

pulmonary artery banding was performed. However, during surgery, it became apparent that application of normal pulmonary artery banding was impossible because of the very thin condition of the pulmonary artery wall. Therefore, the surgeon performed bilateral banding with the clip, not the usual tape, but the banding was insufficient. This may be a reason why his haemodynamics and respiratory status were not subsequently stable. We again performed computed tomography, which showed a further significant expansion of the right pulmonary artery and descending aorta caused by the pressure of the expanded artery (Fig 2b). Therefore, we started internal use of Losartan. On the 21st day, he developed sudden hypotension and massive bleeding from the thoracic cavity, thought to be caused by right pulmonary rupture, and he died the same day. Subsequently, as the genetic analysis showed p.Thr200Pro (c.598A > C) mutation of the transforming growth factor beta receptor one, he was definitively diagnosed with Loeys–Dietz syndrome. The mutation was *de novo*.

Discussion

Loeys–Dietz syndrome is a recently described connective tissue disorder characterised by aggressive ascending aortic aneurysm and dissection. The clinical features are similar to Marfan syndrome,³ but this is a more severe syndrome because life-threatening aortic dissection may occur even in early childhood.^{4,5} Most patients have the triad of vascular aneurysms, hypertelorism, and bifid or broad uvula/cleft palate associated with variable features. Heterogeneous mutations in the genes encoding for transforming growth factor beta receptors one and two are a consistent finding among affected patients.

In addition, this syndrome shows various cardiovascular manifestations involving not only aortic lesions – such as distortion, aneurysm, and dissections – but also congenital heart diseases.⁶ The case described in this report was also complicated with congenital heart disease. The patient's pulmonary artery showed an abnormal expansion because of his heart defect. That is, because he had an interruption of the aortic arch, much more blood than normal flowed through the pulmonary artery and the artery was stressed by "volume overload". Furthermore, the pulmonary artery was stressed by high "pressure overload" because the patient had double-outlet right ventricle and a large ventricular septal defect. It is thought that a pulmonary artery spread for both reasons from the foetal period.

Muramatsu et al⁶ reported a case that was complicated with a ventricular septal defect and

showed aortic and pulmonary expansion. It is thought that, in the Muramatsu case, the mechanism producing pulmonary artery dilatation was similar to that in the case reported herein. After birth, the patient's pulmonary blood flow increased due to the ventricular septal defect, which led to acute heart failure. He then underwent pulmonary artery banding on the 12th day. After surgery, however, the root of the main pulmonary artery, which was stressed by pressure, had spread in the shape of an aneurysm and intracardiac surgical repair, that is, closure of ventricular septal defect, was performed on the 42nd day. After the operation, the vascular expansion stopped worsening, and in conclusion they recommended early radical operation. However, because our case was a Fontan candidate, he required gradual surgery and radical operation was impossible in early infancy. Therefore, we performed bilateral pulmonary artery banding as a life-saving procedure, but, owing to mural abnormal thinning, the banding was insufficient, and his vascular expansion and thinning progressed, which finally led to explosion and bleeding to death.

In the case reported herein, significant pulmonary expansion from the foetal period led us to suspect a connective tissue disorder such as Marfan syndrome. Viassolo et al⁷ reported a similar case in a female patient with Loeys–Dietz syndrome, who showed dilated aortic root from the foetal period. Only aortic dilatation was noted in screening foetal echocardiography at 19 gestational weeks and a connective tissue disease was suspected. She underwent genetic analysis and Loeys–Dietz syndrome was confirmed after birth. At present, the Viassolo case and the one we report herein are the only two cases showing a manifestation of Loeys–Dietz syndrome from the foetal period.

Some cases of Loeys–Dietz syndrome are complicated with congenital heart diseases.^{2,6,8} However, those reported hitherto are associated with "simple" congenital heart diseases such as ventricular septal defect, atrial septal defect, patent ductus arteriosus, and aortic bicuspid valve. There is no previous report of Loeys–Dietz syndrome combined with complex congenital heart disease, such as double-outlet right ventricle and interruption of the aortic arch. In such a case, the cardiovascular lesion as an expansion of the great vessels, that is, the aorta or pulmonary artery, may be aggravated during the foetal period. Consequently, the foetus may die in utero. Even if they can be born, their great vessels are continuously or more strongly stressed after birth. Therefore, their arteries expand and finally explode, leading to an early death without undergoing any surgery.

This may be the reason why this is the first reported case of complex heart disease with Loeys–Dietz syndrome.

References

1. 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.
2. Loeys BL, Schwarze U, Holm T. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med* 2006; 355: 788–798.
3. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 855–860.
4. Yamawaki T, Nagaoka K, Morishige K, et al. Familial thoracic aortic aneurysm and dissection associated with Marfan-related gene mutations: case report of a family with two gene mutations. *Intern Med* 2009; 48: 555–558.
5. Akutsu K, Morisaki H, Okajima T, et al. Genetic analysis of young adult patients with aortic disease not fulfilling the diagnostic criteria for Marfan syndrome. *Circ J* 2010; 74: 990–997.
6. Muramatsu Y, Kosho T, Magota M, et al. Progressive aortic root and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys–Dietz syndrome type 1B. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 417–421.
7. Viassolo V, Lituanica M, Marasini M, et al. Fetal aortic root dilation: a prenatal feature of the Loeys–Dietz syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1081–1083.
8. Watanabe Y, Sakai H, Nishimura A, et al. Paternal somatic mosaicism of a TGFBR2 mutation transmitting to an affected son with Loeys–Dietz syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 3070–3074.

1. 大動脈疾患における遺伝子異常

国立循環器病研究センター研究所分子生物学部室長 森崎裕子

同 部長 森崎隆幸

key words aortic aneurysm and dissection, Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, vascular Ehlers-Danlos syndrome, arterial tortuosity syndrome, TGF- β signaling pathway

動 向

FBNI 遺伝子異常による Marfan 症候群¹⁾, *COL3A1* 遺伝子異常による血管型 Ehlers-Danlos 症候群²⁾ のように、結合組織を構成する細胞外マトリックス分子をコードする遺伝子の異常により発症する全身性結合織疾患において高頻度に大動脈瘤・解離などを合併することは、以前より知られていた。一方、近年になり、TGF β 受容体遺伝子 (*TGFBR1/TGFBR2*) の異常による Loeys-Dietz 症候群³⁾ をはじめとして、細胞外マトリックスや血管平滑筋細胞の機能維持に関係すると考えられている種々の遺伝子 (*SLC2A10, SMAD3*)^{4,5)} の異常によっても大動脈病変をきたすものがあることがわかってきた。これ以外にも、血管平滑筋細胞の細胞骨格タンパク質である血管平滑筋アクチンやミオシンに関係する遺伝子 (*ACTA2, MYH11, MYLK*)⁶⁻⁸⁾ も遺伝性大動脈・解離の原因遺伝子として同定されている。さらに、近年の分子生物学的研究の進歩により、Marfan 症候群など細胞外マトリックスの構造異常によると考えられてきた疾患であっても、大動脈病変の進展には TGF β シグナルの機能異常が関与してことが明らかとなり、大動脈瘤・解離の病態の本質は、

細胞内シグナル伝達異常であるとも考えられるようになってきた。同時に、シグナル制御による大動脈瘤の発生抑制という画期的な治療法が現実化するとともに、治療戦略のうえでもパラダイムシフトを生じている。

A. 大動脈疾患と遺伝

大動脈疾患の中でも特に臨床的に重要なのは大動脈瘤・解離である。大動脈瘤の発症および進展には、動脈硬化・炎症・遺伝的要因など様々な要因が関与しているが、中でも、若年発症の場合や、胸部大動脈、特に胸部上行大動脈に主病変があるものは、老人発症あるいは腹部大動脈瘤・解離に比べて、遺伝的背景が強いことが知られている。

胸部大動脈瘤では、Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群・血管型 Ehlers-Danlos 症候群などの全身性結合織異常に伴う症候群性のものが全体の 10% 弱を占めている。

一方、非症候群性大動脈瘤の症例でも、約 20% は家系内に複数の患者を認めることより、遺伝的要因が発症に関与していると考えられている⁹⁾。これらの家族発症例の多くは常染色体優性

遺伝形式をとって発症するが、常染色体劣性遺伝形式をとる症例もある。これまでに、家系解析により同定された4カ所の原因遺伝子座のうち2カ所については原因遺伝子も同定され、その他にも、3つの原因遺伝子が同定されたが、これらの遺伝子異常によるものはすべて単一遺伝子の異常で大動脈瘤を発症する単一遺伝子疾患である。

その他、大動脈蛇行・大動脈縮窄などの大動脈異常でも遺伝的要因によるものがいくつか知られている。

B. 症候群性大動脈疾患と原因遺伝子

1. Marfan症候群: *FBNI* 遺伝子

Marfan(マルファン)症候群(Marfan syndrome: MFS)は、*FBNI* 遺伝子の変異により発症し、多彩な表現型を呈する全身性遺伝性疾患である¹⁾。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あるいは量的異常により引き起こされる結合織障害であり、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、側弯、胸郭変形など)、心血管系(大動脈瘤、僧帽弁逸脱症など)、眼系(水晶体亜脱臼、近乱視、網膜剥離など)に特徴的な病変をきたす。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5000人に1人程度であろうと推定されている。遺伝形式は常染色体優性遺伝で、両親いずれかが患者の場合、その子には性別に関係なく50%の確率で遺伝する。しかし患者の約25%には家族歴を認めず、その場合は新生突然変異により発症すると考えられている。診断は、1996年に設定されたGhent診断基準が長い間ゴールドスタンダードであったが¹⁰⁾、遺伝子診断技術の向上により次項で述べるLDSなどが新規疾患として認められるようになると、これらの疾患との鑑別

が現行基準では不十分となってきた。2010年には、診断基準の見直しがされ、大動脈拡張・水晶体亜脱臼・遺伝子変異の3点をより重視した新診断基準が提唱されている¹¹⁾。

MFSの大動脈病変は、バルサルバ洞を含む上行大動脈の拡大で、特に大動脈基部の拡張が特徴的であるが、その他、胸部下行~腹部大動脈にも認められる。病理学的には、嚢胞性中膜壊死(cystic medial necrosis)とよばれる中膜平滑筋層の変性を認めるが、この病変は、MFS以外にも結合組織の異常による大動脈解離ではしばしば認められる所見であり、診断的意義は限定的である。

FBNI 遺伝子がコードしているフィブリリンは、細胞外基質の基本成分の一つであり、皮膚、肺、血管、骨、筋肉、腱など、全身の結合組織に広く存在し、細胞骨格の重要な成分であるほか、TGF β シグナルの活性制御にも重要な働きをしていることが、最近の研究で明らかになっている。*FBNI* 遺伝子変異は、血液ゲノムを用いた通常の遺伝子解析でも臨床的に診断された患者の約70%以上で検出され、組織を用いた解析法を併用すると90%以上で検出される。*FBNI* 遺伝子変異による発症機序は、従来は、保存されたシステインが他のアミノ酸に置換(ミスセンス変異)し、正常蛋白質の機能を阻害する優性阻害効果(dominant negative effect)によるものが多いとされていた。しかし、最近の研究では、早期停止型変異による症例が約1/2から1/3にもものぼることがわかり¹²⁾、さらにこれらの変異では正常蛋白質の量が半減するハプロ不全効果で発症すると考えられることより、フィブリリンの量的減少による機能異常が病態を引き起こしていると予測され、実際にマウス実験にてこの仮説が証明された¹³⁾。この機能異常には、前述のTGF β シグナル伝達系の関与が示唆されている。

2. Loey-Dietz症候群: TGF β 受容体 (*TGFBR1/TGFBR2*) 遺伝子

Loeys-Dietz(ロイス-ディーツ)症候群(Loeys-Dietz syndrome: LDS)は、TGF β 1型受容体(*TGFBR1*)または2型受容体(*TGFBR2*)遺伝子の変異により発症する全身性遺伝性結合組織疾患として、2005年に、眼間解離・二分口蓋垂・動脈蛇行を三徴として提唱された新規の疾患である³⁾。臨床所見としては、その他に、側弯・内反足・クモ状指・頸椎異常・関節過可動・頭蓋骨早期癒合などの骨格系所見、大動脈基部拡張・大動脈瘤・解離などの心血管異常、血管型Ehlers-Danlos症候群(EDS)様の透過性皮膚所見を高頻度に認める¹⁴⁾。一部の症例ではMFSとの鑑別が難しいことは当初より指摘されており、従来MFS2型とよばれていた水晶体亜脱臼を伴わないMFS家系が、実は遺伝子解析により当疾患であったことが判明している¹⁵⁾。発症頻度は、現時点では不明であるが、MFSと診断された症例の約5~15%が、実はLDSであろうと推定されている。表現型はきわめて多様で、上記のようにMFS類似の骨格所見・特徴的顔貌が主病変である症例から、大動脈瘤・解離・動脈蛇行のみで血管外所見をほとんど認めない症例まである。しかし、ほぼ全例で若年発症の大動脈基部拡張を認めるのが特徴で、動脈病変が大動脈に限定されるMFSと異なり、脳動脈や腹腔内動脈などの中小サイズの血管にも動脈瘤形成を認める。また、20歳前に解離を発症するなどMFSに比べて血管症状の進行が早いため、早期の診断と管理がより重要である。

*TGFBR1/TGFBR2*遺伝子がコードしているTGF β 1型受容体および2型受容体は、ともに細胞増殖・分化を制御しているサイトカインの一つであるTGF β の受容体であり、細胞膜上に存在し互いにヘテロマーを形成している。いずれもセリン・スレオニンキナーゼ活性を有しており、リガンドであるTGF β が両受容体に結合すること

により、まず2型受容体が1型受容体をリン酸化し、ついで1型受容体がシグナル伝達物質であるR-Smadをリン酸化、これによりSmad分子の核内への移行が起こり、最終的に下流の各種の遺伝子発現が制御されている。

これまでにLDS患者で同定された遺伝子変異は、*TGFBR1*遺伝子、*TGFBR2*遺伝子ともに機能喪失型の変異であり、変異の型からはシグナル伝達系の減弱が予測される。しかし、実際に変異を認めた患者の細胞や組織の解析では、むしろSmadのリン酸化や下流の遺伝子発現の亢進が認められた。その理由は不明であるが、LDSでもMFSにおけると同様にTGF β シグナル伝達系が亢進しているという事実は、大動脈瘤発症のメカニズムを考える上で大変興味深い。

3. 血管型Ehlers-Danlos症候群: *COL3A1* 遺伝子

Ehlers-Danlos(エーラス-ダンロス)症候群(Ehlers-Danlos syndrome: EDS)は、コラーゲンなど、結合組織成分の先天性代謝異常により、皮膚・関節・血管などの結合組織の脆弱性を認める遺伝性疾患の総称であり、主病変部位により古典型・関節過可動型・血管型・後側弯型・関節弛緩型・皮膚脆弱型に病型分類されている¹⁶⁾。病型により原因遺伝子も異なるが、これまでに同定された原因遺伝子は、コラーゲンの合成や成熟に関わるものがほとんどである。このうち、大動脈瘤・解離・破裂を伴うものとして注意すべき病型は、*COL3A1*遺伝子の変異による血管型Ehlers-Danlos症候群(旧分類: IV型)であり、全身血管および内臓組織の脆弱性を主病変とし、動脈破裂、腸管破裂、妊娠中の子宮破裂などの重篤な症状をきたす予後不良な疾患である。皮膚は、薄く透過性で、血管脆弱性に伴う易出血性を認めるが、他の病型で見られるような異常な皮膚伸展性は通常認めない。また、関節の過可動性は小関節に限

られるのも特徴である。その他、血気胸、筋・靭帯損傷、内反足、脳出血・梗塞などもしばしば認める。自然歴では、20歳までに1/4の患者が、40歳までに4/5の患者が何らかの明らかな医学的問題を経験するといわれている¹⁷⁾。発症頻度は、数万人に1人とされ、遺伝形式は常染色体優性である。高度の組織脆弱性と止血の困難さから、内視鏡、浣腸などの侵襲的検査や外科的手術はなるべく避けるのが基本であり、またカテーテル挿入部位で動脈破裂や解離を起こす可能性があるため、スクリーニングとしての血管造影は一般的に勧められない。そのためにも、家族歴や臨床所見から本疾患を疑った場合には、遺伝学的検査あるいは生化学的検査により早期に診断を確定することが患者管理においても重要とされる。

COL3A1 遺伝子がコードしている3型コラーゲンは、線維性コラーゲンであり、皮膚や内臓組織における細胞外マトリックスの主要成分である。3型コラーゲンの特徴は、通常のコラーゲン線維とは別に、細網線維とよばれる細い網目状の構造を形成し、細胞などの足場として組織の保持と強度を支える機能を有している点であり、特に創傷治癒過程の初期段階で重要な働きをしている。3型コラーゲン線維は、[Gly-X-Y]の繰り返し配列をもつ3本のアルファ鎖同士が螺旋状に絡み合ったトリプルヘリックス構造をとっているが、血管型Ehlers-Danlos症候群の患者の多くでは、このグリシン (Gly) が他のアミノ酸に置換しているか、あるいは一部が欠損しているために、トリプルヘリックス構造をとれず、結果として、細胞外に分泌される正常3型コラーゲンの量が極端に減少している。一方、検出された変異の数%は、フレームシフト変異や早期停止型変異により変異型コラーゲンが産生されず、結果として正常3型コラーゲンの量が半減するものであるが、この場合は、臨床症状が比較的軽症な場合があることがわかっている。

4. 動脈蛇行症候群: *SLC2A10* 遺伝子

動脈蛇行症候群 arterial tortuosity syndrome (ATS) は、全身の動脈血管の伸張と蛇行および大中動脈の瘤形成を主徴とし、皮膚弛緩、弛緩性関節、特徴的顔貌などを伴う遺伝性結合織疾患であり、グルコーストランスポーター 10 (GLUT10) の異常により発症する⁴⁾。動脈蛇行や身体的特徴が前述のLDS類似する症例もあるが、LDSと異なり、大動脈解離に至ることはまずない。きわめて稀な疾患で、遺伝形式は常染色体劣性である。患者の変異が、遺伝子変異のヘテロ保因者である両親に由来する場合は、兄弟における再発危険率は1/4となる。

GLUT10は、*SLC2A10* 遺伝子によりコードされる糖輸送体の1つで、肝・脂肪組織をはじめとして多くの組織で発現しており、血管平滑筋にも高い発現を認めるが、この遺伝子の機能喪失型の異常で動脈の変化が引き起こされる機序は不明である。しかし、ATS患者の血管平滑筋においてもやはりTGF β シグナル伝達系の亢進が認められており、動脈におけるTGF β シグナル伝達系の重要性を示唆する証拠の1つになっている。

5. ターナー症候群: X染色体異常

X染色体モノソミーあるいはX染色体短腕の部分欠失により発症し、女兒の2000~3000人に1人で認められる比較的頻度の高い染色体異常である。低身長、翼状頸、外反肘、原発性無月経、腎奇形など多彩な症状を呈するが、心血管系では、大動脈二尖弁 (10~25%)、大動脈縮窄 (8%) を高頻度で認める。ターナー症候群の最大40%で大動脈基部の拡張を認めるとされるが、大動脈解離の合併は1.4%程度と低く、解離発症例の多くは、大動脈二尖弁、大動脈縮窄、高血圧などの他の危険因子を有しているとされている。

6. その他の症候群

多発性嚢胞腎 (*PKD1*, *PKD2* 遺伝子) や, ヌーナ (Noonan) 症候群 (*PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1* 遺伝子他), アラジール (Alagille) 症候群 (*JAG1*, *NOTCH2* 遺伝子), 皮膚弛緩症の一部 (*ELN*, *FBLN4* 遺伝子), 骨形成不全症 (*COL1A1*, *COL1A2* 遺伝子他), 変形性関節炎の一部 (aneurysms-osteoarthritis syndrome: AOS) (*SMAD3* 遺伝子) でも, 大動脈瘤・解離の合併の報告がある⁵⁾. 遺伝形式は疾患により異なるが, 常染色体優性遺伝形式をとるものが多い.

C. 非症候群性大動脈疾患と原因遺伝子

Marfan症候群などの症候群性疾患によるものを除いた胸部大動脈瘤・解離患者でも約2割は家系内に複数の患者を認め, 遺伝的要因の関与が示唆されている. こうした家族性胸部大動脈瘤患者の家系解析により4カ所の原因遺伝子座が同定され¹⁸⁻²¹⁾, うち2カ所については前述の *TGFBR2* 遺伝子および *MYH11* 遺伝子 (平滑筋ミオシン重鎖をコードする) が原因遺伝子として同定されており⁷⁾, それ以外にも, *ACTA2* 遺伝子⁶⁾ および *MYLK* 遺伝子⁸⁾ (ミオシン軽鎖キナーゼをコードする.) が原因遺伝子として同定されている. これらの遺伝子異常による大動脈瘤・解離は, 全て常染色体優性遺伝形式をとる単一遺伝子疾患であるが, このうち, 比較的頻度が高い *ACTA2* 遺伝子変異について次に述べる.

ACTA2 遺伝子

ACTA2 遺伝子がコードしている平滑筋 α アクチン α -smooth muscle actin (SMA) は, 血管平滑筋細胞における主要な細胞骨格であり, 非症候群性家族性胸部大動脈瘤の約15%は, この遺伝子の変異により発症するという報告もある. 本邦の解析でも, 50歳以下で発症した若年性非症

候群性家族性胸部大動脈瘤患者の約20%で同遺伝子の変異が同定されている²²⁾. 多くの症例では, 大動脈瘤あるいは解離が主症状であるが, 冠動脈疾患やもやもや病様の脳血管障害の合併が多いことも指摘されている²³⁾. 一部の特殊な変異例では, 網状皮斑や虹彩異常 (iris flocculi) を伴ったり (Arg149Cys変異), 脳内血管異常 (内頸動脈の近位部拡張と遠位部狭窄, 中大脳動脈の放射状分枝), 動脈管開存症, 縮瞳異常, 膀胱不全, 腸回転異常など多臓器にわたる平滑筋機能異常を伴う (Arg179His変異)²⁴⁾ ものがある.

D. 遺伝性大動脈瘤と TGF- β シグナル異常

最近の大動脈異常の分子遺伝学的研究において最も注目されているのは, 大動脈瘤発症における TGF β のシグナル伝達系の関与である. *FBNI* 異常による MFS, *TGFBRs* 異常による LDS, *SLC2A10* 異常による ATS, *SMAD3* 異常による AOS, のすべての疾患の患者平滑筋細胞において, TGF β のシグナル伝達系の亢進が認められており, 平滑筋細胞における TGF β シグナルの亢進が, これらの疾患における大動脈瘤発症の根底にあると提唱する学者もいる²⁵⁾. また, マウス MFS モデルにアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の一つで TGF β 作用の阻害作用があるといわれるロサルタンを投与したら血管病変を改善できたという報告もされた¹³⁾. 現在, MFS に対するロサルタンの効果をヒト臨床試験により確認中である. 「遺伝子そのものの異常は治せない」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点で, 遺伝子病の治療を考える上でもその意味はきわめて大きく, 今後の進展が期待される.

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: 337-9.
- 2) Superti-Furga A, Gugler E, Gitzelmann R, et al. Ehlers-Danlos syndrome type IV: a multi-exon deletion in one of the two COL3A1 alleles affecting structure, stability, and processing of type III procollagen. *J Biol Chem*. 1988; 263: 6226-32.
- 3) 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: 275-81.
- 4) 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: 452-7.
- 5) van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al. Mutations in *SMAD3* cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*. 2011; 43: 121-6.
- 6) 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*. 2007; 39: 1488-93.
- 7) Zhu L, Vranckx R, Van Kien PK, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet*. 2006; 38: 343-9.
- 8) Wang L, Guo DC, Cao J, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. *Am J Hum Genet*. 2010; 87: 701-7.
- 9) Albornoz G, Coady MA, Roberts M, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections—incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1400-5.
- 10) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996; 62: 417-26.
- 11) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47: 476-85.
- 12) 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 *FBNI* mutations: an international study. *Am J Hum Genet*. 2007; 81: 454-66.
- 13) 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: 117-21.
- 14) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006; 355: 788-98.
- 15) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozygous *TGFBR2* mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2004; 36: 855-60.
- 16) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 1998; 77: 31-7.
- 17) Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 32.
- 18) Vaughan CJ, Casey M, He J, et al. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation*. 2001; 103: 2469-75.
- 19) Guo D, Hasham S, Kuang SQ, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14. *Circulation*. 2001; 103: 2461-8.
- 20) Hasham SN, Willing MC, Guo DC, et al. Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25. *Circulation*. 2003; 107: 3184-90.
- 21) Khau Van Kien P, Mathieu F, Zhu L, et al. Mapping of familial thoracic aortic aneurysm/dissection with patent ductus arteriosus to 16p12.2-p13.13. *Circulation*. 2005; 112: 200-6.
- 22) 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*. 2009; 7: 7.
- 23) Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, et al.

Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet.* 2009; 84: 617-27.

24) Milewicz DM, Ostergaard JR, Ala-Kokko LM, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle

dysfunction. *Am J Med Genet.* 2010; 152A: 2437-43.

25) Dietz HC, Loeys B, Carta L, et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005; 139: 4-9.

