子検索を実施、FBN1 抑制により例えば組織リモデリングに重要な MMPs family が亢進することが示され、そのことが大動脈瘤・解離といった病態形成に寄与する可能性が示唆された。特にアンジオテンシン II に対する本症患者由来の線維芽細胞の反応性の差は

今後、アンジオテンシン受容体拮抗薬を用いて治療する場合の理論的根拠になると思われる。これらのことを明らかにする基礎研究は将来の治療につながる可能性がある。

近年、種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されている。大動脈瘤でも同様の報告が既に発表されている。しかし具体的な病原菌ならびにその役割までは明らかにされていない。同様に大動脈瘤を形成しやすいマルファン症候群に関しては報告が限られている。本症は顎が小さいことが多く、そのための歯列異常により歯周病が年齢の割に多いことが知られている。また最近では歯槽骨そのものにも易発症性に関連するとの文献的報告がある。以上のことより本研究ではフィブリリン 1 の遺伝子異常の確定された患者における歯周病の有無とその菌の同定を試みた。これまでの日本人統計と比較して、マルファン症候群患者においては、年齢の割に歯周病の罹患率は高率であり、歯周病菌陽性率も高率であることが推定される。また、Pg および Aa 感染の有無は、歯周病の状態のみならず、全身性変化にも影響している可能性がある。

②社会的意義

我々の開設したマルファン外来は徐々に認知度を増し、現在では遠方からも患者が訪れるようになった。患者の受診負担を減らしたばかりでなく、遺伝子解析が可能な施設が限られていることも関係すると思われる。同様の総合診療が可能な診療形態を導入しようとする他施設からの問い合わせも少なくない。今後、我々の遺伝子解析法を含めた診療方法の普及にも努めたい。また

マルファン類縁疾患 (ACTA2 変異症例、FBN2 変異、Loeys-Dietz 症候群など) も外来で集積しつつあり、類縁疾患との異同などについても今後検討課題である。

今後の課題

患者のニーズとしてはマルファン症候群患者は幼少期より眼科的あるいは整形外科的障害により QOL を大いに損ねている、また心血管合併症のため、生活制限も少なくない、正確な診断がつかないなどの不満が多いと考えられる。それに応えるべく以下に今後の課題ならびに計画を列挙する。

実用化が期待される診断法

1) 先述のように本症の診断には益々、遺伝子解析が重要になってきた。ただ対象遺伝子が巨大な上に、変異の部位も一定していないため、その解析は煩雑で労力を要する。我々はそれを簡素化する方法を考案したが、今後は次世代シーケンサーによるさらなる情報拡大を期待してこれらも活用したい。ただ現時点では変異遺伝子の詳細な活用によって診断には有用であるものの、治療上の観点からは患者にメリットが少ない。解析に要する多大な費用は今回は厚生労働省科学研究費でまかなったが、今後は誰が負担するかも現実的な課題として考えておく必要がある。

2) マルファン症候群の非侵襲的な診断法としての血中 TGF β 濃度の測定をはじめマルファン症候群における血管の物理学的特性の評価などを生理検査・MRI を含む画像検査にてデータ集積を行う

3) 血中マイクロ RNA の発現パターンの解析による一部の疾患の診断法が開発されてい

る。その他の血中バイオマーカーとともに本症でも非侵襲的な診断法として有用性を検討する。

4) 現在、マルファン症候群の手術症例からの凍結保存細胞・組織における分子生物学的に検討しているが、今後、皮膚線維芽細胞より得られた iPS 細胞を心臓・血管細胞に分化誘導して病態生理学的検討を加えたい。

実用化が期待される治療法・治療薬

1) 大動脈基部などの拡張を示す患者では従来から β 遮断薬が投与されていることが多い。また近年は TGF β 活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が投与され始めている。これまで大動脈径の経過を追跡されている患者において大動脈瘤の破裂・解離の発生、大動脈径の拡張 (45mm) ならびに大動脈径の拡張速度が上記治療によりどのように影響されたかを解析する。

2) 一方、大動脈径が 45mm に達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧める。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびに QOL について 50~55mm 以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較する。本研究の進展により歯周病の早期治療も大動脈瘤の予防につながる可能性がある。

3) 本院における本症患者の出産に伴う心血管イベントの発生率は国内外のガイドラインに基づいて実施しているにも関わらず実に 50% に達する。早急な対策を講ずるための全国調査を準備中である。

将来の研究計画

1) 若年者の突然死の予防のための遺伝子解析

- 2) マルフアン症候群由来細胞を用いた治療に有効な薬剤の探索ならびに遺伝子変異に関する機能解析
 - 3) 多能性幹細胞を用いた再生医療
 - 4) TGF β をより直接的に抑制する治療法の開発
- などが考えられる。

E. 結論

東京大学医学部附属病院に開設したマルファン症候群に特化したマルファン外来における臨床活動を通じて、その診断には遺伝子解析が重要であること、早期診断により限定的ではあるが、疾患進展の予防策を講じることが可能となるであろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Hirata Y, Izumi Y, Nagai R, Isobe M. Periodontitis and cardiovascular diseases. *Expert Opin Ther Tar.* 14: 1023-7, 2010.
2. Suzuki J, Ogawa M, Takayama K, Taniyama Y, Morishita T, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Ultrasound-microbubble mediated intercellular adhesion molecule-1 small interfering ribonucleic acid transfection attenuates neointimal formation after arterial injury in mice. *J Am Coll Cardiol.* 55: 904-13, 2010.
3. Suzuki J, Ogawa M, Tamura N, Maejima Y, Takayama K, Maemura K, Honda K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. A critical role of sympathetic nerve regulation for the treatment of impaired daily rhythm in hypertensive Dahl rats. *Hypertens Res.* 33: 1060-5, 2010.
4. Hishikari K, Watanabe R, Ogawa M, Suzuki J, Masumura M, Shimizu T, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Early treatment with clarithromycin attenuates rat autoimmune myocarditis via inhibition of matrix metalloproteinase activity. *Heart.* 96: 523-7, 2010.
5. Nakajima T, Hishikari K, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J, Nagashima A, Masumura M, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Clarithromycin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Ther Tar.* 14: 881-93, 2010.
6. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R. Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *Circ J.* 74:2441-7, 2010.
7. Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Sahara M, Tanaka K, Koibuchi N, Ito S, Kusuhara H, Sugiyama Y, Hirata Y, Nagai R, Sata M. The ATP-binding

- cassette transporter BCRP1/ABCG2 plays a pivotal role in cardiac repair after myocardial infarction via modulation of microvascular endothelial cell survival and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 30: 2128-35, 2010.
8. Hatano M, Yao A, Shiga T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J.* 51: 272-6, 2010.
 9. Nakajima T, Kurano M, Hasegawa T, Takano H, Iida H, Yasuda T, Fukuda T, Madarame H, Uno K, Meguro K, Shiga T, Sagara M, Nagata T, Maemura K, Hirata Y, Yamasoba T, Nagai R. Pentraxin3 and high-sensitive C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol.* 110: 905-13, 2010.
 10. Iwata H, Sata M, Ando J, Fujita H, Morita T, Sawaki D, Takahashi M, Hirata Y, Takanashi S, Tabata M, Hirata Y, Nagai R. Impact of primitive cells in intracoronary thrombi on lesion prognosis: temporal analysis of cellular constituents of thrombotic material obtained from patients with acute coronary syndrome. *Heart.* 96: 748-55, 2010.
 11. Sahara M, Sata M, Morita T, Nakajima T, Hirata Y, Nagai R. A phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil enhances angiogenesis through a protein kinase G-dependent hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 30: 1315-24, 2010.
 12. Togashi M, Urano Y, Kojima H, Terai T, Hanaoka K, Igarashi K, Hirata Y, Nagano T. Sensitive detection of acrolein in serum using time-resolved luminescence. *Org Lett.* 12: 1704-7, 2010.
 13. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R. Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in Japanese patients. *Circ J.* 74: 786-91, 2010.
 14. Takahashi M, Suzuki E, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y. Adipose tissue-derived stem cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion in rat femoral artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 298: H415-23, 2010.
 15. Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Endo M, Kato N, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Age and preoperative total bilirubin level

- can stratify prognosis after extracorporeal pulsatile left ventricular assist device implantation. *Circ J.* 75:121-8, 2010.
16. Oba S, Kumano S, Suzuki E, Nishimatsu H, Takahashi M, Takamori H, Kasuya M, Ogawa Y, Sato K, Kimura K, Homma Y, Hirata Y, Fujita T. miR-200b precursor can ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis. *PLoS One.* 2010;5:e13614.15.
 17. Uchino Y, Watanabe M, Hirata Y, Shigematsu K, Miyata T, Nagai R. Efficacy of renal revascularization in a patient with fibromuscular renal artery stenosis and heart failure. *Int Heart J* 51:432-435, 2010
 18. Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. A case of localized IgG4-related thoracic periarteritis and recurrent nerve palsy. *Am J Med Sci.* 341:166-9, 2011.
 19. Kiyose K, Hanaoka K, Oushiki D, Nakamura T, Kajimura M, Suematsu M, Nishimatsu H, Yamane T, Terai T, Hirata Y, Nagano T. Hypoxia-sensitive fluorescent probes for in vivo real-time fluorescence imaging of acute ischemia. *J Am Chem Soc.* 132:15846-8, 2010.
 20. Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J, Nagai R. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int Heart J.* 51: 1-6, 2010.
 21. Hirata Y: Significance of B-type natriuretic peptide measurement in patients with chronic kidney disease. *Circ J.* 74: 632-3, 2010.
 22. Nagai R, Awai K, Hirata Y, Iesaka Y, Ishiwata S, Kikuchi T, Mizutani H, Nishitani H, Sakurada H, Shoda M, Soh I, Tani S, Yamaguchi I, Yamashita H, Izumi T, Kanmatsuse K, Ohe T, Yamaguchi T. Guidelines for radiation safety in interventional cardiology. *Circ J.* 74: 2760-2785, 2010. (ガイドライン)
 23. Nagata D, Hirata Y. The role of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system. *Hypertens Res.* 33: 22-8, 2010.
 24. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases. *Expert Opin Investig Drugs.* 20: 255-64, 2011.
 25. Ngoc PB, Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin E2 receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharm.* 57:365-72, 2011.
 26. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Isobe M, Hirata Y, Nagai R. Novel IKK inhibitors for treatment of nuclear

- factor-kappa B-related diseases. *Expert Opin Invest Drugs*. 20: 395-405, 2011.
27. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagaia R, Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 215: 366-73, 2011.
 28. Oishi Y, Manabe I, Imai Y, Hara K, Horikoshi M, Fujii K, Tanaka T, Aizawa T, Kadowaki T, Nagai R. Regulatory polymorphism in transcription factor KLF5 at the MEF2 element alters the response to angiotensin II and is associated with human hypertension. *FASEB J*. 24:1780-1788, 2010.
 29. Lopez G, Shuzo M, Ushida H, Hidaka K, Yanagimoto S, Imai Y, Kosaka A, Delaunay JJ, Yamada I. Continuous blood pressure monitoring in daily life. *J Advanc Mech Design System Manufacture*. 4: 179-186, 2010.
 30. Ogawa N, Imai Y, Morita H, Nagai R. Genome-wide association study of coronary artery disease. *Int J Hypertens*. 35: E1571-6. 2010.
 31. Tsushima K, Osawa T, Yanai H, Nakajima A, Takaoka A, Manabe I, Ohba Y, Imai Y, Taniguchi T, Nagai R. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. *FASEB*. 25:1531-1543, 2011.
 32. Takeshita K, Maruyama T, Sugita S, Oshima Y, Morii J, Chikuda H, Ono T, Nakamura K. Is a right pedicle screw always away from the aorta in scoliosis? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]
 33. Takeshita K, Maruyama T, Nakao Y, Ono T, Taniguchi Y, Chikuda H, Shoda N, Oshima Y, Higashikawa A, Nakamura K. Aorta movement in patients with scoliosis after posterior surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 35:E1571-6, 2010.
 34. Takeshita K, Maruyama T, Ono T, Ogihara S, Chikuda H, Shoda N, Nakao Y, Matsudaira K, Seichi A, Nakamura K. New parameters to represent the position of the aorta relative to the spine for pedicle screw placement. *Eur Spine J*. 19:815-20, 2010.
 35. Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K. High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loews-Dietz syndrome in comparison with Marfan syndrome. *Jpn J Radiol*. 28: 273-7, 2010.
 36. 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.* 74: 990-7, 2010.
37. 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:417-21, 2010.
38. 永井良三、山下尋史、絹川弘一郎、今井靖、波多野将、八尾厚史、宇野漢成、竹中克、鈴木順一、斎藤幹、平田恭信：臨床医学の展望 2011 循環器病学。日本医事新報 4534:45-58, 2011.
39. 師田哲郎、小野稔：Marfan 症候群における治療 Update. *Heart View* 14: 1042-1045, 2010
40. 師田哲郎：日常診療に使えるガイドライン特集：大動脈瘤. *総合臨床* 59 増刊号, 960-965, 2010.
41. 縄田寛、師田哲郎、高本眞一：特集 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン. *Vascular Lab* 7, 152-159, 2010
2. 第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
- ① 今井靖、小川直美、武田憲文、西村敬史、加藤昌義、森田啓行、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、高本眞一、平田恭信、永井良三：マルファン症候群に対する遺伝子診断と包括的診療体制
- ② 藤田英雄、大野貴之、木下修、安東治郎、重枝崇志、加藤聡、平田恭信、高本眞一、永井良三：冠危険因子としての糖尿病網膜症：糖尿病に対する新たなアプローチ
- ③ 安東治郎、小栗淳、森田敏宏、藤田英雄、山下尋史、平田恭信、永井良三、本村昇、小野稔：非保護左主幹部病変に対するシロリムス溶出性ステント留置の初期および中期治療成績 -PCI と CABG の比較検討-
- ④ 中島敏明、蔵野美葉、飯田陽子、高野治人、長谷川貴亮、森田敏宏、福田平、前村浩二、平田恭信、永井良三：急性高強度筋力トレーニングは顆粒球の PTX3 及び myeloperoxidase (MPO) を放出する
- ⑤ 目黒美葉、麻生妙子、飯田陽子、福田平、目黒健太郎、森田敏宏、平田恭信、永井良三、中島敏明：長期有酸素運動は虚血性心疾患患者の酸化ストレスを改善する
- ⑥ 小川真仁、鈴木淳一、平田恭信、磯部光章、永井良三：レニンアンジオテンシン系の活性化はマウス腎不全合併心筋梗塞の進展において重要な役割を担っている
- ⑦ 鈴木淳一、小川真仁、櫻井馨、平田恭

【学会発表】

1. 8th International Research Symposium on Marfan Syndrome (Warrenton, VA USA 2010/9/11-14)
Nawata K, Tetsuro M, Taketani T, Ono M, Takamoto S. Midterm results of valve-sparing aortic root replacement for annulo-aortic ectasia.

- 信、磯部光章、永井良三：歯周病菌感染による血管リモデリングの促進とその機序の解明
- ⑧ 荷見映理子、岩田洋、興梶貴英、安東治郎、澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈インターベンション（PCI）症例における血漿BNP値経過の再狭窄予測因子としての有用性
- ⑨ 今井靖、柳元伸太郎、亀山祐美、飯島勝矢、秋下雅弘、安東治郎、藤田英雄、酒造正樹、Guillaume Lopez、森田啓行、矢作直樹、平田恭信、永井良三、山田一郎：脈波伝播速度法を応用した持続収縮期血圧モニタリング法の有用性
- ⑩ 岩田洋、安東治郎、興梶貴英、澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行症例の中・長期予後に対するシロスタゾール投与の効果検討
- ⑪ 長田太助、明城正博、平田恭信：ARBによるNO産生増加作用の機序の検討
- ⑫ 縄田寛、師田哲郎、竹谷剛、本村昇、村上新、小野稔、高本眞一、今井靖、小川直美、西村敬史、加藤昌義、平田恭信、兵藤博信：拳児希望のあるマルファン症候群患者に対する自己弁温存大動脈基部置換の適応及び周産期管理に関する考察
- ⑬ 志賀太郎、絹川弘一郎、波多野将、八尾厚史、西村隆、平田恭信、許俊鋭、小野稔、永井良三：TOYOBO型左室補助人工心臓からの離脱試験では負荷時の心係数の評価が重要である
- ⑭ 鈴木淳一、小川真仁、平田恭信、磯部光章、永井良三：クラリスロマイシンはMMP活性阻害により心筋虚血再灌流後心室リモデリングを抑制する
- ⑮ 鈴木淳一、小川真仁、平田恭信、磯部光章、永井良三：プロスタグランジンE2受容体EP4作動薬による心筋炎後心室リモデリングの制御
- ⑯ 中山敦子、森田啓行、安東治郎、藤田英雄、平田恭信、永井良三：腹部大動脈未破裂瘤の最大短径とアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬との関係について
- ⑰ 中山敦子、森田啓行、安東治郎、藤田英雄、重松邦宏、宮田哲郎、平田恭信、永井良三：腹部大動脈瘤破裂と冠動脈疾患との関連についての検討
- ⑱ 澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：PCI（経皮的冠動脈インターベンション）後、慢性期の高感度CRP高値と長期予後の関連についての検討
3. 第33回日本高血圧学会（福岡，2010.10.15-7）
平田恭信：配合薬時代の薬物療法の進め方-ARB/利尿薬合剤の有用性
4. 83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010.11.7-10)
① Suzuki J, Masumura M, Nagashima A, Ogawa M, Shichiri M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A critical role of salusin-β in suppressing angiogenesis after myocardial infarction and ischemia

reperfusion injury.

- ② Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A direct renin inhibitor significantly improves survival and cardiac remodeling after myocardial infarction in the condition of renal failure.
- ③ Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M: Enhanced angiogenesis in adventitia promotes plaque formation in abdominal aorta of apolipoprotein E-deficient mice.
- ④ Hasumi E, Iwata H, Kohro T, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R: Change in levels of B-type natriuretic peptide (BNP) during follow up predicts in stent restenosis after drug-eluting stent (DES) implantation.
- ⑤ Iwata H, Sata M, Ando J, Fujita H, Sawaki D, Takahashi M, Hirata Y, Nagai R: Significant correlation between primitive cells in intracoronary thrombi in patients with myocardial infarction and lesion progression.
- ⑥ Nakajima T, Kurano M, Takano H, Iida H, Fukuda T, Meguro K, Shiga T, Sagara M, Maemura K, Hirata Y, Yamasoba T, Nagai R: Acute high-intensity exercise releases myeloperoxidase and pentraxin3 from peripheral neutrophils in healthy subjects.
- ⑦ Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K,

Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin E2 receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis.

- ⑧ Matsumoto K, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Regulatory T lymphocyte transfer attenuates cardiac dysfunction after myocardial ischemia in mice.

5. 第 72 回日本臨床外科学会(横浜市、2010.11.21～23)
縄田寛, 小野稔, 本村昇, 師田哲郎, 村上新: マルフアン症候群合併僧帽弁閉鎖不全症例に対する僧帽弁形成術

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

I. 班友

東京大学循環器内科

西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、高橋政夫、清末有宏、永井良三

東京医科歯科大学歯周病学教室／循環器内科

青山典生、小林奈穂、花谷智哉、吉田明日香、芦垣紀彦、和泉雄一、磯部光章

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
師田哲郎, 小野稔	Marfan症候群における治療Update.	Heart View	14	1042-1045	2010
Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Hirata Y, Izumi Y, Nagai R, Isobe M.	Periodontitis and cardiovascular diseases.	Expert Opin Ther Tar.	14	1023-1027	2010
Takeshita K, Maruyama T, Nakao Y, Ono T, Taniguchi Y, Chikuda H, Shoda N, Oshima Y, Higashikawa A, Nakamura K.	Aorta movement in patients with scoliosis after posterior surgery.	Spine (Phila Pa 1976).	35	E1571-1576	2010
Takeshita K, Maruyama T, Ono T, Ogihara S, Chikuda H, Shoda N, Nakao Y, Matsudaira K, Seichi A, Nakamura K.	New parameters to represent the position of the aorta relative to the spine for pedicle screw placement.	Eur Spine J.	19	815-820	2010
Kono AK, 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.	28	273-277	2010
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.	74	990-997	2010

Marfan症候群における 治療Update

▶ *Recent advances in treatment of patients with Marfan syndrome*

師田哲郎, 小野 稔 (東京大学医学部附属病院心臓外科)

Marfan症候群(Marfan syndrome ; MFS)の主たる生命予後規定因子は心臓血管病変にあり, 無治療での自然予後は寿命約37歳と推定されるように, きわめて不良である¹⁾。しかしながら, 診断・治療技術の進歩した現代においては, 慎重な経過観察により適切な時期に適切な介入が行われた場合には, 健常人と同等の生命予後が期待できる²⁾ことも判明している。

MFSに伴う大動脈疾患とは, まずは大動脈瘤, 特に大動脈基部の拡張病変である大動脈弁輪拡張症(annuloaortic ectasia ; AAE), であり, 次いで大動脈解離である。本稿では, 近年急速に普及しつつあるAAEに対する新しい術式: 自己弁温存大動脈基部置換術に関し, 最新の知見を述べることに主眼を置いた。また, 論文テーマからははずれるが, MFSに伴う僧帽弁逸脱症および心室性不整脈に関しても一部スペースを割いて解説した。一方, 大動脈解離に関する最近の進歩といえは血管内治療であり, これに関しては別稿にも詳述されているが, MFSへの適用に関し若干の配慮が必要であるため言及した。

大動脈弁輪拡張症の治療

(1) 大動脈基部置換術式の変遷

AAEに対する手術術式としては, 古典的には, Wheat法³⁾とよばれる上行大動脈人工血管置換+大動脈弁置換が報告されたが, 残存するValsalva洞の拡大・破裂が問題となった。1968年

にBentall原法⁴⁾が発表され, 病的大動脈壁を完全に切除する術式として確立された。その後Piehler法⁵⁾やCabrol変法⁶⁾, button法⁷⁾などの修飾を受け, 約40年を経た現在も標準術式として通用している。1992年, AAEの大多数の症例においては大動脈弁閉鎖不全症が合併していても大動脈弁尖形態は