

骨格の特徴

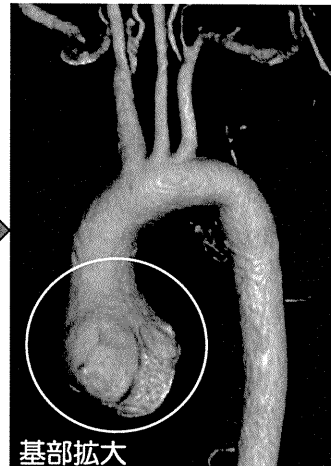
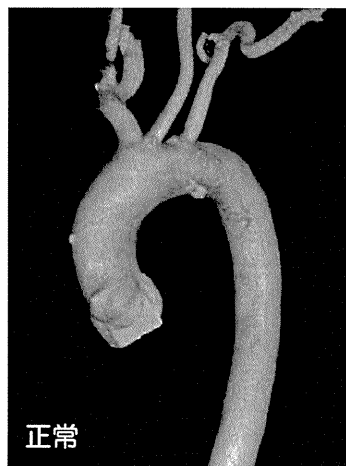
- ◆ 生まれたとき（個人差大きい）
 - ◆ 内反足
 - ◆ 頭蓋骨早期癒合
 - ◆ 指の異常（重なり・拘縮）
 - ◆ 柔らかい関節・股関節脱臼
 - ◆ 口蓋裂
- ◆ 幼児期～成人（個人差大きい）
 - ◆ 顔貌(眼間解離)・二分口蓋垂・細長い指
 - ◆ 胸の変形：漏斗胸・鳩胸
 - ◆ 背骨の変形：側弯・後弯
 - ◆ 頸椎不安定症
 - ◆ 柔らかい関節：足首・膝

Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

血管の症状（大動脈瘤/解離）

- ◆ 大動脈瘤/解離 要注意！
小児でも認めることがある。個人差は大きい。



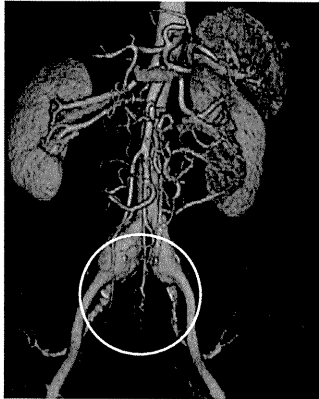
Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

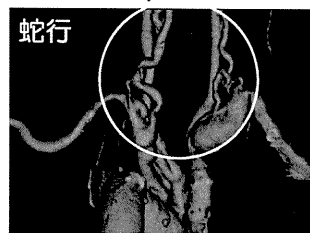
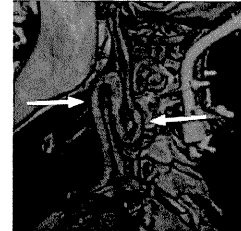
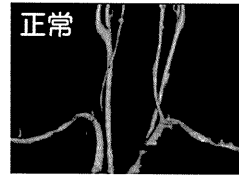
血管の症状（中小動脈）

7

◆ 中小動脈瘤



◆ 動脈蛇行



- 通常は無症状で治療は必要ない。
- 診断的意味のみ。

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

先天性心奇形の合併

8

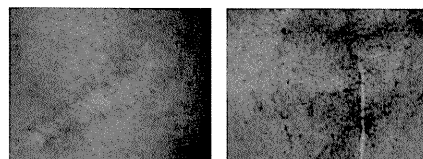
- ◆ 先天性心奇形を合併することがある。
 - ◆ PDA：動脈管開存
 - ◆ VSD：心室中隔欠損
 - ◆ ASD：心房中隔欠損
 - ◆ IAA：大動脈離断
 - ◆ BAV：大動脈二尖弁

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

その他の症状

- ◆ 皮膚
 - ◆ ヘルニア（臍・鼠頸 他）
 - ◆ 易出血傾向：アザがしやすい
 - ◆ 傷あとが目立つ：幅広い瘢痕形成
 - ◆ 薄い皮膚：血管が透けて見える
- ◆ 肺気胸
- ◆ 眼
 - ◆ 近視・斜視
 - ◆ 網膜異常
- ◆ アレルギー・免疫異常
 - ◆ 花粉症、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎 等



遺伝するの？

- ◆ 常染色体優性遺伝：
 - 患者が親の場合、子供に伝わる確率は50%。
 - 男女差はない。
- ◆ 親からの遺伝による患者の割合

Dietzら	25%
国循	35%

→ 2/3～3/4は親からの遺伝ではない。

診断基準は？

11

- ◆ 現時点では、世界共通の診断基準はない。
症状が多彩であり、個人差も大きく全体像はつかめていない。遺伝子検査により診断が確定した患者の臨床情報（症状/治療効果）の収集が進められている。
- ◆ 臨床所見により病気を疑い、遺伝子診断により確定する。

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center



どんな治療法があるの？（1）

12

- ◆ 骨格系
 - ◆ 内反足：多くはギプス修復可能
 - ◆ 頸椎不安定性：脊髄症状がある場合は要治療
 - ◆ 側弯：装具を試す。進行が強ければ手術。
 - ◆ 頭蓋骨早期癒合：頭蓋内圧の亢進がある場合には、早期に手術

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center



どんな治療法があるの？ (2)

13

- ◆ 大動脈瘤：定期的フォローが必須
 - ◆ 体表面積を考慮した正しい評価が必要
 - ◆ Zスコアで判定
 - ◆ 大動脈基部だけでなく広範囲に精査必要
 - ◆ 内服：確定した治療法はない。
 - ◆ ロサルタン（ニューロタン）
マウスモデルでは効果あり
 - ◆ ベータ遮断薬

Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

どんな治療法があるの？ (3)

14

- ◆ 大動脈瘤：外科的手術
 - ◆ 予防的修復術：
解離を発症する前に人工血管に置換
 - ▶ 自己大動脈弁温存手術：David法
 - ▶ 人工弁つき人工血管：ベントール法
 - ◆ 手術時期については、マルファン症候群に準じる。
 - ◆ 海外では、より早期の手術が推奨されている。
 - ◆ 本邦では、
バルサルバ洞径40mm以上で手術を考慮。
径45mm以上、または拡張率5mm/年以上で手術適応
 - ◆ 解離前の予防的手術例の経過は良好なことが多い。



Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

どんなことに気をつけるの？(1)

15

- ◆ 心血管系合併症についての定期的検査
 - ◆ 心血管超音波(エコー)検査:
 - ◆ 大動脈径：基部～下行大動脈
 - ◆ 心機能・心臓弁機能
 - ◆ CT検査(単純・造影)：全身、特に頸胸腹部
 - ◆ MRI/MRA検査(脳血管ほか)
- ◆ 必要に応じて運動負荷の制限(MFSに準じる)
 - ◆ 接触度の高いスポーツ、等尺性の筋トレは避ける。
- ◆ 女性では、妊娠/出産時には心血管系合併症や産科的合併症のリスクがあがるので、専門医による妊娠管理が望ましい。

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center

どんなことに気をつけるの？(2)

16

- ◆ その他
 - ◆ 歯科：歯周病 他
 - ◆ 眼科：網膜剥離 他
 - ◆ 消化器：食物アレルギー、炎症性腸炎
 - ◆ 脳内科・外科：脳動脈瘤
- ◆ 小児の場合、長期的展望にたち、心身両側面より、なるべく普通に近い生活ができる様な配慮も必要

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center

LDS研究班

◆ 研究代表者

国立循環器病研究センター 臨床遺伝科 森崎裕子

◆ 研究分担者/協力者

国立循環器病研究センター

放射線部

東 将浩

小児循環器部

白石 公

心臓血管外科

荻野 均・伊庭 裕

研究所分子生物学部

森崎 隆幸

日本医科大学付属病院集中治療室

坪 宏一

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

古庄 知己

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科

水野 誠司

東京大学大学院医学系研究科

平田 恭信

慶應義塾大学医学部 小児科

小崎健次郎

先進脊椎脊髄病治療学

渡辺 航太

神戸大学医学部付属病院放射線科

河野 淳

横浜市立大学医学部

松本 直道

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および
新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討

分担研究課題：

Loeys-Dietz 症候群およびその類縁疾患の遺伝子解析と臨床像の検討

分担研究者 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

研究要旨：

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、眼間解離、口蓋裂・二分口蓋垂、動脈瘤・蛇行を特徴とし、TGF- β 受容体 (TGFBR1/TGFBR2) 遺伝子の異常により発症する全身性結合織疾患として 2005 年に新規に提唱された疾患であるが、臨床症状・自然歴・治療も含めてその全体像は明らかにされていない。また、当初より、一部に 2 型マルファン症候群と従来呼ばれていた疾患群を含み、マルファン症候群 (MFS) との異同性が専門家の間でも問題となっている。昨年度の当班研究では、遺伝子診断により LDS と確定診断された患者 40 例の臨床所見を検討することにより、LDS の診断に際して重要である点として、①眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行の三徴を認める症例、②マルファン症候群様の骨格病変や大動脈基部拡張を呈するが、水晶体異常や皮膚線条を認めない症例、③大動脈瘤/解離の家族歴、を挙げた。今年度は、さらに遺伝子解析の対象患者数を増やし、詳しい情報の得られた 64 例について再解析を行った。また、これまでに LDS 類似の臨床所見を呈するものの、TGFBR1/TGFBR2 に変異を認めなかった症例については、解析対象遺伝子を、その他の TGF- β シグナル伝達系や、その他の ECM 関連遺伝子に広げて変異の探索を行ったところ、新たに、*SMAD3* (5 例)、*FBLN4* (1 例) の各遺伝子変異を同定した。

A. 研究目的

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、TGF- β 受容体 (*TGFBR1/TGFBR2*) の遺伝子変異により発症し、大動脈病変とともに特徴的な全身症状を伴う結合織疾患とし

て 2005 年に新規に提唱された疾患である。当初より、一部に 2 型マルファン症候群 (MFS II) と従来呼ばれていた疾患群を含み、マルファン症候群 (MFS) との異同性が問題となっており、現時点でも、各国の研究者間で疾患概念について

の統一した見解はない。昨年度の当研究班の検討により、LDS の臨床像は非常に多様性にとみ、MFS あるいは Shprintzen-Goldberg 症候群 (SGS) 様の骨格系症状を伴う症例や、血管型エーラス・ダンロス症候群 (EDS) 様の皮膚所見を呈する症例、大動脈瘤や血管蛇行等の血管症状のみで血管外症状が乏しい症例などがあることがわかり、特に血管外症状が乏しい症例では、大動脈解離等の生命に関わるイベントによって初めて診断される場合も少なくないため、これらの症例をいかにリクルートして医療管理下に持って行くかが重要になるが、その際、①眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行を認める、②マルファン症候群様の骨格病変や大動脈基部拡張を呈するが、水晶体異常や皮膚線条を認めない、③大動脈瘤/解離の家族歴、が重要であることを報告した。今年度は、さらに患者数を増やして再検討するとともに、これまで、LDS 様の臨床所見を認めながらも *TGFBR1/TGFBR2* に変異を認めなかった症例について、遺伝子解析対象をひろげて原因遺伝子の探索を行い、LDS の臨床像を明らかにした。

B. 研究方法

①解析対象

国立循環器病研究センター及び関連機関を受診した患者のうち、MFS、LDS、EDS、等のマルファン症候群類縁疾患が疑われる症例、および家族性大動脈瘤・解離、若年性大動脈瘤・解離 (50 才以下で、他の危険因子がなく発症)。なお、解析に際しては、各施設において倫理委員

会の承認を得たうえで、各患者より書面による解析の同意を得ている。

②遺伝子解析

a) ゲノム DNA 解析：末梢血液リンパ球より抽出したゲノム DNA を用い、*FBN1/FBN2/TGFBR1/TGFBR2* の各遺伝子について以下の解析を行った。

1. Exonic PCR-直接シーケンス解析
2. MLPA 解析

また、この解析にて遺伝子変異を検出しなかった症例については、*SLC2A10* 遺伝子、*ACTA2* 遺伝子、*CHST14* 遺伝子等の解析も臨床症状に応じて追加した。

b) mRNA 解析：手術時の摘出大動脈あるいは皮膚生検より得られた患者由来組織、およびこれらより樹立した初期培養細胞から抽出した mRNA を用い、*FBN1* 遺伝子、*TGFBR2* 遺伝子、*COL3A1* 遺伝子の各翻訳領域について、RT-PCR 法にて増幅し、直接シーケンス法にて配列解析を行った。

③臨床像の検討

TGFBR1 遺伝子または *TGFBR2* 遺伝子に変異を検出し、遺伝子診断により、LDS と診断された症例について、共通の所見シート (資料 5) を用いて臨床データの集積を行った。

C. 研究結果

①遺伝子解析

2011 年 4 月より 2012 年 3 月の間に解析

依頼のあった患者 170 例 (MFS/LDS 疑い 110 例、EDS 疑い 13 例、Beals 症候群疑い 8 例、家族性または若年性大動脈瘤・解離 39 例) の遺伝子解析をおこなった。うち 62 例で *FBN1* 遺伝子変異、4 例で *COL3A1* 遺伝子変異、6 例で *TGFBR1* 遺伝子変異、7 例で *TGFBR2* 遺伝子変異を検出した。その他、8 例で *ACTA2* 遺伝子変異、1 例で *SLC2A10* 遺伝子変異 (複合ヘテロ)、1 例で *CHST14* 遺伝子変異 (複合ヘテロ)、5 例で *FBN2* 遺伝子変異を同定した。また、これまでの遺伝子解析で変異が同定されなかった症例につき、新たに、*SMAD3* 遺伝子、*FBLN4* 遺伝子の解析を行ったところ、新たに 6 例において *SMAD3* 遺伝子変異、1 例において *FBLN4* 遺伝子変異 (複合ヘテロ) を同定した。

②LDS 臨床像の検討

昨年度までに、国循にて遺伝子検査により診断確定した 38 例に、今年度に新たに LDS と診断された 13 例、関連協力機関で解析された 15 例を加えた 66 例のうち、詳しい臨床所見の得られた 64 例を対象として臨床像の再検討を行った。遺伝子変異別にみると、*TGFBR1* 変異 23 例 (発端者 17 例)、*TGFBR2* 変異 41 例 (発端者 34 例) であり、*TGFBR1*/*TGFBR2* 比は、約 1:2 (36% が *TGFBR1* 変異) であった。一方、国循での解析 47 例では、*TGFBR1* 変異 21 例 (発端者 15 例)、*TGFBR2* 変異 29 例 (発端者 24 例) であり、*TGFBR1*/*TGFBR2* 比は、約 2:3 (42% が *TGFBR1* 変異) であり、国循での解析症例において、*TGFBR1* 変異症例が多い傾向にあったら、これは、患者対象のリクルート基準による差と考え

られた。

a) 診断時年齢・手術時年齢

診断時年齢は、患者が臨床症状より初めて MFS あるいは LDS を疑われた年齢と定義した。発端者 34 例の診断時年齢は平均 15.3 才であった。原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 遺伝子変異は平均 27.4 才 (median 34 才)、*TGFBR2* 遺伝子変異は平均 9.0 才 (median 7 才) であり、*TGFBR1* 遺伝子変異による LDS の方が有意に診断時年齢が若かった ($p < 0.01$)。一方、大動脈解離発症あるいは AAE に対する外科的修復が行われた年齢は、*TGFBR1* 遺伝子変異は平均 28.5 才、*TGFBR2* 遺伝子変異は平均 24.0 才であり、有意差は認められなかった。

b) 家族歴

LDS 発端者全体で見ると、変異を親から受け継いだ症例は発端者 51 例中 18 例 (35%) (*TGFBR1* 変異 9 例、*TGFBR2* 変異 9 例)、de novo 症例は 33 例 (*TGFBR1* 変異 8 例、*TGFBR2* 変異 25 例) であり、遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異では親からの変異が 53% (9/17)、*TGFBR2* 変異では親からの変異が 26% (9/34) で、*TGFBR2* 変異では相対的に de novo 変異が多かった。

c) 臨床症状

① 初期診断

発端者 51 名のうち、血管系症状が診断のきっかけとなったのは 23 名 (45%)、骨格系症状が主症状だったのは 28 名 (55%) であった。原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異例では、血管系 16 名、骨格系 1 名であり、*TGFBR2* 変異例では

血管系 7 名、骨格系 27 名であり、*TGFBR1* 変異例ではほとんどの症例で血管系のイベントがきっかけで医療機関を受診していた。

② 血管系

大動脈合併症（大動脈基部拡大または大動脈瘤・解離）は、心エコー所見の得られた 62 例のうち、小児 2 例（ともに *TGFBR1* 遺伝子変異例）を除いた 60 例中 59 例で認められた。大動脈合併症を認めなかった 1 例は脳動脈瘤を認めた。従って、成人では全例で血管系の異常を認めている。

大動脈解離を発症したのは、63 例中 18 例 (29%、*TGFBR1* 変異 10 例、*TGFBR2* 変異 8 例)、手術を要したのは、29 例 (46%、*TGFBR1* 変異 16 例、*TGFBR2* 変異 13 例) であった。動脈蛇行は全体の 68%、頭頸部 CT または MRI 所見のある症例の 88% で認めた。大動脈以外の末梢動脈瘤は検討した症例の 32% で認めた。

一方、大動脈解離時に大動脈基部拡張 ($Z > 2$) を認めなかった症例が、13 例中 5 例 (38%) あった。なお、この 5 例中 4 例は解離後の経過観察中に大動脈基部拡張を合併している。

動脈蛇行は 43 例中 32 例 (74%) で認めた。国循受診患者では、頭頸部 CT または MRI 所見のある 20 例中 17 例 (89%) で認め、特徴的な所見のひとつであったが、一方、蛇行を認めなかった 3 例はいずれも *TGFBR1* 遺伝子変異例であり、またこれらの症例では血管外病変も少なかったことから、原因遺伝子変異或いは血管外病変との関係を考える上でも興味深い。

大動脈以外の末梢動脈瘤は所見のある 24 例中 11 例 (46%) で認めた。部位別では、上腸間膜動脈瘤 4 例、総腸骨動脈瘤 3 例、鎖骨下動脈瘤 2 例、腎動脈瘤 2 例などが、複数例で認められた。

③ 骨格系/頭蓋/顔貌

眼間解離については、58 例 (*TGFBR1* 変異例 21、*TGFBR2* 変異例 37) について検討され 46 例 (79.3%、*TGFBR1* 変異例 13 (62%)、*TGFBR2* 変異例 33 (89%)) で認めた。二分 (幅広) 口蓋垂・口蓋裂は 57 例 (同 18、39) について検討され、37 例 (64.9%、同 6 (33%)、31 (79%)) で認めた。その他、側弯 57 例 (同 21、36) 中 26 例 (45.6%、同 5 (24%)、21 (58%))、漏斗胸/鳩胸 57 例 (同 20、37) 中 29 例 (50.9%、同 5 (25%)、24 (65%))、内反足 53 例 (同 20、33) 中 15 例 (28.3%、同 1 (5%)、14 (42%))、頭蓋骨早期癒合 52 例 (同 19、33) 中 15 例 (28.8%、同 0 (0%)、15 (45%)) など高頻度で認めた。一方、マルファン症候群で高頻度に認めるリストサインまたはサムサインが陽性だったのは、49 例中 21 例 (42.9%) であったが、先細りの細い指は 32 例中 19 例 (59.4%) で認められている。また、関節過可動性は 52 例 (同 17、35) 中 32 例 (28.8%、同 4 (24%)、28 (80%)) で認められ、頸椎不安定性と診断された症例が 9 例あった。

④ その他

「透過性の薄い皮膚」「ベルベット様皮膚」「易出血性」などの皮膚異常については 50 例について検討され 30 例 (60%) で認めた。また、ヘルニア (鼠頸・臍・腹壁) は 20 例 (40%) で認められた。

一方、マルファン症候群で高頻度に認める萎縮性皮膚線条は 9 例(18%)で認めたのみであった。

眼症状では、マルファン症候群で高頻度に認める水晶体亜脱臼は全例で認めなかったが、強度の近視(−3D以上) 51 例中 20 例(39%)、斜視 54 例中 19 例(35%)を認めたほか、網膜剥離 6 例、網膜形成異常(網硝子体過形成遺残、増殖性硝子体網膜症、網膜ヒダ、他) 8 例など、何らかの眼症状を認めたのは検討 55 例中 44 例(80%)であった。

d)内科的治療

降圧剤についての情報は 37 例について得られた。内訳は、ARB 単独 13 例、β遮断薬単独 6 例、ACE 阻害薬単独 1 例、ARB+β遮断薬併用 12 例、ARB+Ca 拮抗薬併用 1 例、β遮断薬+Ca 拮抗薬併用 2 例、β遮断薬+ACE 阻害薬併用 1 例、ARB+β遮断薬+Ca 拮抗薬併用 1 例であった。ARB は、オルメテック内服の 2 例を除く 27 例で、ニューロタンを選択していた。

D. 考察

Loeys-Dietz 症候群(LDS)は、2005 年に新規に提唱された疾患であり、臨床症状・自然歴・治療も含めてその全体像は明らかにされていない。また、一部に 2 型マルファン症候群(MFS II)と従来呼ばれていた疾患群を含み、マルファン症候群(MFS)との異同性が問題となる。昨年度の本研究班の研究で、LDS と MFS とは、一部の所見については確かにオーバーラップするものもあるが、臨床所見や臨床経過からみても明らかに異なる疾患概念であることが明らかとなり、

また、LDS の診断の際に有用となる所見も明らかになってきた。今年度は、昨年認められた臨床的特徴について、患者数を増やして再検討を行った。

患者数の検討では、今年度、新たに国循における遺伝子解析により診断されたのは 14 例であり、*FBNI* 変異による MFS 62 例との患者比は、1:4.8 であった。これは、昨年度までの解析による、*TGFBR1/TGFBR2* 変異 38 例:*FBNI* 変異 227 例(LDS:MFS=1:6.0)とほぼ同様の結果であった。以上よりこれまでの総計は、LDS 289 例、MFS 51 例(LDS:MFS=1:5.7)、患者比は 1:5~6 となり、MFS の患者数は 5000 人に一人とされていることより、LDS は 2.5~3 万人に一人程度と推定された。

臨床症状の検討では、最初に論文報告された LDS の三徴は「眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行」であるが、これらの所見は、それぞれ検討した症例の 79.3%、64.9%、74%で認め、マルファン症候群では比較的稀な所見であることより、LDS の診断上重要な所見であると考えられる。しかし、これらの三徴のいずれの所見を認めない症例も 2 例あったが、ともに家族性大動脈瘤の患者であった。また、これらの所見は他の遺伝子異常による疾患でも認めうる所見であり、実際マルファン症候群でも少ないが認められることにも留意する必要がある。

一方、鑑別が重要とされるマルファン症候群との比較では、クモ状指(リストサイン/サムサイン)の頻度がやや低く、また、皮膚線条、水晶体亜脱臼の合併をほとんど見ない点が重要である。また、大動脈基部拡張を伴わずに上行~胸部下

行大動脈の解離を発症する症例があることもマルファン症候群との大きな違いである。その他、「透過性の薄い皮膚」「ベルベット様皮膚」「易出血性」などの皮膚異常についてもマルファン症候群に比して高頻度（60%）で認めた。一方で、網膜形成異常についてはこれまで報告はされていないが、当研究班の解析では10例で認めており、LDSとの関連が示唆された。その他、高口蓋、側弯、漏斗胸、鳩胸などの骨格系異常はLDSでもマルファン症候群と同様に認められた。

原因遺伝子別での検討では、*TGFBR2* 遺伝子による症例は、比較的若年期に側弯、漏斗胸、内反足、頭蓋骨異常などの骨格系異常で見つかるケースが多いのに比べ、*TGFBR1* 遺伝子による症例は、比較的骨格系所見に乏しく、成人後に大動脈瘤・解離などの大動脈病変によって初めて診断される症例が少なくないという結果を昨年度の当研究班で報告したが、今年度、患者数を増やして再検討したところ、同様の結果が得られた。

以上より、LDSを疑うのは、

1. 眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行の三徴を認める症例
2. マルファン症候群様の骨格病変や大動脈基部拡張を呈するが、水晶体異常や皮膚線条を認めない症例
3. マルファン症候群様の骨格病変が乏しい家族性大動脈瘤家系

であり、その際に、頭頸部動脈の蛇行や、透過性皮膚や易出血性、網膜形成異常の合併があれば、さらにLDSの可能性が高い。これらの症例については、遺

伝子診断により診断を確定することが推奨される。LDSの診断が確定した場合には、CT/MRIによる全身の血管系精査と定期的心エコー検査によるフォローが重要である。

E. 結論

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、2005年に新規に提唱された疾患であり、臨床症状・自然歴・治療も含めてその全体像は明らかにされておらず、また、マルファン症候群 (MFS) との異同性が問題となる。昨年度の本研究班の研究で、LDSとMFSとは、一部の所見については確かにオーバーラップするものもあるが、臨床所見や臨床経過からみても明らかに異なる疾患概念であることが明らかとなり、また、LDSの診断の際に有用となる所見も明らかになってきた。今年度は、昨年認められた臨床的特徴について、患者数を増やして再検討を行ったところ、昨年度の結果が再確認された。

つまり、LDSでは、眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行などを高頻度に認める一方、水晶体異常や皮膚線条などの合併頻度はMFSに比べると有意に低く、側弯・胸郭異常などの骨格症状も目立たない症例を多数含む。しかし、多くの所見がMFSとオーバーラップすることを考えると、臨床所見のみでMFSと鑑別することは困難であり、両者の鑑別は、現時点では、遺伝子診断による必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森崎裕子, 大動脈疾患による遺伝子異常, Annual Review 循環器 2012,

- 山口徹, et al., Editors. 2012, 中外医学社. p. 240-246.
- 2) 菱川賢史, 大中恵, 浮田真吾, 山西優紀夫, 奈倉道和, 金共子, 越山雅文, 広瀬雅哉, 小笹宏, 樋口真司, 壺井伯彦, 藤澤大輔, 内山環, 石原健一, 池田幸広, 中村健治, 伴由布子, 岩朝徹, 森崎裕子, 森崎隆幸, 新生児 Marfan 症候群の 1 例. 滋賀県産科婦人科雑誌. 3: 23-25, 2011.
 - 3) Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, Miyamoto Y, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, and Morisaki T, CDH13 gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in Japanese population. Hum Mutat. 33: 402-10, 2011.
 - 4) Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, and Morisaki H, Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. Cardiol Young. 21: 1-4, 2011.
 - 5) Iwasa T, Ban Y, Doi H, and Morisaki H, Neonatal Marfan Syndrome and Review of 12 Cases in Japan. Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 27: 262-269, 2011.
2. 学会発表
- 1) Morisaki H, Yoshida A, Ogino H, and Morisaki T. "Distinct phenotypic differences between TGFBR1 and TGFBR2 gene mutation carriers in Loeys-Dietz syndrome." in 61th ASHG (11th ICHG). 2011. Montreal
 - 2) 森崎裕子. 「ロイス・ディーツ症候群」 in 遺伝性結合織病市民公開セミナー in 大阪. 2011. 大阪.
 - 3) 森崎裕子. 「ロイス・ディーツ症候群」. in 遺伝性結合織病市民公開セミナー in 東京. 2011. 東京.
 - 4) Morisaki T, Honda Y, Yoshida A, Fujii K, Kohno Y, and Morisaki H. "New SLC2A10 mutations found in a Japanese patient with arterial tortuosity syndrome." in 12th International Congress of Human Genetics. 2011. Montreal.
 - 5) 森崎裕子. 「マルファン症候群を巡る最近の話題と結合織病外来の開設」. in マルファンネットワーク・ジャパン総会. 2011. 東京.
 - 6) 小野晶子, 森崎裕子, 森崎隆幸. 「マルファン症候群類縁疾患遺伝子解析におけるスプライシング変異の検出」. in 第56回日本人類遺伝学会. 2011. 千葉.
 - 7) 森崎裕子, 吉田晶子, 森崎隆幸. 「稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制」 in 第35回日本遺伝カウンセリング学会. 2011. 京都.
 - 8) 森崎裕子. 「遺伝性疾患の診療と研究」. in 第17回高知県難病セミナー. 2011. 高知.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および
新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討

分担研究課題： Loeyes-Dietz 症候群類縁疾患の病因遺伝子の検討

分担研究者 森崎 隆幸
国立循環器病研究センター研究所
分子生物学部 部長

研究要旨：

Loeyes-Dietz 症候群(LDS)は、臨床的にはしばしば Marfan 症候群 (MFS) との鑑別が困難な Marfan 症候群類縁疾患であり、一部の症例は特徴的な血管系症状（血管蛇行、中小動脈の動脈瘤・解離）や二分口蓋垂・口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症などの頭蓋顔面の特徴を呈する。病因は *TGFBR1/2* 遺伝子変異による機能異常と考えられている。最近、MFS や LDS に類似の血管病変を呈するが *FBN1* や *TGFBR1/2* には遺伝子変異は同定されない症例のなかに、*SLC2A10* あるいは *SMAD3* の遺伝子変異が同定され、遺伝性血管病の原因遺伝子として注目されるようになった。そこで、本年はこれまで MFS や LDS が疑われたが *FBN1* や *TGFBR1/2* に遺伝子変異は同定されていない症例について、*SLC2A10* あるいは *SMAD3* について遺伝子解析を実施した。今回の解析では、解析対象となった患者 108 例のうち、1 例に *SLC2A10* 遺伝子の複合ヘテロ変異、6 例に *SMAD3* 遺伝子の変異を同定し、これらの症例の臨床所見を検討した。*SLC2A10* あるいは *SMAD3* の遺伝子変異を有する症例は既報の特徴の見られる例もあるが、血管病変以外の特徴が明らかでない症例もあることから、原因遺伝子の解析は診断と疾患管理の上で重要であると考えられた。

A. 研究目的

Loeyes-Dietz 症候群(以下 LDS)は、*TGFBR1/TGFBR2* 遺伝子変異を伴い、大動脈瘤/解離を伴う全身動脈血管の蛇行、眼間解離、二分口蓋垂/口蓋裂を三徴として呈する新規疾患として 2005 年に報告された常染色体優性遺伝性疾患であ

る。LDS では、血管系症状（脳動脈、胸部動脈、腹部動脈の動脈瘤・解離）と骨格系所見（漏斗胸または鳩胸、側彎、弛緩性関節、クモ状指趾、先天性内反足）の特徴のほか、特徴的顔貌（眼間解離、二分口蓋垂・口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症）や特徴的皮膚所見（ビロード状で透過性の皮膚、アザができやすい、広範で萎縮

性の癍痕)が指摘されてきたが、こうした特徴的所見に乏しい例もあり、大動脈病変やマルファン症候群類似の骨格系所見から、マルファン症候群との鑑別が問題となる。さらに、最近、遺伝学的検討により、類似の臨床所見を示す症例の中には、*SLC2A10*あるいは*SMAD3*の遺伝子変異が同定され、別の疾患病態の存在が明らかになっている。今回、これまでMFSやLDSが疑われたが*FBN1*や*TGFBR1/2*に遺伝子変異は同定されていない症例につき*SLC2A10*あるいは*SMAD3*の遺伝子解析を実施し、変異同定例について臨床症状の比較検討を行った。

B. 研究方法

I. 解析対象

解析対象は、2005年4月より2012年3月の間に、国立循環器病研究センターおよび他の関連協力病院よりマルファン症候群(MFS)あるいはLDSの疑いで遺伝子解析を依頼された大動脈疾患症例とその家族のうち、遺伝子解析により、*FBN1* 遺伝子、*TGFBR1* あるいは*TGFBR2* 遺伝子に病原性変異を同定し得なかった108症例を対象とした。

(1) 遺伝子解析

末梢血液白血球より抽出したゲノムDNAを用い、*SLC2A10*遺伝子および*SMAD3*遺伝子についてExonic PCR-Direct Sequencing解析を行い遺伝子変異を同定した。

(2) 臨床像の検討

a) 臨床症状の検討

国立循環器病研究センター症例につい

ては、入院時あるいは結合織病外来受診時に検査所見、臨床所見を得た。関連協力病院の症例については、共通の所見シートを用いて臨床所見を得るとともに病歴より経過、家族歴、画像所見等を得た。

C. 研究結果

症例1：3才男児。99.7cm 15.7kg。*SLC2A10* 遺伝子変異(複合ヘテロ接合体)。2才時にウイルス感染症で入院の際、皮膚の異常伸展と大動脈弁輪拡大、大動脈蛇行を認めた。家族歴に血族婚なし、突然死、同様症状なし。出生後より漏斗胸、横隔膜&鼠径ヘルニアを認めた。理学所見では皮下組織伸展著明。口蓋裂・二分口蓋垂(-)。漏斗胸あり。肘関節伸展制限(-)。リストサイン/サムサイン(-)。血管画像所見では動脈の著明な蛇行および延長あり(脳血管・腎血管・大動脈)。大動脈弁輪拡大あり。両親の遺伝子解析により、患児における2つの*SLC2A10* 遺伝子変異は、それぞれ両親にひとつずつ由来するものであることが明らかとなった。

症例2：43才男性。187.3 cm 67.9 kg。43才時に下行大動脈解離(DeBakey IIIb)を発症。検査にて総腸骨動脈瘤、バルサルバ洞拡大(40mm)、僧帽弁逸脱、脊髄硬膜拡張を認め、高身長、眼瞼裂斜下、肺ブラ、などの所見もあわせて、当時の診断基準によりマルファン症候群と診断された。その後、自己弁温存上行大動脈人工血管置換術(David法)および、腹部下行大動脈人工血管置換術を施行されている。また、発症時期は明らかではないが、腰椎圧迫骨折も指摘されている。家族歴では、母方いとこ及びその母親が40才台で突然死している。遺伝子解析で

は、*SMAD3* 遺伝子のミスセンス変異が同定された。

症例3：49才女性。162cm 48kg。幼児期より高身長。6才の時に斜視の矯正術を受けている。28才の第2子妊娠時に心不全発症し、検査の結果、大動脈基部拡張に合併した大動脈弁不全であることが判明。顔貌、高身長、AAE、家族歴（母とその兄弟二人が40代で突然死）より、マルファン症候群が疑われ、降圧剤治療を受けていた。その後、46才時、バルサルバ洞径が60mmとなったため、近医にてBentall術を施行されている。身体所見としては、高口蓋、特徴的顔貌、眼間解離、二分口蓋垂、易出血性を伴う透過性の薄い皮膚、脊椎後弯、関節過可動を認め、臨床的にはLDSが疑われた。遺伝子解析では*TGFBR1/TGFBR2* 遺伝子には変異は検出されなかったが、*SMAD3* 遺伝子のナンセンス変異が同定された。

症例4：23才男性。184cm 51kg。症例3の息子。幼児期より高身長で手足が長いことに気づかれており、母親の病歴より本人もマルファン症候群と診断され、近医でフォローされていた。来院時には、バルサルバ洞軽度拡大(35mm)、リストサイン(+)、サムサイン(+)、脊椎側弯+後弯、特徴的顔貌、内反足、幅広い口蓋垂、高口蓋、歯列異常と認め、母親(症例3)同様、マルファン症候群類縁疾患が疑われた。遺伝子解析では、母親と同じ*SMAD3* 遺伝子のナンセンス変異を認めた。

症例5：44才女性。168cm 50kg。将来健康であったが、44才時に、下行大動脈解離を発症、特に危険因子を認めない若

年女性の解離であり、CT検査にて脊髄硬膜拡張も認められたため、何らかの結合織異常が疑われ、遺伝子検査施行。

FBN1/FBN2/TGFBR1/TGFBR2、の各遺伝子には変異は検出されなかったが、*SMAD3* 遺伝子のフレームシフト変異が同定された。身体所見の詳細は不明だが、担当医の報告によれば、高身長以外にマルファン症候群類縁疾患が疑われる所見は認められていない。

症例6：63才女性。160cm 49kg。*SMAD3* 遺伝子変異。63才時に物を持ち上げた際に前胸部圧迫感ついで背部痛出現、翌日病院受診にて胸部下行大動脈解離と診断され、その後、胸腹部血管外への血液漏出疑われ、精査の上、血管内ステント留置術施行された。家族歴では3人姉妹のうち妹59才が55才時に腹部大動脈瘤切迫解離にて人工血管置換術実施。顔貌では、眼間解離(-)、口蓋垂異常(-)、クモ状指(-)、胸郭異常(-)、脊椎異常(-)などの骨格系所見は認めない。近視(-)。

症例7：71才女性。153cm 73kg。*SMAD3* 遺伝子変異。51才時に高血圧指摘。62才時に胸部下行大動脈解離(IIIb)発症。63才時に腹部大動脈瘤・右総腸骨動脈瘤にて人工血管置換術。66才時に胸部下行大動脈解離腔拡大にて人工血管置換術。70才時に胸部上行大動脈瘤・解離にて人工血管置換術施行。家族歴では兄弟7人のうち姉妹3人が大動脈疾患(1名死亡、1名手術施行)。顔貌では、眼間解離はないが二分口蓋垂あり。骨格系では、肥満体型で、クモ状指(-)、胸郭異常(-)、側弯(-)だが後弯あり、股関節症あり。異常皮膚所見(-)。近視(-)、白内障

あり。ベルベット状の皮膚を呈する。

D. 考察

LDS と MFS はいずれも臨床所見として、血管系症状と骨格系所見が特徴的であり、LDS では特徴的顔貌などが指摘されている。今回、遺伝子解析をおこなった 108 例はいずれも *FBN1* 遺伝子、*TGFBR1* あるいは *TGFBR2* 遺伝子に病原性変異を同定し得なかった症例であるが、このうち、1 例に *SLC2A10* 遺伝子の変異(複合ヘテロ接合体)を、6 例に *SMAD3* の遺伝子変異を見いだした。

SLC2A10 遺伝子の変異を同定した 1 例は、感染症にて入院加療中に胸部 X 線像の異常から大動脈などの高度の屈曲を認め、また、皮膚の異常伸展を伴うことから、結合織疾患が疑われたが、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群の原因遺伝子に変異を認めず、*SLC2A10* 遺伝子の変異(複合ヘテロ接合体)が同定された症例である。2 種の変異は別々のアレル上に存在すること、両親が変異アレルを一つずつ有することが確認されたので、患児では正常な *SLC2A10* 遺伝子にコードされる GLUT10 を欠いており、血管など結合織の異常を呈したものと考えられた。

SMAD3 遺伝子の変異を同定した症例はいずれも大動脈瘤・解離を伴う症例であり、一部は家族性の大動脈瘤・解離であるが、骨関節症症状は必ずしも強くない。一部の症例は特有の顔貌を呈していたが、多くは Marfan 症候群あるいは Loeys-Dietz 症候群に特徴的な顔貌・骨格系所見をすべては満たしてはならず、いずれも *FBN1* 遺伝子、*TGFBRs* 遺伝

子には病因とかがえられる変異はみいだされず、これらの症例では *SMAD3* 遺伝子の変異を認めた。また、いずれの症例も、血管病変は大動脈病変合併例のほぼ全例でバルサルバ洞部の拡張を認める Marfan 症候群とは異なる所見であった。

今回、*SLC2A10* の遺伝子変異を認めた症例は血族結婚家系ではないが既報の様に大血管の蛇行が著明であった。一方、*SMAD3* の遺伝子変異を認めた症例は必ずしも骨関節症は著明でなく、比較的高年齢で大動脈病変を認められた症例も含まれているが、いずれも大動脈瘤・解離の家族歴を認めている。今回の症例のように骨関節症症状が著明でない症例であっても、大動脈瘤・解離の家族歴を有する患者の中に相当数 *SMAD3* 遺伝子の変異を有する症例が含まれている可能性があり、未発症家族の管理も今後考える必要があると思われた。なお、今後、さらに症例数を増やして検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

大血管系病変を有する患者で、遺伝学的に LDS あるいは MFS と診断されない場合、病因遺伝子として *SLC2A10* 遺伝子や *SMAD3* 遺伝子も検討することが重要と考えられた。*SLC2A10* 遺伝子は近親婚症例のみならず、複合ヘテロ結合体症例もあることに留意すべきであり、とくに大血管蛇行の強い症例では検討すべきと思われた。*SMAD3* 遺伝子については、当初発表されたように骨関節症と大動脈病変を有する症例のみならず、家族歴のある比較的高齢の大動脈瘤・解離患者についても検討の意義のある病因遺伝子であると考えられ、さらに症例の積み

重ねにより、疾患の特徴と明らかにし、Loeys-Dietz 症候群との違いを明らかにする必要があると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森崎裕子, 森崎隆幸, 「大動脈疾患による遺伝子異常」 Annual Review 循環器 2012, 山口徹, et al., Editors. 2012, 中外医学社. p. 240-246.
- 2) 菱川賢史, 大中恵, 浮田真吾, 山西優紀夫, 奈倉道和, 金共子, 越山雅文, 広瀬雅哉, 小笹宏, 樋口真司, 壺井伯彦, 藤澤大輔, 内山環, 石原健一, 池田幸広, 中村健治, 伴由布子, 岩朝徹, 森崎裕子, 森崎隆幸, 「新生児 Marfan 症候群の 1 例」 滋賀県産科婦人科雑誌. 3: 23-25, 2011.

2. 学会発表

- 1) 森崎裕子, 小野晶子, 森崎隆幸: 「稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制と遺伝カウンセリング」 日本遺伝カウンセリング学会(平成 23 年 5 月 28-30 日 京都)
- 2) Morisaki H, Yoshida A, Ogino H, Morisaki T: “Distinct phenotypic differences between TGFBR1 and TGFBR2 gene mutation carriers in Loeys-Dietz syndrome” 12th International Congress of Human Genetics (2011/10/11-15 Montreal, Canada)
- 3) Morisaki T, Honda Y, Yoshida A, Fujii K, Kohno Y, Morisaki H: “New SLC10 mutations found in a Japanese patient with arterial tortuosity

syndrome” 12th International Congress of Human Genetics (2011/10/11-15 Montreal, Canada)

- 4) 吉田晶子, 森崎裕子, 森崎隆幸: 「マルファン症候群類縁疾患遺伝子解析におけるスプライシング変異の検出」 第 56 回日本人類遺伝学会(平成 23 年 11 月 9-12 日 千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および
新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討

分担研究課題： losartan 投与の効果の検討

分担研究者： 坪 宏一
日本医大付属病院 集中治療室

研究要旨: LDS は TGFBR1 あるいは TGFBR2 の異常によって引き起こされる結合組織障害であり、Marfan 症候群類縁疾患(MFS)として新たに認識された。MFS に対する内科治療として losartan が知られており、ある程度の効果がヒトでも証明されている。LDS は TGF β の過剰産生が認められており、MFS と同様である。本検討は LDS 患者に losartan を投与してその効果を検討するために行った。

A. 研究目的

LDS 患者における losartan の大動脈径拡張を抑制する効果を検討すること。

B. 研究方法

当院外来に通院している TGFBR の遺伝子異常が確定している患者 1 名に losartan25mg を投与する。投与前に大動脈基部径を測定して、大動脈径の拡張が losartan 内服によってどの程度抑制されるかを検討する。

C. 研究結果

症例は 34 歳の女性、家族歴では母が 49 歳で大動脈解離を発症、慢性期に破裂で死亡、弟は大動脈解離で突然死しており濃厚な家族歴があり。遺伝子検査では TGFBR1 に異常が確認されている。Losartan 開始前の大動脈径は 33mm と軽度の拡張あり。Losartan を 12.5mg 内

服開始して、6 月になるが心エコーによる再評価をおこなえていないので Losartan 内服の効果は現時点では不明いである。

D. 考察

MFS に対する内科治療として losartan が知られており、ある程度の効果がヒトでも証明され、さらに大規模研究が継続中である。LDS は TGF β の過剰産生が認められており、MFS と同様に Losartan が有効である可能性が高い。

E. 結論

LDS における losartan 投与を検討したが時間が不足して評価ができなかった。今後さらなる前向きな検討を行うべきである。