

今回、このように血管外病変に乏しい患者およびその家族について、臨床症状と遺伝子変異の面から検討を行った。

B. 研究方法

I. 解析対象

解析対象は、2005年4月より2011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成人症例、若年発症(満50才以下)の大動脈解離および家族性大動脈解離症例とその家族のうち、遺伝子解析により、*TGFBR1* 遺伝子あるいは *TGFBR2* 遺伝子に病原性変異を同定したが、LDSに特有な特徴的顔貌や骨格系所見を呈さなかった8症例とした。

(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、*FBN1*/*FBN2*/*TGFBR1*/*TGFBR2*の各遺伝子について以下の解析を行い病因遺伝子変異を同定した。

① Exonic PCR-Direct Sequencing 解析

② MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)解析

(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1：33才男性。181cm 56kg。*TGFBR1* 遺伝子変異。家族歴なし。16才時に上行大動脈解離(Stanford A)にてBentall術施行。27才時に弓部全置換。顔貌では、眼間解離、口蓋垂異常は認めず。骨格系では、高身長痩身ではあるが、クモ状指(-)、胸郭異常(-)、側弯等の脊椎異常(-)。異常皮膚所見(-)。強度近視(+)。画像所見では、上腸間膜動脈および肝動脈に動脈瘤、さらに椎骨動脈の蛇行を認めた。Dural ectasia(-)。既往歴では、反復性気胸(26才、27才)、甲状腺機能亢進症を認む。

症例2：54才男性。176cm 69kg。*TGFBR1* 遺伝子変異。49才時に上行大動脈解離(Stanford A)で上行弓部置換術。この時点では、バルサルバ洞拡張は認めなかったが、その後徐々に拡大傾向を認め、54才時にBentall術施行。家族歴では長男が24才で上行大動脈解離により突然死している。顔貌では、眼間解離、口蓋垂異常は認めず。骨格系でも、クモ状指(-)、胸郭異常(-)、脊椎異常(-)。異常皮膚所見(-)。強度近視(+)。画像所見では、頭頸部血管も含めて動脈蛇行は認めない。肺ブラ(+)。気胸の既往あり。

症例3：47才女性。160cm 45kg。*TGFBR1* 遺伝子変異。37才時に上行～腹部大動脈の解離発症、計3度の人工血管置換術を行い修復している。解離発症時には、バルサルバ洞拡張は認めなかった。家族歴では父親が48才で胸部大動脈解離発症している。顔貌では、眼間解離、高口蓋は認めるが、口蓋垂異常は認めず。骨格系所見では、胸郭異常(-)、

脊椎異常（－）、指は細いが、リストサイン/サムサイン（－）。透過性皮膚を認める。強度近視（＋）。画像所見では、椎骨動脈の蛇行を認めた。肺病変（－）。既往歴では、潰瘍性大腸炎を認めている。

症例 4：36 才女性。160cm 48kg。

TGFBR1 遺伝子変異。35 才時に胸部下行～腹部大動脈解離のため、下行血管置換術施行。なお、解離発症時のバルサルバ洞径は 32mm で、その後も拡張を認めず経過観察されている。家族歴では母親が 51 才時に胸部下行大動脈解離で手術（解離発症時のバルサルバ洞径は 31mm でその後も拡張は認めていない）。顔貌では、眼間解離は認めるも、高口蓋や口蓋垂異常は認めず。骨格系では、軽度側弯、先細りの指、柔らかい関節、外反母趾、扁平足を認めるが、リストサイン・サムサイン（－）。強度近視（＋）。画像所見では、その他の動脈血管に蛇行や瘤形成は認めていない。その他、乳歯残存（永久歯欠損）を認める。

症例 5：34 才女性。173.5cm 73kg。

TGFBR1 遺伝子変異。32 才時、第 3 子の妊娠中に胸部大動脈解離発症。顔貌では、眼間解離、二分口蓋垂を認めるも、骨格系では、高身長は認めるも、クモ状指（－）、胸郭異常（－）、脊椎異常（－）。強度近視（＋）。その他、透過性皮膚と皮膚血管の易出血性を認めた。家族歴は特になし。

症例 6：62 才女性。153cm 51kg。

TGFBR1 遺伝子変異。42 才時に健診で腹部大動脈瘤指摘されも経過観察、47 才時に腹部血管置換術施行された。半年後、上行～胸部下行大動脈解離発症したため、その後 3 度の人工血管置換術（上行、遠

位弓部～下行、胸腹部）を施行されている。家族歴では息子 39 才で胸部大動脈解離により突然死している。顔貌では、眼間解離、幅広い口蓋垂を認めるが、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（－）。その他に、ベルベット状の皮膚、下腿部/胸部静脈瘤、眼瞼下垂、耳介異常を認めた。

症例 7：32 才男性。175cm 67kg。

TGFBR1 遺伝子変異。32 才時の健診にて大動脈弁閉鎖不全指摘され、精査で大動脈弁輪～基部拡張（バルサルバ洞径 58mm）、両側腸骨動脈瘤を認めたため、David 手術および、腹部血管 Y グラフト置換術施行。家族歴では父親が 56 才で上行大動脈解離により突然死している。顔貌では、眼間解離、口蓋垂異常は認めず。骨格系では、がっしりした体型で、クモ状指（－）、胸郭異常（－）、側弯等の脊椎異常（－）。異常皮膚所見（－）。強度近視（＋）。反復性鼠頸ヘルニアで手術の既往あり。画像所見では、頸部動脈には異常を認めなかったが、頭蓋内動脈に高度の蛇行を認めた。

症例 8：26 才男性。症例 7 の弟。兄の診断の後に行った遺伝子検査により

TGFBR1 遺伝子変異を認め診断された。画像診断により、大動脈基部拡張（50mm）、両側腸骨動脈拡張、頭蓋内動脈に高度の蛇行を認めた。骨格系では、がっしりしたスポーツマン体型で、クモ状指（－）、胸郭異常（－）、脊椎異常（－）。顔貌や口蓋垂の異常は認めず、透過性の皮膚のみを認めた。強度近視（＋）。喘息（＋）。

D. 考察

LDS の臨床所見は、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）に特徴づけられるとされているが、今回、我々の経験した8症例のうち、7症例では、漏斗胸などの胸郭異常、側弯などの脊椎異常、クモ状指などの骨格系異常は全く認めず、1例で軽度の側弯のみを認めたのみである。実際、これらの多くの症例は家族性あるいは若年性大動脈解離と診断されており、臨床的にマルファン症候群と診断された症例はなかった。また、眼間解離は3例で、二分口蓋垂は1例で認めたのみであった。一方、全例が手術適応となる大動脈瘤あるいは解離を認め、2例を除いた6例で頭頸部動脈の高度の蛇行を認めるなど、血管病変は家族を含めた LDS 全例に特徴的に認められた。しかし、このうち4例では、大動脈瘤/解離を発症した時期であってもバルサルバ洞部には拡大を認めないなど、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マルファン症候群とは異なる所見も見られた。その他、LDS では眼所見との関連は指摘されていないが、1例を除いた全例で強度近視を認めた。

なお、今回検討した症例で認められた変異はすべて *TGFBR1* 遺伝子変異であった。*TGFBR1* 遺伝子変異症例の一部には、骨格症状も伴った典型的 LDS の症例も確かに存在するが、一方で、今回の症例のように骨格系症状をほとんど認めない症例もあることは、今後、診断基準を考えていく上でも重要であると思われる

た。また、*TGFBR2* 遺伝子変異症例の多くが強い骨格症状も伴っていることを考えると、病因遺伝子の違いにより臨床症状も異なる可能性も示唆された。従来、病因遺伝子の違いによる臨床所見の違いはないとされており、今回の結果は、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

成人期に初めて診断された LDS 症例では、骨格系症状や特徴的顔貌などの血管外病変がはっきりしない症例が多かったが、血管系病変としては全例で大動脈瘤・解離を認めた。しかし、大動脈瘤/解離を発症した時点においてもバルサルバ洞部の拡張を伴わない例が4例あり、一方で、中小動脈瘤や頭頸部動脈の蛇行もほとんどの症例で認めるなど、類縁のマルファン症候群との相違点も認められた。また、今回の解析で血管外病変がはっきりしない症例は全例 *TGFBR1* 遺伝子変異例であったことは、病因遺伝子により臨床症状も異なる可能性も示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

① 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

② 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

なし

③ 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

3.その他

なし

2. 学会発表

① H. Morisaki, T. Morisaki :
Loeys-Dietz syndrome vs. Marfan syndrome : “Broad spectra of Aortic / Non-aortic phenotypes in Japanese Patients.” 8th International Research Symposium on the Marfan Syndrome and Related Disorders (2010.9.12 Warrenton ,VA,USA)

② H. Morisaki, H. Ogino, Y. Tsutsumi, K. Akutsu, T. Higashi, A. Kono, T. Kosho, S. Mizuno, T. Morisaki : “Phenotypic Spectrum and Genotype-Phenotype Correlations in Loeys-Dietz syndrome.” 60th annual meeting of American Society of Human Genetics (2010. 12.3-6. Washington DC, USA)

③ 森崎裕子、小野晶子、森崎隆幸 :
Marfan症候群など遺伝性大動脈疾患に対する欧米および本邦の遺伝医療を巡る現状とその比較。第34日本遺伝カウンセリング学会 (平成22年5月29日 東京)

④ 森崎裕子、塘 義明、荻野 均、森崎隆幸 : 「遺伝性大動脈疾患の診断と治療に関しての遺伝子解析の意義」第28回日本心臓病学会 (平成22年9月17日 東京)

⑤ 小野晶子、森崎裕子、荻野均、塘義明、東将浩、坪宏一、古庄知己、水野誠司、森崎隆幸 : 「ロイス・ディーツ症候群の病態 ～原因遺伝子解析とマルファン症候群との鑑別～」第55回日本人類遺伝学会 (平成22年10月28日 大宮)

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

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： Loey-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：

Loey-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

Loey-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。187.3cm 67.9kg。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 22 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：成人ロイス・ディーツ症候群の臨床の実際

分担研究者 壺 宏一
日本医科大学付属病院集中治療室

研究要旨：ロイス・ディーツ症候群(LDS)は Marfan 症候群(MFS)類縁疾患として比較的最近確立された臨床概念である。診断基準もまだつくられていない。そのような状況で実際の臨床がどのように行われているかをまとめた。診断は若年(<40 歳)発症の大動脈解離もしくは大動脈基部の拡張(>40mm)で疑い、MFS を除外したうえで、LDS に特徴的な所見があれば強く疑い、最終的な確定診断は遺伝子検査で行わざるを得ない。臨床における問題点は、診断基準がないので遺伝子検査に頼らざるを得ないこと、臨床経過に関して MFS に準じていいのか明らかでないこと、よって手術の適応があいまいであること、内科的治療も ARB の効果が MFS 同様に期待できるのか、等である。まず診断基準の作成が急務であると考えられる。

1. 実際の臨床でどのような状況で LDS を疑うか:

- (1) 若年(<40 歳)で解離をおこしている
- (2) 心エコーで大動脈基部拡張あり (>35-40mm)
- (3) 見た目は比較的普通、
- (4) 斜視、hypertelorism、bifid uvula ((1) or (2)) + (3) で疑う。(4) があれば強く疑う

2. LDS を疑った後どのように検査するか:

- (1) 確定診断は現時点では遺伝子検査に頼らざるを得ない。
- (2) 本当に MFS ではないのか?
 - ・身体所見
 - ・眼科：水晶体亜脱臼は？

- ・CT：大動脈の拡張は？ 蛇行の程度は？
- ・心エコー：大動脈基部拡張はないか？
- ・AR、MR、MVP？
- (3) LDS に特徴的な所見はないのか？
 - ・頸部 MRA で蛇行は？頭部 MRA で異常は？
 - ・CT で分枝動脈の拡大はないか？

3. LDS (疑い)患者のフォロー

解離発症の有無にかかわらず

- (1) 大動脈基部径のフォロー：心エコー
- (2) 脳血管のフォロー：MRA
- (3) β 遮断薬および ARB の投与

4. LDS (疑い)の手術適応について

- (1) 少なくとも MFS と同様に早めの手術適応
基部：45-50mm、David を考えるのであれば AR のない 42-45mm

胸部：50mm

腹部：35-40mm

(2)MFS よりも早く手術をすべき？

5. 臨床の立場から見た LDS に関する今後の展望

(1) 遺伝子検査をせずにすむような、感度特異度の高い診断基準をつくること。

(2)MFS 同様に ARB が予後を改善するのか明らかにすること。

(3) 臨床経過に関するデータを蓄積して、適切な手術適応を決めること。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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。

G. 研究発表

2011

1. 論文発表

1. Takigawa M, Yoshimuta T, **Akutsu K**, Takeshita S, Yokoyama N. Prevalence and Predictors of Coexistent Silent Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm Without Previous Symptomatic Cardiovascular Diseases. *Angiology*. 2011 Sep 22. [Epub ahead of print]
2. Narita K, **Akutsu K**, Yamamoto T, Sato N, Murata S, Mizuno K, Tanaka K. Simultaneous Fenestration with Stent Implantation for Acute Limb Ischemia due to Type B Acute Aortic Dissection Complicated with Both Static and Dynamic Obstructions. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Oct 28. [Epub ahead of print]
3. **Akutsu K**, Kawamoto M, Sato N, Yamamoto T, Tamura K, Mizuno K, Tanaka K. Acute aortic dissection with cystic medial necrosis of unknown etiology. *J Nippon Med School* 2012; 79(2): 159-162.
1. **坏宏一** 超急性期の診断と治療戦略：急性大動脈解離、特集：大動脈疾患の緊急対応 *ICUとCCU* 35(3), 187-190, 2011
2. 井門浩美、**坏宏一**、久保田義則、中本富士子、水田理香、増田喜一、横山直之、松尾汎、竹下聡 国立循環器病センターにおける血管検査の現状とバスキュラーラボ再構築への問題点 *脈管学* 51(2), 183-189,

3. **坏宏一** 臨床兆候：大動脈解離の診断、特集：大動脈疾患の最新知識 *最新医学* 66(7), 33-37, 2011

2. 学会発表

関連した発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 22 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：

日本人におけるマルファン症候群・類縁疾患の臨床像に関する検討

分担研究者 平田 恭信

東京大学大学院医学系研究科 先端医療開発講座

研究要旨：急性大動脈解離・大動脈瘤といった大動脈疾患は生命を脅かす重大な疾患であり、特に若年者に限定した場合にはマルファン症候群やロイス・ディーツ症候群などの遺伝性症候群において高率に認められる。我々はマルファン症候群および類縁疾患を対象として診療科を超えて遺伝子診断を含めた包括的診療体制としてマルファン外来を開設し5年が経過した。この間150例以上のマルファン症候群を経験する中でロイス・ディーツ症候群と思われる2例を認めた（5歳男児、23歳女性）。一般的に言われるように血管の蛇行といった特徴的な所見がこれら2例についても認められている。今後これら2例の症例の追跡を行うとともにマルファン類縁疾患の症例集積・経過観察を継続する。

A. 研究目的

マルファン専門外来を開設し、その中からマルファン症候群およびその類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群に関する臨床的データ集積および予後を調査する。

B. 研究方法

マルファン症候群および類縁疾患に関する専門外来を開設し5年が経過したが、過去に経験した症例についてデータベース化し、日本人におけるマルファン症候群の臨床像について評価するとともに、稀少疾患ではあるがマルファン症候群の

類縁疾患である LDS について症例を抽出し評価する。

C. 研究結果

マルファン症候群専門外来においてゲント基準陽性症例について臨床像を評価したところ大動脈拡大(98%)、大動脈解離(38%)、僧帽弁逸脱(34%)、硬膜拡張(79%)、手首・親指サイン(69%)、高口蓋(74%)、皮膚萎縮線条(59%)であった。循環器内科・心臓外科が主体の専門外来であることもあり心血管系表現型が高率であった。原因遺伝子解析は従来の direct sequence 法に加えて、DNA chip を用いた解析法を導入、マルファン症候群に限定すると主

たる原因遺伝子 FBN1 に約 8 割に変異を認め、missense 変異 47%、nonsense 変異 22%、splicing 変異 25%、deletion/insertion 6%といった頻度で認められた。FBN1 変異陰性の Ghent 陽性症例に 1 例、TGFBR2 のエクソン欠損症例が認められたが、表現型はマルファン症候群に合致するが LDS を示唆する臨床所見には乏しかった。マルファン症候群の診断が確定している症例でかつ非手術例に限定した場合、後ろ向きに検討したところ、アンギオテンシン受容体拮抗薬服用例において、非服用例に比較して大動脈の拡大速度が低いことを確認した。

マルファン類縁疾患でかつマルファンの古典的診断基準を満たさない症例について探索を行ったところ 2 例の LDS と思われる症例について提示する

<症例 1> 23 歳女性。1987 年出生。1994 年 PDA に対してコイル塞栓術施行。2003 年心エコーにてバルサルバ径 46.5mm 拡大を指摘、さらに 2008 年 50mm まで拡大し mild AR 出現したため 2008 年 8 月当院心臓外科において modified David V+CABG(SVG-RCA)施行。hypertelorism および二分口蓋垂を認めた。術後イベントなく経過。大動脈を中心に蛇行が目立つ。

<症例 2> 5 歳男児。2003 年出生。手指拘縮、くも指などを出生時から指摘される。2008 年 2 月心エコーにてバルサルバ洞の顕著な拡大を指摘 (47mm)。そのほかの身体所見と合わせ、LDS に伴う AAE と考えられ、心臓外科にて手術の方針となり、2008 年 7 月 modified David V 手術、PDA ligation 施行。血管の蛇行を全体的に伴っていた。

いずれの症例も PDA の存在があるため、LDS、Marfan 症候群に類似した別疾患の可能性は否定できないが、表現型は LDS に一般的に認められる臨床像を呈していた。今後遺伝子解析を追加して実施する予定である。

D. 考察

我々は整形外科、眼科、歯科、放射線科など診療科を超えてマルファン症候群および類縁疾患の臨床像をとらえることにより、各臓器ごとの表現型に目を奪われずに全体像を把握するようなシステムを構築中である。当施設ではマルファン症候群に関する FBN1 の遺伝子診断を行う環境はあるが類縁疾患をカバーできておらず、その整備および委託先の確保などが必須である。

E. 結論

当院では LDS 症候群と考えられる小児、若齢症例を 2 例経験したが、今後のさらなるデータ集積および症例の遠隔期の追跡が求められる。

G. 研究発表

1. 論文発表
(現在投稿中)

2. 学会発表

第74日本循環器学会学術集会(2010/3/5-7)

Ogawa N, Imai Y, Hirata Y et al.

Development of a high-throughput microarray-based resequencing system and its application to genetic analysis of 58 Japanese probands with Marfan syndrome.

米国心臓病学会ACC(2010/3/14-16) Ogawa N, Imai Y, Hirata Y et al.

Mitogen-activated protein kinase
signaling pathways are enhanced in
human aortic aneurismal tissue in
Marfan syndrome.

第58回日本心臓病学会(2010/9/17-19)

今井靖、小川直美、平田恭信 他：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

縄田寛、平田恭信 他：拳児希望のあるマルファン症候群に対する自己弁温存大動脈基部置換の適応および周産期管理に関する考察

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記すべきことなし

2. 実用新案登録

特記すべきことなし

3. その他

特記すべきことなし

I. 班友

今井靖、縄田寛、永原幸、竹下克志

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：

マルファン専門外来におけるマルファン症候群およびマルファン類縁疾患の日本人
における実態

分担研究者 平田 恭信

東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座・循環器内科 特任准教授

研究協力者 今井靖

東京大学大学院医学系研究科 循環器内科 特任講師

研究要旨：東京大学医学部附属病院では6年前からマルファン症候群および類縁疾患を対象とする専門外来を開設し約450例の症例につきフォローを行ってきた。マルファン症候群に対する遺伝子解析としてマイクロアレイ法による高速シーケンスを導入し、また類縁疾患についてもTGFBR1/2などの遺伝子解析を実施してきた。また心臓血管表現型の増悪要因の一つとして歯周病に着目し、その頻度・起因菌について検討を行った。このようなアプローチにより日本人に適したマルファン症候群・類縁疾患の実像および管理方針が近い将来、構築されるものと期待される。

A. 研究目的

マルファン症候群および類縁疾患は大動脈解離、大動脈瘤といった心血管系表現型が予後を大きく左右する。一方、整形外科的特徴等、診療科を超えた包括的診療体制が患者の予後、QOLの維持に極めて重要である。本研究ではマルファン症候群および類縁疾患を対象としたマルファン専門外来を東大病院に設置し、その外来におけるマルファン症候群・類縁疾患の日本人における臨床像を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

毎週木曜日に循環器内科、小児科、心臓外科、整形外科、眼科を主体とし、放射線科、産婦人科、呼吸器外科、臨床ゲノム情報部の協力を得て、マルファン症候群・類縁疾患を対象とする専門外来を創設、約6年間に延べ約450例につき外来・入院診療を行ったが、そのフォロー症例を対象に日本人マルファン症候群・類縁疾患について遺伝子解析を含めた疫学調査を実施した。

C. 研究結果

受診症例の大半はマルファン症候群を疑

われて受診した症例であった。マルファン症候群と Ghent 基準に従って診断された症例について microarray を用いた FBN1 遺伝子変異検索を実施したところ、約 7 割の症例で FBN1 遺伝子変異が検出され、さらに他の遺伝子解析手法 (MPLA, 直接シーケンス法など) によりマイクロアレイ法では検出が難しい deletion, insertion 変異について検索を加えると約 8 割の症例において FBN1 遺伝子変異が認められた。FBN1 変異が認められない症例のうち、血管表現型が明確な症例については TGFBR1/2 について検索を追加したところ、TGFBR2 に欠失変異 1 例が検出され、現在、臨床像との関連性について検討を加えている。

マルファン症候群およびその類縁疾患は整形外科的特徴として小顎症や歯列異常などが存在することを背景に歯周病の頻度が高いと推定される。また今日歯周病菌が心臓血管合併症の発症頻度に関連するとする報告が散見されることから、歯周病の頻度および歯周病菌の種類との関連性について検討を行った。マルファン症候群および類縁疾患において歯周病は高頻度であり 20-30 歳代であっても約 8 割で中等度以上の歯周病に罹患しており、このことは感染性心内膜炎の予防の観点、および各種心臓血管合併症予防の観点からも歯科衛生指導の介入の余地があることが示唆された。

またマルファン症候群およびマルファン類縁疾患において妊娠、挙児希望でコンサルテーションを受ける機会が少なくない。これら疾患において周産期に大動脈解離など心臓血管合併症を来す事例を少なからず経験しており、妊娠、出産に関するマネージメントについても臨床現

場の実績に基づき管理指針が提唱されるべきと考える。

D. 考察

マルファン症候群・類縁疾患を対象とした専門外来は日本国内においても稀な存在であり、そこから得られる臨床成績は日本人における臨床像および管理体制を考える上で有用な情報を提供するものと考えられる。

E. 結論

マルファン症候群・類縁疾患専門外来から得られた臨床像を把握することにより、日本人に適した診断・治療が今後可能になると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. Am J Cardiol 2011;108: 1801-1807

・ Sakamoto A, Saito K, Imai Y, Takahashi M, Hosoya Y, Takeda N, Hirano K, Koike K, Enomoto Y, Kume H, Honma Y, Maeda D, Yamada H, Fukayama M, Hirata Y, Nagai R, Ishizaka N. Chronic

periaortic, retroperitoneal and mediastinal fibrosis – retrospective analysis of 11 case histories. J Cardiol 2012;59:139-46.

・青木美穂子、今井靖、藤田大司、加藤昌義、西村敬史、小川直美、鈴木淳一、平田恭信、永井良三：マルファン症候群では歯周病が極めて高頻度に認められる 呼吸と循環 2011;59:939-942.

・藤田大司、今井靖、平田恭信：Marfan症候群と関連疾患 最新医学 2011;66:1655-1663.

・今井靖、藤田大司、平田恭信：僧帽弁閉鎖不全を呈する妊婦への対応 Medicina 2011;48:2011-2019.

2. 学会発表

・今井靖、平田恭信：日本人におけるマルファン症候群の臨床像・マルファン外来の経験から 北大阪先天性心疾患フォーラム 2011/5/14 大阪

・藤田大司、今井靖、小川直美、西村敬史、加藤昌義、嶋田正吾、竹谷剛、師田哲郎、青木美穂子、平田恭信、永井良三：マルファン症候群専門外来からみた日本人マルファン症候群の臨床像 第59回日本心臓病学会学術集会 2011/9/23-25 神戸

・青木美穂子、今井靖、藤田大司、加藤昌義、西村敬史、小川直美、竹谷剛、師田哲郎、鈴木淳一、平田恭信、永井良三：マルファン症候群における口腔所見の意義 第59回日本心臓病学会学術集会 2011/9/23-25 神戸

・Fujita D, Imai Y, Hirata Y. Phenotype and genotype correlations in Japanese

Marfan population. 第76回日本循環器学会学術集会 2012/3/16-18 福岡

・Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Tada Y, Aoyama, Izumi Y, Isobe M, Nagai R, Hirata Y. A high incidence of specific periodontal pathogen infection may increase cardiovascular complication in patients with Marfan Syndrome. 第76回日本循環器学会学術集会 2012/3/16-18 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
- 2 実用新案登録
特になし
- 3.その他
特になし

平成 22-23 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：小児期ロイス・ディーツ症候群の臨床像

分担研究者 白石 公

独立行政法人国立循環器病研究センター 小児循環器部

研究要旨：

小児期ロイス・ディーツ（LD）症候群の2症例を経験し、昨年引き続き臨床経過を検討した。症例1は4歳男児、1歳時より漏斗胸およびバルサルバ洞拡大からマルファン症候群が疑われたが、2歳時の遺伝子検査でLD症候群と診断された。現在バルサルバ洞の拡大と軽度の大動脈弁閉鎖不全を認め、ロサルタンの内服を行い経過観察中である。ロサルタンの増量により2011年以降、バルサルバ洞の拡大進行は抑制傾向にあり、体格の成長にも関わらずバルサルバ洞の径はここ1年間拡大をみていない。症例2は9歳女児、幼児期よりマルファン症候群が疑われ、同時に心房中隔欠損も指摘されていた。大動脈の拡大が見られたため4歳よりロサルタンの内服が開始された。6歳時の遺伝子検査でLD症候群が診断された。現在両症例ともにバルサルバ洞の有意な拡大を伴うため、大動脈の手術適応を含めて慎重に経過観察中である。

A. 研究目的

LD症候群はTGFBR1およびTGFBR2の遺伝子異常に基づく常染色体性優性遺伝疾患である。マルファン症候群と共通の多くの所見（長い顔、眼瞼裂の下方への傾斜、高口蓋、頬骨低形成、小顎症、下顎後退症、胸郭変形、側彎症、クモ状指、関節の弛緩、硬膜拡張、大動脈瘤と解離）を伴うが、いくつかはより軽度（クモ状肢）もしくは欠如（水晶体脱臼）

している。マルファン症候群には見られない特徴的な所見として、眼角解離、幅広もしくは二分口蓋垂、口蓋裂、学習障害、水頭症、Chiari I型奇形、青色強膜、外斜視、頭蓋早期癒合、内転尖足、柔らかくビロード状で透過性の皮膚、あざができやすいこと、全身性の動脈捻転と動脈瘤、大動脈全体の解離などがある。心血管系病変として進行性の大動脈基部拡大、動脈瘤形成、動脈の蛇行などの他に、心房中隔欠損や動脈