

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 武田憲文
東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任助教

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10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455名、うち442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28.8(3-81)歳、女性が209名(47.3%)であった。成人例ではGhent基準陽性は131症例(40.7%)であり、バルサルバ洞拡大が88.9%、水晶体脱臼が49.2%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは23.2%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(26.7%)、萎縮皮膚線状(52.1%)、硬膜拡張(64.9%)もGhent陽性例において比較的多く認められた。同意が得られた症例についてはFBN1遺伝子の変異解析を行い、Ghent陽性例では78%に変異が認められた。2010年に新Ghent基準がDietzらより提唱されたが、バルサルバ洞拡大・水晶体脱臼および遺伝素因に重点を置くものであり、我々の施設の症例においても厳格な旧基準と92%の一致率を認め、本邦患者にも適応可能と考えられた。マルファン症候群において血中TGFβ1濃度は高値を示すものの、健常者との差はわずかであった。アンジオテンシン受容体拮抗薬は大動脈基部の拡張速度を有意に減少させた。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が、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。また大動脈瘤手術や出産に関する実態調査も行った。本症のような多系統疾患では本外来のような総合的診療が必要であり、今後このシステムを全国に広めて行きたい。

研究協力者

今井 靖（自治医科大学循環器内科学部門准教授・東京大学医学部附属病院循環器内科元特任講師）
平田 恭信（東京通信病院病院長）

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。本症では確定診断が難しいこと、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、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10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。当外来受診者の遺伝子を含む臨床データを解析し、日本人の体格に適した診断基準を作成する。

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。

(2)新・旧診断基準の解析

マルファン症候群はGhentの基準により診断されるが、本基準は測定項目が多い上に、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。そこで日本人患者の診断基準項目を集計する。さらに昨年新たに発表された改訂Ghent基準の有用性について解析する。

(3)マルファン症候群における遺伝子解析

本症の原因遺伝子としてフィブリリン1(FBN1)とTGFβ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。我々は直接シーケンシング法・DNAチップを用いたarray解析を併用し遺伝子変異解析を実施した。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、遺伝子変異部位と上記臨床像と対比する。さらにFBN1変異を用いて確定診断の精度を向上させる。

(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

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TGFβ濃度、大動脈脈波伝播速度・内皮機能の解析など)。

(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治療

大動脈基部などの拡張を示す患者ではTGFβ活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の効果を調べる。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。(6)妊娠・出産に関するガイドラインの作成本症患者の安全な出産のための方策を講じる。(7)本症患者における歯周病の実態調査他の動脈硬化性心血管病変では、歯周病菌が心血管疾患に影響しているが、これまでにマルファン症候群の大動脈病変の進展における歯周病の関与を、菌の種別ごとに明らかにした報告はない。マルファン症候群における歯周病と歯周病菌感染の実態を明らかにする。

C. 研究結果

1. 当院マルファン専門外来を受診し、Ghent 基準に基づいて評価した 442 症例につき検討した。成人患者数は 322 名であり、平均年齢は 34.1±11.1 歳、男女比はほぼ 1:1 であった。Ghent 基準においてマルファン症候群と診断されたのは 40.7% に当たる 131 例であった。Ghent 陽性成人例においてバルサルバ洞径の拡大あるいは上行大動脈解離の既往を有する症例が 92.4% にも上っており、水晶体亜脱臼が 49.2% と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは 23.2% 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 (26.7%)、萎縮皮膚線状 (52.1%)、硬膜拡張 (64.9%) も Ghent 陽性例において比較的多く認められた。診断基準の一つである「指極長/身長>1.05」の当院マルファン症例における陽性率は 23.4% であり、海外のデータの 55% と比べて低値であった。Ghent 基準陽性例では平均 1.017、Ghent 基準陰性例では平均 1.012 であり (P=0.28)、マルファン症例において高値である傾向はあるものの、差は決して大きくないことも判明した。また、Ghent 陽性例で手首徴候陽性 62.6%、親指徴候陽性 41.4% であり、Ghent 陰性例ではそれぞれ 36.4%、18.8% であった。新 Ghent 基準では両方陽性の場合の配点を多くしているが、これに該当するのは Ghent 陽性で 40.4%、陰性で 16.5% であった。マルファンの症例においても陽性率が半分程度に留まる一方で、非マルファン症例においても少なからず認められる所見であった。これらの症例の中には Loey-Deitz 症候群やその他の結合組織疾患の症例が含まれている可能性もあり、今後の検討を要する。

日本人のマルファン症候群においては、心血管系や眼、硬膜の所見が多い反面、典型的なマルファン体型でない症例も多数含まれていた。骨の表現型と、大動脈の拡大や解離形成には明らかな相関は認められなかった。

2. 改訂 Ghent 基準では、水晶体亜脱臼、バルサルバ洞の拡大あるいは上行大動脈解離、遺伝性 (マルファン症候群と確定診断された血縁者がいる、あるいは FBN1 変異が遺伝子検査で検出される) の 3 つを評価し、うち 2 つを満たせば診断に至る。従来の Ghent 基準と改定 Ghent 基準の一致率は約 92.4% と良好であった。従来の Ghent では陽性であったが改訂 Ghent では陰性になったものの多くは、心血管の表現型を有していないマルファン様体型の症例や Ectopina Lentis syndrome,

MASS 表現型に分類されるものと思われる。その一方で、心血管系の異常を有するが表現型が揃わないため診断に至れなかった 11 症例が、改訂 Ghent では診断に達することができていた。先述の通り日本人のマルファン症候群においては骨の大基準を満たす症例は多くなく、臨床現場では改訂 Ghent を用いてより簡便かつ迅速に診断を行うことが可能になるものと推定する。

3. 144 症例に遺伝子検査を施行し、85 症例に FBN1 変異が検出された。変異は FBN1 の 65 エクソン全体に偏りなく分布し、その内訳は、スプライス変異 7 症例、ナンセンス変異 15 症例、フレームシフト 10 症例、ミスセンス変異 48 症例であった。アミノ酸レベルでは変化を生じていないが、スプライシングに影響していると思われる点突然変異が 5 症例認められた。そしてミスセンス変異 48 症例のうち、25 症例は比較的病的意義の大きいと言われているシステイン残基に関わる変異であった。変異の種類割合はこれまでの欧米の報告と同様であった。79 症例において改訂 Ghent 基準が十分に評価されており、73 症例が基準陽性であった。残り 6 症例は、マルファン血縁者であるが、臨床的には表現型が不十分なケースであった。遺伝子型と表現型の対比を示す (図 1)。

スプライス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異などの premature termination codon (PTC) を形成する変異においては、全身スコアがミスセンス変異に比べて有意に大きい、システイン残基に関わるミスセンス変異 (特に元来システインであるものが別なアミノ酸に変異するもの) では水晶体亜脱臼を合併する傾向にある、バルサルバの拡大は PTC > システイン残基に関わるミスセンス変異 (特に元来システインであるものが別なアミノ酸に変異するもの) > その他のミスセンス変異の順に多い。FBN1 変異が検出された症例のうち、新旧 Ghent 基準が十分に評価されていたのは 63 症例であった。先述の通り 6 症例は新旧 Ghent 基準ともに陰性であった。57 例中、旧 Ghent 基準では 8 例、新 Ghent 基準では 9 例において FBN1 変異が診断の決め手となった。その一方、FBN1 遺伝子変異を認めなかった 42 例のうち、従来の Ghent 基準では 16 例、改訂 Ghent 基準では 14 例が臨床的にはマルファン症候群の特徴を有していた。(表 1)。これらの症例に関しては、TGFβR1/2 の変異が原因であることや、その他の類縁疾患が混在していることが予想され、さらなる解析を加えている。また次世代シーケンサによる遺伝子解析を行える体制を整え、2014 年 1 月から全エクソン解析による遺伝子変異解析を開始した。

4. マルファン症候群の基準を満たさない家族性大動脈解離・瘤家系について遺伝子解析を実施したところ、同胞 6 名中 3 名が大動脈解離を来した兄弟姉妹において、解離例に共通した MYH11 変異が検出された。MYH11 は従来、大動脈解離と動脈管開存の家系として報告がなされていたが、大動脈解離に限定された家系の文献的報告がなく、日本人における貴重な家系と考えられた。

5. マルファン症候群における血管内皮機能マルファン症候群 39 例について前腕動脈駆血による血流依存性血管拡張反応(Flow Mediated Dilation:FMD)による血管内皮機能の評価を行った。血流依存性血管拡張は $6.5 \pm 2.4\%$ であった。FMD は体表面積で補正した上行大動脈径とは負の相関を示し($R = -0.39, p = 0.02$)、その関連性は多変量解析を行っても認められた。従ってマルファン症候群においては上行大動脈径の拡大がある症例ほど内皮機能低下が認められることから、血管内皮機能保持を目指した治療がマルファン症候群の血管イベント抑制につながるか否か今後検証が必要と考えられる。

6. 当院における最近のマルファン症候群患者の分娩成績は 11 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。これらは現行ガイドラインに則った上でのイベント発症であった。1064 病院へアンケート調査を依頼し、609 病院より回答が得られた。うち 36 病院で、マルファン症候群合併妊娠を取り扱っていた。2 次調査票の回収できた妊娠についてアンケート結果を解析中である。

7. 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、ELISA 法における TGF β 1 濃度はマルファン症候群患者全体 1.50 ± 0.41 ng/ml であるのに対し、健常者では 1.20 ± 0.28 ng/ml ($p=0.001$)と有意にマルファン症候群において高値を示した。しかし両群間の差は小さかった。マルファン症候群の薬物未投薬群(22 名) 1.54 ± 0.41 ng/ml とマルファン薬物治療群(10 名) 1.41 ± 0.42 ng/ml との差異も認めなかった。

8. マルファン症候群における歯周病の実態調査を行った。マルファン症候群専門外来受診のマルファン患者 40 例および年齢・性別をマッチングした 14 例の健常者で比較を行った。マルファン症候群患者においては歯周病重症度 CPI 3 または 4 (4 段階評価で重症を指す) が 87.5% に達し、健常者の 35.7% からは明らかに高頻度であった (CPI マルファン症候群 2.90 ± 0.12 、年齢性別マッチさせた健常者 1.64 ± 0.32)。また残存歯本数もマルファン症候群で優位に少なかった (マルファン症候群 26.7 ± 0.4 、健常者 28.4 ± 0.4)。したがってマルファン症候群では歯周病がより重症でかつ高頻度に認められ、心臓血管合併症の多い本症候群では口腔衛生の改善が求められるものと考えた。また口腔内、歯周ポケット内における Pg 菌 (歯周病の原因となる代表的な菌種) 抗体陽性率は 60%、Aa 菌は 44% であり、Tf、Td、Pi 菌は全例陽性であった。これらの中で、Pg と Aa 菌の両陽性患者と両陰性患者を比較すると、家族歴、骨病変、皮膚病変の陽性率が高かった。

9. 日本全国における心臓外科手術のデータベース Japan Cardiovascular Surgery Database (JCVSD) を活用し日本人マルファン症候群における外科手術の実績・臨床的パラメーターについて解析を行った。2008-2011 年までに実施された 845 例の心臓外科手術症例について検討、早期死亡率は 4.4%Z(37/845)で、腎不全、呼吸不全が大きな周術

期死亡規定因子であった。大動脈解離、大動脈破裂の症例はいままなお予後不良であり、緊急手術を回避できるようきめ細やかなフォローアップが必要と考えられた。

大動脈弁輪拡張症に対する待機手術の自験例は次の通りであった。平均年齢 33.5 歳、男女比 48:28、マルファン症候群 56 例(74%)、手術時の Valsalva 径はマルファン 53.4 ± 8.2 mm、非マルファン 58.6 ± 8.3 mm で有意差を認めた($p=0.02$)。5 年生存率はマルファン 83%、非マルファン 93% (有意差なし)。3 度以上の大動脈弁逆流(AR)再発を 10 例に認め、5 年 AR 回避率はマルファンで 84%、非マルファンで 77% (有意差なし)。5 年大動脈弁置換回避率はマルファンで 87%、非マルファンで 100% (有意差なし)であった。

10. 投薬と大動脈径拡張速度との関係

当院において大動脈の経時的変化をフォローしえた成人症例は 80 例であった。このうち、21 例は初診時の時点で起部大動脈置換術の適応であった (平均バルサルバ洞径 57.6 ± 14.8 mm, Z score 12.1 ± 7.1)。自己弁温存術が 13 例に施行されている。残り、59 例は無投薬あるいは投薬で経過観察されている。平均観察期間は 34.0 ± 20.2 月であった。バルサルバ洞は初診時には 40.1 ± 3.7 mm (Z score 3.59 ± 1.34) であり、平均 0.053 ± 0.103 mm/月で拡大した。無投薬で経過したのは 21 例あり、残りの 38 例にはフォロー開始時あるいは経過中に β 遮断薬あるいはアンジオテンシン受容体阻害剤 (ARB) あるいは両方の投与が行われた。瘤径拡大のため 8 例に経過中に基部置換術が施行された (7 例が自己弁温存)。フォローアップ期間中に新規に β 遮断薬を開始された 7 例では、内服に伴いバルサルバ洞径の拡大速度が 0.16 mm/月から 0.00 mm/月へ有意に低下した ($P < 0.05$)。新規に ARB が開始された 10 例では投与量が比較的低用量 (losartan 0.40 ± 0.13 mg/kg/day) であったこともあり投与前 0.12 mm/月、投与後 0.15 mm/月と大動脈径進展抑制効果ははっきりしなかった。

初診時に手術適応とされた症例の全身スコアは 5.60 ± 2.52 、経過観察の方針となった症例は 5.22 ± 3.05 ($P=0.6$)と手術群で高い傾向があるものの有意ではなかった。経過中の大動脈拡大進展速度に関しても、進展速度が速い群において全身スコアが高い傾向にあるものの、有意ではなかった。今回の検討では、拡張期血圧が大動脈拡大進展速度と相関しており、マルファン症候群では若年の血圧があまり高くない層においても積極的な降圧治療が望ましいものと考えられた。

D. 考察

日本人に適した診断基準の作成に向けて

これまでの Ghent 基準は測定項目が多く、全てを網羅するには CT、心エコー、骨撮影などの多くの検査と少なくとも循環器内科、眼科、整形外科を受診せねばならなかった。新基準はより簡便でかつ正診率も劣らず、本邦患者に対しても適切な診断基準と考えられた。

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一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、今回の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。約 8 割の症例において遺伝子変異（合計 76 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り、更なる検討を加えている。

社会的意義

マルファン症候群患者は正確な診断が見つからない、多数の病院にかからねばならないなどの困難が多く、我々の開設したマルファン外来には現在、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に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。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。

実用化が期待される診断法・治療法

- 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。ただし、投与のタイミングや用量設定、治療上のターゲットとする指標など引き続き検討が必要である。
- 2) 現在、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ている。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中である。
- 3) 近年、大動脈瘤を含む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。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と推測されている。また最近では歯槽骨そのものに易発症性に関連する性状があるとも考えられている。以上のことより本研究では FBN1 の遺伝子変異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かつ重症であり、歯周病菌陽性率も高率であった。また、Pg および Aa 菌感染の有無は、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。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。
- 4) TGF β がマルファン症候群の病態に関与する可能性は高いが、血中 TGF β 値はマルファン症候群において高値を示すものの、対照群との差が小さく、その診断・評価のためのマーカーとして使用することは困難と考えられた。

5)マルファン症候群において、血管内皮機能指標である FMD は体表面積で補正した上行大動脈径と負の相関を示し($R = -0.39, p = 0.020$)、その関連性は多変量解析を行っても認められた。従ってマルファン症候群においては上行大動脈径の拡大がある症例ほど内皮機能低下が認められることから、血管内皮機能保持を目指した治療がマルファン症候群の血管イベント抑制につながるか否か今後検証が必要と考えられる。

6) 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 30%に達した。早急な対策を講ずるための全国調査を施行中である。

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診療活動を通じて、その診断には遺伝子解析が重要であること、新Ghent基準が本邦患者にも有用であること、早期診断により疾患進展の予防策を講じることの重要性が明らかとなった。本症のような多系統疾患における総合診療体制の必要性を説き、その普及を目指したい。

F . 研究発表

1. 論文発表

Ogawa N, Imai Y, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Circulating transforming growth factor β -1 level in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J* 2013;54:23-6

Ashigaki N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Phys* 2013;304:H740-8

Tanaka T, Ogawa M, Suzuki JI, Sekinishi A, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Inhibition of I kappaB phosphorylation prevents load-induced cardiac dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H1435-H1445

Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen accelerates neointimal formation after arterial injury with enhanced expression of matrix metalloproteinase-2. *J Vasc Res* 2012;49:417-424

Sekinishi A, Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J* 2012;53:324-330

Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2012;221:148-53.

Suzuki JI, Ogawa M, Hishikari K, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Novel effects of macrolide antibiotics on cardiovascular diseases. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:301-7.

Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Hypertens Res*. 2012;35:62-9.

Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Tanaka K, Sahara M, Hirata Y, Nagai R, Sata M. The ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:654-61.

Imai Y, Wang G, Watanabe M, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet* 2012;57: 727-733.

Takeda N, Jain R, Li D, Li L, Lu MM, Epstein JA. Lgr5 identifies progenitor cells capable of taste bud regeneration after injury. *PLoS One*. 2013;8:e66314.

Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, Wang Q, Lu MM, Epstein JA. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science*. 2011;334:1420-4.

Takeda N, Jain R, Leboeuf MR, Padmanabhan A, Wang Q, Li L, Lu MM, Millar SE, Epstein JA. Hopx expression defines a subset of multipotent hair follicle stem cells and a progenitor population primed to give rise to K6+ niche cells. *Development*. 2013;140:1655-64.

Suzuki JI, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart Vessels*. 2013 epub.

Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels*. 2013 epub.

Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with abdominal and thoracic aortic aneurysm who undergo coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2012;221:602-3.

Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, Kohro T, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2012;413:577-81
Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S. Risk Model of Cardiovascular Surgery in 845 Marfan Patients Using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database *Intern Heart J* 2013;54:401-404

藤田大司、今井靖、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン症候群。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012;20,712-715.

今井靖、藤田大司、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン関連病（類縁疾患）。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012;20,716-720.

藤田大司、今井靖、平田恭信：【知っておきたい内科症候群】循環器《先天性疾患》マルファン症候群。内科 2012;109: 1059-1061.

藤田大司、今井靖、平田恭信 マルファン症候群の経過・治療・予後 1.内科治療 最新医学・別冊「新しい診断と治療のABC42」大動脈瘤・大動脈解離 改訂第2版 第4章 管理・治療 pp244-252, 2013

藤田大司、今井靖、平田恭信 循環器遺伝子診療の新展開-遺伝子型から臨床へ- マルファン症候群 心臓2014;46(1):21-26.

2. 学会発表

藤田 大司, 今井 靖, 青木 美穂子, 西村 敬史, 加藤 昌義, 嶋田 正吾, 竹谷 剛, 師田 哲郎, 平田 恭信, 永井 良三：日本人マルファン症候群における大動脈拡大の自然経過および薬物介入効果の検討。第 60 回日本心臓病学会(金沢、2012.9.14-16)

鈴木 淳一, 今井 靖, 磯部 光章, 永井 良三, 平田 恭信：心血管疾患発症進展における遺伝・環境的要因 歯周病と心血管疾患の関連 マルファン症候群患者における観察とマウス大動脈瘤モデルでの検討。(金沢、2012.9.14-16)

清水 信隆, 犬塚 亮, 林 泰佑, 進藤 考洋, 香取 竜生, 青木 美穂子, 藤田 大司, 今井 靖, 平田 恭信 当院マルファン外来における遺伝子解析の現状。第 48 回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)

進藤考洋, 犬塚亮, 林泰佑, 清水信隆, 小野博, 香取竜生, 今井靖, 平田恭信：当院における小児

Marfan 症候群患者に対する ARB 投与の治療成績の検討。第 48 回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)

今井 靖、藤田大司、西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、平田恭信、嶋田正吾、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、犬塚亮、香取竜生、小野貴司、竹下克志、兵頭博信、愛新覚羅維、永原幸、前田恵理子、赤羽正章、後藤順、高本真一：当院のマルファン専門外来における診療体制と日本人患者の臨床像。第 42 回日本心臓血管外科学会(秋田、2012.4.18-20)

藤田大司、今井靖、平田恭信 マルファン症候群合併妊娠における大動脈解離の危険性：東大病院マルファン外来における経験 第 61 回日本心臓病学会(熊本 2013 年 9 月 20-22 日)

Imai Y, Fujita D, Takeda N, Hirata Y. Comprehensive evaluation and multidisciplinary management of Marfan syndrome patients 第 78 回日本循環器学会(東京、2014 年 3 月 21-23 日)

Fujita D, Imai Y, Takeda N, Hirata Y et al. Risk Factors for Acute Aortic Event in Japanese Marfan Patients. Can we predict aortic dissection? 第 78 回日本循環器学会学術集会 2014 年 3 月 21-23 日、東京

兵藤博信 マルファン症候群における妊娠例 日本成人先天性心疾患学会 第 8 回成人先天性心疾患セミナー(東京 2013 年 6 月 15-16 日)

今井靖、藤田大司、兵藤博信、小野貴司 日本遺伝カウンセリング学会 第 4 回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー(テーマ：マルファン症候群)(東京 2012 年 12 月 8~9 日)

G 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 班友

東京大学循環器内科

西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、藤田大司、高橋政夫、清末有宏、鈴木淳一、小室一成

自治医科大学 永井良三

東京大学小児科 犬塚亮

聖路加国際病院産婦人科 兵藤博信

東京厚生年金病院整形外科 小野貴司

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