

クソーム解析により *FLNA* 遺伝子変異が同定された。*FLNA* 遺伝子は異所性灰白質の原因遺伝子として知られており、一部の症例で、上行大動脈拡張、エーラスダンロス症候群様の皮膚関節所見を認めることが知られており、脳 MRI 検査の結果 7 例のうち 5 例において異所性灰白質が確認された。一部の *FLNA* 遺伝子異常に上行大動脈瘤や心臓弁異常の合併を認めることは知られていたが、今回の解析では全例で心臓血管系の異常を認めており、異所性灰白質を認めた場合は、心血管系の精査が必要であると考えられた。

2) 遺伝診療

国立循環器病研究センター結合織病外来に登録されている患者のうち、改訂セント基準によりマルファン症候群と診断された患者は 190 名で、うち 160 名は遺伝子診断により *FBNI* 遺伝子変異を同定されており、さらに 7 例については、*FBNI* 遺伝子変異陽性の家族歴をもとに診断されている。その他、2 名については、水晶体偏位のみで心血管系・骨格系には陽性所見を認めず、Ectopia Lentis 症候群としてフォローされている。

一方、マルファン症候群では、当院受診例では、8 例を除く 182 例(96%)で有意な大動脈基部拡張を認めたが、他院からの紹介例では、大動脈基部拡張を認めないとされた症例が、成人例(16 才以上) 71 例中 11 例(15%)あった。この傾向は特に小児においてさらに顕著であり、当院結合織病外来受診例では、31 例中 28 例(90%)で有意な大動脈基部拡張を認めているのに対し、他院からの紹介例では、拡張を認めたのは 60 例中 40 例(67%)に過ぎない。これは、当院が循環器病専門病院であり、受診患者の傾向にある程度の偏りがあることは否定できないが、紹介患者を例にとっても、大動脈基部拡張の評価が十分になされていない例も少なからずあることは経験しており、循環器科専門医による評価の必要性が痛感された。

一方、*SMAD3* 遺伝子、*TGF β 2* 遺伝子変異を含む広義のロイス・ディーツ症候群と診断された患者は 40 名で、全例で大動脈瘤/解離を認めるが、マルファン症候群と異なり、骨格系所見は顕著でない例、大動脈基部ではなく上行～弓部大動脈に拡張を認める例など、臨床所見は多岐にわたり、診断には遺伝子検査がより有効であった。

また、当院結合織病外来受診のマルファン症候群小児(16 才以下)37 例と、ロイス・ディーツ症候群小児 27 例において、大動脈拡張傾向を比較したところ、小児における大動脈基部径の Z 値(体表面積より算出した平均値からのずれ)は、マルファン症候群で 4.1、ロイス・ディーツ症候群は 8.8 であり、ロイス・ディーツ症候群は小児期より強い拡張傾向を認めることが示された。

3) 患者組織由来細胞の収集

24-25 年度は新たに 31 症例について細胞を保存した。

4) 疾患特異的成長手帳の作成

「マルファン症候群(表 1、2)」「ロイス・ディーツ症候群(表 3、4)」の小児期における疾患特異的成長手帳を作成した。

D. 考察

マルファン症候群は、*FBNI* 遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。また 2004 年、従来マルファン症候群 2 型と呼ばれていた一群の疾患群が、*TGF- β* 受容体遺伝子の機能異常により発症することが示され、2005 年新たにロイス・ディーツ症候群と命名された。さらに、近年、その他の *TGF- β* シグナル伝達系の機能異常により骨格系・心血管系にマルファン症候群類似の所見を呈するものがあることが明らかにされ、広義のロイス・ディーツ症候群とする動きもでてきた。こうした流れの中で、マルファン症候群の診断基準も 2010 年に改訂されている。その中で、診断においても、遺伝子診断に重きをおかれ、新たな診断基準では、大動脈基部拡大と *FBNI* 遺伝子の病的変異の 2 者のみでマルファン症候群と診断されうることとなった。

一方、マルファン症候群の原因遺伝子である *FBNI* 遺伝子は、遺伝子全長 230kb、coding 領域だけでも 8.6 kb、65 エクソンからなる巨大遺伝子であり、遺伝子解析自体容易でないことから、従来、本邦においては、当センターや一部の研究組織以外では診断を目的とした遺伝子解析は積極的にはなされてこなかった、という事情がある。国立循環器病研究センターでは、1998 年より、研究を目的として、2002 年からは診断を目的として、診療の中で遺伝子解析を活用し、患者や家族の診断に役立ててきた。2013 年 12 月末の時点においては、関連するロイス・ディーツ症候群などのマルファン症候群類縁疾患の患者 481 名において遺伝子変異を同定している。病的 *FBNI* 遺伝子変異を有するものは、ほぼ全例で大動脈病変を呈しているが、臨床所見から、3 例は、水晶体偏位のみで骨格系症状や心血管系病変に乏しい Ectopia Lentis 症候群、1 例は、異なる骨格症状を呈する Geleophysic Dysplasia と診断された。

2010 年に開設された国立循環器病研究センター結合織病外来に新規登録されている患者のうち、改訂セント基準によりマルファン症候群と診

断された患者は190名で、うち160名は遺伝子診断により *FBN1* 遺伝子変異を同定されており、さらに7例については、*FBN1* 遺伝子変異陽性の家族歴を考慮したうえで新基準に基づいて診断されている。

マルファン症候群では、当院受診例では、ほとんどの症例で有意な大動脈基部拡張を認めたが、他院からの紹介例では、認めないとされた症例も多かった。また、この傾向は特に小児においてさらに顕著であった。これは、当院が循環器病専門病院であり、受診患者の傾向にある程度の偏りがあることは否定できないが、紹介患者を例にとっても、大動脈基部拡張の評価が十分になされていない例も少なからずあることは経験しており、循環器科専門医による評価の必要性が痛感された。

一方、*SMAD3* 遺伝子、*TGFB2* 遺伝子変異を含む広義のロイス・ディーツ症候群と診断された患者は40名で、全例で大動脈瘤/解離を認めるが、マルファン症候群と異なり、骨格系所見は顕著でない例、大動脈基部ではなく上行～弓部大動脈に拡張を認める例など、臨床所見は多岐にわたった。以上より、遺伝子診断の併用は、より正確な診断に有効であると考えられた。

また、小児例において、大動脈拡張傾向をマルファン症候群とロイス・ディーツ症候群で比較したところ、ロイス・ディーツ症候群は小児期より強い拡張傾向を認めることが示され、ロイス・ディーツ症候群では、小児期より積極的な医療介入の必要性があることが示された。

E. 結論

マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリーの作成を目的として、今年度も昨年度に引き続き、日本全国から依頼された検体を含めて遺伝子解析を進め、遺伝子診断により診断の確定した患者の収集を行うとともに、結合織病外来にてより詳細な患者情報を収集し、さらに将来に向けて、組織検体および患者由来線維芽細胞のストックを行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 the Japanese population. *Hum Mutat.* 33(2): p. 402-410.(2012).
- 2) Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, and Morisaki H, Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. *Cardiol Young.* 22(1): p. 116-119.(2012).
- 3) Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H,

Tanaka H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J, and Ogino H, Surgical experience with aggressive aortic pathologic process in Loeys-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg.* 94(5): p. 1413-1417.(2012).

- 4) Toyama K, Morisaki H, Cheng J, Kawachi H, Shimizu F, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T, Proteinuria in *AMPD2*-deficient mice. *Genes Cells.* 17(1): p. 28-38.(2012).
- 5) Cheng J, Morisaki H, Toyama K, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T, *AMPD3*-deficient mice exhibit increased erythrocyte ATP levels but anemia not improved due to PK deficiency. *Genes Cells.* 17(11): p. 913-922.(2012).
- 6) 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 他編, 中外医学社. p. 240-246. (2012)
- 7) 森崎裕子, 平田恭信, 森崎隆幸, 第4回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー マルファン症候群. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 33(4): p. 209-212.(2012).
- 8) 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 - 「結合織病外来」・臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーの役割-. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 33(1): p. 77-81.(2012).
- 9) 森崎裕子, エーラス・ダンロス症候群. 臨床雑誌内科. 109(6): p. 1049-1051.(2012).
- 10) 森崎裕子, 「ロイス・ディーツ症候群」先天代謝異常症候群, 遠藤文夫編 日本臨床社 p. 731-735. (2012)
- 11) 森崎裕子, 森崎隆幸, 特発性/遺伝性肺動脈性高血圧症の遺伝子解析. *Cardiac Practice.* 24(1): p. 31-36.(2013).
- 12) Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, and Morisaki T, Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous *SLC2A10* mutations. *Am J Med Genet A.* 12(10): p. 35776.(2013).
- 13) JCS Joint Working Group, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011). *Circ J.* 77(3): p. 789-828.(2013).
- 14) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* (in press)
- 15) Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K: Prevalence of dural ectasia in loeys-dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One* 8:e75264, 2013.
- 16) Hayashi S, Utani A, Iwanaga A, Yagi Y, Morisaki H, Morisaki T, Hamasaki Y, Hatamochi A: Co-existence of mutations in the *FBN1* gene and the *ABCC6* gene in a

patient with Marfan syndrome associated with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol Sci* 72:325-327, 2013.

- 17) Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, Cai N, Vaux V, McCloskey D, Naviaux RK, Van Vleet J, Fenstermaker AG, Silhavy JL, Scheliga JS, Toyama K, Morisaki H, Sonmez FM, Celep F, Oraby A, Zaki MS, Al-Baradie R, Fageih EA, Saleh MAM, Spencer E, Rosti RO, Scott E, Nickerson E, Gabriel S, Morisaki T, Holmes EW, Gleeson JG: AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder. *Cell* 154:505-517, 2013.
- 18) Li P, Ogino K, Hoshikawa Y, Morisaki H, Toyama K, Morisaki T, Morikawa K, Ninomiya H, Yoshida A, Hashimoto K, Shirayoshi Y, Hisatome I: AMP deaminase 3 plays a critical role in remote reperfusion lung injury. *Biochem Biophys Res Commun* 434:131-136, 2013.
- 19) Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T: Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *J Perinatol* 33:484-485, 2013.
- 20) Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T: Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous *SLC2A10* mutations. *Am J Med Genet A* 161:856-859, 2013.
- 21) 森崎裕子:「大動脈瘤と遺伝子。」 *Heart View* 17, 60-65 (2013).
- 22) 森崎裕子、森崎隆幸:「遺伝性大動脈疾患の診断」大動脈外科の要点と盲点 (高本眞一編) p.53-58 (文光堂, 2013).

2. 学会発表

- 1) 森崎裕子. 遺伝性結合織病と大血管病変. in 第42回日本心臓血管外科学会. (秋田) 2012.4.18.

- 2) 森崎裕子. SMAD3 遺伝子変異を認めた若年性・家族性胸部大動脈瘤・解離患者の臨床的特徴. in 第57回日本人類遺伝学会 (東京) 2012.12.26.
- 3) Morisaki H, Yamanaka I, Yoshida A, Sultana R, Tanaka H, Iba Y, Sasaki H, Matsuda H, Minatoya K, Kosho T, Okamoto N, Kawame A, and Morisaki T. High incidence of SMAD3 mutations in thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD) patients. in 62nd Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (San Francisco, USA):2012.11.6-12.
- 4) 森崎裕子. Marfan 症候群と類縁疾患の原因遺伝子による臨床所見の比較検討. in 第49回日本小児循環器学会. (東京) 2013.7.11.
- 5) 森崎隆幸、森崎裕子. フィラミン異常症による大動脈瘤・解離. in 第59回日本人類遺伝学会 (仙台) 2013.11.20.
- 6) 森崎裕子. 「遺伝性稀少難病に対する国立循環器病研究センターの取り組み」 in 第1回難病医療ネットワーク学会 (大阪) シンポジウム 2013.11.9
- 7) Morisaki H, Yamanaka I, Yoshida A, Sultana R, Minatoya K, Shiraishi I, Ichikawa H, Kosho T, Sonoda H and Morisaki T. FLNA mutations found in patients with thoracic aortic aneurysm/dissections. in 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (Boston, USA):2013.10.22-25.

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

表1：マルファン症候群 年齢別 診療の手引き（0-3歳）

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、胸郭変形、ヘルニア <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容（親が患者の例が多いこと注意必要）	<input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	新生児期の症状が重篤な場合がある
3か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：頸椎不安定、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、関節弛緩 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> （必要に応じて）遺伝学的検査※	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	診断確定すれば他の家族の検索を行う
12か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：肺拡張不全、頸椎不安定 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科	
18か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、扁平足 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
2歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
3歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

表2：マルファン症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 ↓ 6歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、漏斗胸、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談 	
7歳 ↓ 9歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
10歳 ↓ 12歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
中学生	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 (MRI) <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄 MRI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
高校生	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
成人	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 尿検査 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> ボディイメージ、活動指導 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 (毎年) <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 (毎年) <input type="checkbox"/> 腎・肺の異常 <input type="checkbox"/> 骨格：関節症、側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄 MRI <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 理学療法／トレーナー <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携 	<p>女性では妊娠中に大動脈解離のリスクがある</p> <p>眼科、循環器科は毎年検診</p>

表3：ロイス・ディーツ症候群 年齢別 診療の手引き (0-3歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 頭蓋：頭蓋縫合早期癒合症 <input type="checkbox"/> 口蓋裂・二分口蓋垂 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／腹部超音波検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、胸郭変形、ヘルニア、関節拘縮、側弯 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	新生児期の症状が重篤な場合がある
3か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：頸椎不安定、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、関節拘縮、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査*	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
12か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭変形、頸椎不安定、側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科	
18か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 頭蓋縫合早期癒合に注意 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
2歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視・斜視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 頭蓋縫合早期癒合に注意 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
3歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動遅滞／療育 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力（近視）の評価、レンズ <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査／血圧 <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

表4：ロイス・ディーツ症候群 年齢別 診療の手引き（4-18歳）

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 ↓ 6歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限、降圧剤、心エコー <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談 	<p>身辺自立の達成を目指す。</p>
7歳 ↓ 9歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限、降圧剤、心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
10歳 ↓ 12歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
中学生	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄MRI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談 	
高校生	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談 	
成人	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 尿検査： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜剥離 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤（毎年） <input type="checkbox"/> 腎・肺の異常 <input type="checkbox"/> 骨格：関節症、側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄MRI <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 理学療法／トレーナー <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携 	<p>女性では妊娠中に大動脈解離・子宮破裂のリスクがある。循環器科は毎年検診</p>

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

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2005年に開設し、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、扁平足、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*FBNI*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少なくとも未成年において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

自治医科大学循環器内科学部門
准教授 今井靖
東京通信病院 病院長 平田恭信

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(*FBNI*)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。我々は直接シークエンス法・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*FBNI*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血液マーカー、および生理検査指標を探索する（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。
および全国におけるマルファン症候群の妊娠・出産例について調査を行う。

(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。これは欧米人では典型的な身体的特徴を呈する症例が多いとされており、表現型には民族差が存在することを念頭に置く必要があると考えられた。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 (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 Loeys-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、①水晶体亜脱臼、②バルサルバ洞の拡大あるいは上行大動脈解離、③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 基準と改訂 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 基準(2010 年)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 12 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。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。遺伝子変異毎に臨床表現型の相違について検証したところ、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、②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、③バルサルバ洞拡大は 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。これらの症例に関しては、TGFBRII/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文献報告がなされていたが、我々の経験した症例は大動脈解離に限定されている家系であり貴重な症例と考えられた。

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、健常人では 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く、マルファン症候群の病態生理における TGF β の関与を否定しないものの、バイオマーカーとして使うことは難しいものと考えられた。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 0 はなし、4 は最重症を指す) 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% ($37/845$) 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

①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。

②社会的意義

マルファン症候群患者は正確な診断がつかない、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。

③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と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

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 1) 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)

- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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, 高本眞一: 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)
- 6) 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)
- 7) 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 (東京、2014 年 3 月 21-23 日)
- 8) 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)
- 9) 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
- 10) 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)
- 11) 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

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、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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

染色体脆弱症候群に関する研究

分担研究者 松浦伸也

広島大学 教授

研究要旨

染色体脆弱症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見・早期治療による医療の質の向上を目的として、染色体脆弱症候群の代表的疾患の一つである PCS (MVA) 症候群の症例を収集して、診断基準と診療ガイドラインを策定した。また、収集した患者細胞を用いて、疾患の病因と病態について検討した。

A. 研究目的

本研究は、染色体脆弱症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見、早期治療による医療の質の向上を目的としている。また、疾患発症のメカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。本年度は、PCS (MVA) 症候群について検討した。

B. 研究方法

- 1) PCS (MVA) 症候群の症例を収集して、臨床症状と合併症知見を蓄積した。この結果に基づいて診断基準と診療ガイドラインを作成した。
- 2) PCS (MVA) 症候群の患者細胞を用いて病因および病態の解明を試みた。

C. 研究結果

1) PCS (MVA) 症候群は、海外の 25 例と国内の 15 例が知られている。これまでに国内のほぼ全ての症例を収集して、臨床症状と合併症を検討した。患児は出生前から発育遅滞 (81%) を示し、重度の小頭症 (88%) を呈していた。小脳虫部の低形成を伴う Dandy-Walker 奇形を示し (75%)、生後数ヶ月から難治性けいれんを発症していた (88%)。両眼の白内障 (100%)・小眼球症・口蓋裂・男児の外性器異常・肥満をときに認めた。ウィルムス腫瘍 (80%) または横紋筋肉腫 (40%) を発症していた。ウィルムス腫瘍は両側性が多く、腎嚢胞を伴うことが多かった。原因タンパク質は、紡錘体形成チェックポイントの主要因子である BUBR1 であるが、最近私たちは BUBR1 が細胞表面に存在する一次繊毛の形成にも必須であることを報告した (Miyamoto et al. *Hum Mol Genet* 2011)。これらの結果から、本疾患で見られる Dandy-Walker 奇形や腎嚢胞・肥満は、繊毛病の症状であることが明らかとなった。

染色体核型は基本的に正常だがすべての染色体で姉妹染色分体が分離した染色分体早期解離 (PCS) を 49~87% の頻度で観察した。また、末梢血リンパ球の染色体数を計測すると、10% 以上の細胞で染色体数の異常が見られた。

以上の結果から、PCS (MVA) 症候群の診断基準を以下のとおり提案する。

下記の臨床症状を持ち、特徴的な染色体所見を示した場合、PCS(MVA)症候群と診断する。

【臨床症状】

主症状

- ① 出生前から始まる低身長と低体重
- ② 小頭症、両眼の白内障
- ③ Dandy-Walker 奇形、生後数ヶ月から始まる難治性けいれん
- ④ ウィルムス腫瘍または横紋筋肉腫の合併

副症状

- ① 小眼球症
- ② 口蓋裂
- ③ 外性器異常
- ④ 肥満

【染色体所見】

染色分体早期解離 (PCS) 陽性細胞を 49~87%、かつ多彩異数性モザイク (MVA) 陽性細胞を 10% 以上認める。

【遺伝子所見】

紡錘体形成チェックポイント遺伝子 *BUB1B* のコード領域または遺伝子間領域に変異を認める。

次に、PCS (MVA) 症候群患児の両親と主治医から、患児の日常生活および診療における問題点について聞き取りを行って、診療ガイドラインの作成を試みた。以下に、新生児期から学童期までの健康管理ガイドライン (案) を示す。

早老症 PCS (MVA) 症候群
 新生児期 乳児期 健康管理ガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	症状から本疾患が疑われた場合、染色体検査と悪性腫瘍の精査を実施する。	総合診察・身体計測・遺伝カウンセリングなど
発達・神経	運動発達評価、脳神経検査、けいれんの精査と加療、家族支援	精神運動発達評価、脳神経検査、けいれんの精査と加療、家族支援
心臓・循環器	心エコー・心電図・胸部レントゲン	定期検査
消化器	経口栄養管理・嚥下障害の評価管理	経口栄養管理・嚥下障害の評価管理
耳鼻咽喉科	聴力検査	定期検査
眼科	白内障・小眼球の精査	白内障の精査・治療、視力検査、視能訓練、定期的眼科検診
泌尿器・内分泌	腹部 CT 検査による悪性腫瘍の精査、外性器の精査	悪性腫瘍の精査・治療、成長評価、骨年齢検査
歯科・口腔	口唇口蓋裂の検査、哺乳力評価	口唇裂修復術

幼児期 学童期 健康管理ガイドライン

	幼児期	学童期以降
総合的	総合診察、身体発育評価、療育機関との連携・遺伝カウンセリング	総合診察、身体発育評価、学校との連携、学習面のサポート
発達・神経	修学相談、精神運動発達評価、けいれんの加療	修学相談、精神運動発達評価、けいれんの加療
心臓・循環器	定期検査	定期検査
消化器	嚥下障害の評価管理	嚥下障害の評価管理
耳鼻咽喉科	定期検査	定期検査
眼科	視能訓練、定期的眼科検診	視能訓練、定期的眼科検診
泌尿器・内分泌	悪性腫瘍の精査・治療、成長評価、骨年齢検査	悪性腫瘍の発悪性腫瘍の精査、成長評価、骨年齢検査
歯科・口腔	定期的歯科健診、齲歯予防	定期的歯科健診、齲歯予防

2) PCS (MVA) 症候群は、紡錘体形成チェックポイント遺伝子 *BUB1B* の変異により、*BUBR1* タンパク質の量が正常の 50%以下になることにより発症する (Matsuura et al. *AJMG* 2006)。これま

での研究から、国内症例はすべて、*BUB1B* のヌルタイプの変異と、コード領域に変異はないが発現低下したアレルの複合ヘテロ接合体であることが判明している。本研究では、この「コード領域に変異が見られない *BUB1B* 遺伝子」について次世代シーケンサーを用いて詳細に解析した。その結果、原因変異の有力候補として新規の一塩基置換を遺伝子間領域に同定した。この一塩基置換が原因変異であるか否かの判定には、これをヒト正常細胞に導入して、*BUBR1* タンパク質の量が低下するかどうか調べることが有効である。そこで、人工ヌクレアーゼを作成して (文献 1, 3, 4)、これを利用して、一塩基置換をヒト正常細胞に導入した。得られた細胞は、PCS (MVA) 症候群患者細胞と同様に、*BUBR1* タンパク質の量が低下して、PCS 頻度が高くなった。さらに、この一塩基置換を両アレル性に持つ PCS (MVA) 症候群患者 1 例を経験した。以上の結果から、この一塩基置換が、PCS (MVA) 症候群の原因変異であることを証明した (文献 5)。

この PCS (MVA) 症候群患者 (健常な両親から出生した第 2 子。第 1 子は健康な女兒。) は、生後 2 ヶ月に膀胱の横紋筋肉腫を発症し、染色体検査で PCS 細胞が 67%に見られた。*BUB1B* 遺伝子解析の結果、コード領域に変異はないが、*BUBR1* タンパク質の量が低下する 6G3 ハプロタイプのホモ接合体であることが判明した。両親が次子 (第 3 子) を希望したため、出生前診断を行った。羊水染色体検査で PCS 細胞は検出されず、ハプロタイプ分析で 6G3 ハプロタイプのヘテロ接合体であった。以上の結果から PCS (MVA) 症候群の保因者と診断した。診断後、妊娠を継続して在胎 40 週 5 日で健常男児を出生した。その後、患児 (第 2 子) が遺伝子間領域の一塩基置換のホモ接合体であり、第 1 子と第 3 子がヘテロ接合体であることを確認した (文献 5)。

D. 考察

PCS (MVA) 症候群の症例を収集して臨床症状を検討し、本疾患の診断基準と診療ガイドラインを策定した。未だ症例数が少なく、今後さらなる改定が必要と思われるが、まずはベッドサイドで利用できる診断基準と診療ガイドラインが作成できた。

原因遺伝子 *BUB1B* は厳密な発現制御を受けている。本研究で、患者の *BUB1B* 遺伝子の上流 44kb に原因変異 (一塩基置換) を同定した。これにより本疾患患者 (日本人症例) の遺伝子診断が初めて可能となった。本研究は、遺伝子間領域の異常とヒト遺伝病の因果関係を初めて証明した例として、*PNAS* 誌に Commentary 解説論文が紹介され、注目を集めた (Urnov FD. Human genome editing as a tool to establish causality. *PNAS* 111, 1233-1234, 2014)。

今後さらに、この原因変異による発症メカニズムを解明して、最終的に *BUB1B* の転写を正常化させる薬剤を開発したい。こうした薬剤が得られれば、PCS (MVA) 症候群患児で見られる難治性

てんかんや精神発達遅滞の治療薬に利用できると期待される。

E. 結論

- 1) PCS (MVA) 症候群の診断基準と診療ガイドラインを策定した。
- 2) *BUB1B* 遺伝子近傍の遺伝子間領域に、PCS (MVA) 症候群の原因変異を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakuma T., *et al.* Efficient TALEN construction and evaluation methods for human cell and animal applications. *Genes Cells* Epub ahead of print (2013)
- 2) Kobayashi J., *et al.* Nucleolin participates in DNA double-strand break-induced damage response through MDC1-dependent pathway. *PLoS One* 2012; 7(11); e49245
- 3) Ochiai H., *et al.* Zinc-finger nuclease-mediated targeted insertion of reporter genes for quantitative imaging of gene expression in sea urchin embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 109; 10915-10920, 2012
- 4) 落合 博 他 TALE nuclease (TALEN)を用いた培養細胞におけるゲノム編集 *実験医学* 31, 95-100, 2013
- 5) Ochiai H., *et al.* TALEN-mediated single-base-pair editing identification of an intergenic mutation upstream of *BUB1B* as causative of PCS (MVA) syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* Epub ahead of print (2013)
- 6) Sakuma T., *et al.* Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules enhances TALEN activity. *Sci Rep* Epub ahead of print (2013)
- 7) Miyamoto R., *et al.* Exome sequencing reveals a novel MRE11 mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. *J Neurol Sci* Epub ahead of print (2013)

2. 学会発表

- 1) 落合 博 他 人工ヌクレアーゼを利用した遺伝子間領域に存在する一塩基変異導入によるヒト疾患モデル細胞の樹立 第35回日本分子生物学会年会 (福岡) 2012年12月
- 2) 宮本達雄 他 紡錘体形成チェックポイント欠損症における分裂期キナーゼPLK1による一次繊毛抑制機構 第35回日本分子生物学会年会 (福岡) 2012年12月

- 3) 小林純也 他 ATMキナーゼの活性制御におけるMRE11/RAD50/NBS1複合体の役割 第35回日本分子生物学会年会 (福岡) 2012年12月
- 4) 落合 博 他 人工ヌクレアーゼTALENを利用したDSB導入とその応用 第55回日本放射線影響学会 (仙台) 2012年9月
- 5) 宮本達雄 他 分裂期キネシンを標的とした単極性紡錘体形成の誘導法の探索 第55回日本放射線影響学会 (仙台) 2012年9月
- 6) 小林純也 他 低線量率放射線細胞応答におけるヒストン修飾の役割 第55回日本放射線影響学会 (仙台) 2012年9月
- 7) 宮本達雄 他 分裂期キネシンKIF2Aを介した細胞増殖に共役した繊毛退縮機構 第35回日本分子生物学会年会 (神戸) 2013年12月
- 8) 宮本達雄 他 人工ヌクレアーゼを用いたヒト培養細胞での一塩基編集:放射線感受性SNPの評価系構築への試み 第56回日本放射線影響学会 (青森) 2013年10月
- 9) 小林純也 他 酸化ストレスによるATMキナーゼの活性制御 第56回日本放射線影響学会 (青森) 2013年10月
- 10) 松浦伸也 他 人工ヌクレアーゼによる一塩基編集法を利用したPCS (MVA)症候群の遺伝子間領域変異の同定 第58回日本人類遺伝学会 (仙台) 2013年11月
- 11) Ochiai H, *et al.* Identification of an extragenic mutation of *BUB1B* gene for PCS (MVA) syndrome and functional analysis using TAL effector nucleases. 63rd annual meeting of American Society of Human Genetics, Boston, Oct 2013

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

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

「疾患特異的成長手帳」作成に関する研究

研究分担者 小崎 里華
国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科 医長

研究要旨

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。本研究班では医師・患者家族に対して、年齢に応じた手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

A. 研究目的

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。一部の疾患については海外では医療者向け情報が存在するが、内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難である。患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

B. 研究方法

疾患特異的成長手帳の作成にむけて、成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別チェックリスト「疾患特異的成長手帳」を作成した。主に遺伝子診断などで確定した診断の確実な患者群の情報を勘案して作成した。16疾患について作成した疾患特異的成長手帳は別添の通りである。

意見の集積に際しては、デルファイ法に準じた考え方を適用した。すなわち、当該先天異常症候群を診療する機会の多い臨床医（小崎健・岡本・水野・黒澤・緒方・齋藤・古庄・小崎里ら）と当該疾患の研究者（松原・吉浦・松浦・副島・森崎・平田ら）がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合う作業により多くの専門家の意見を収斂させた。特に、患者のアウトカムの改善に有用か（科学的根拠、理解可能性、行動可能性、患者にとって意味があるか）、指標の実施（実現可能性）の観点から評価した。

比較的頻度が低い合併症であっても、予後に対する影響が大きいものや治療可能な合併症は疾患特異的成長手帳に言及することが望ましいと考えた。

先天異常症候群は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科による長期な対応が必要である。そこで、小児内科のみならず、外科系診療科との連携を視野に入れた記載を行った。

疾患特異的成長手帳には、「必要に応じて遺伝子診断を実施」と記載したが、先天異常の遺伝子診断を継続的に提供しうる仕組みはわが国には存在せず、公的研究費補助金に依存している状況である。特に疾患原因遺伝子が同定された後は、疾患原因遺伝子の同定を目的とする研究費での研究プロジェクトの遂行が困難となっている。本研究では副島らが、課金により外部医療機関等からの検査を実施しうる仕組みを起案し、運営を開始した。

C. 研究結果

疾患特異的成長手帳によるフォローアップ指針の明文化を達成した。すなわち、先天異常症候群領域の16疾患における疾患毎・年齢ごとにチェックすべき点について疾患特異的成長手帳の作成を行った(資料2)。

かかりつけ医師や家族がチェックポイントをチェックし、さらに各科の担当医が追記することを前提としている。15種の先天異常症候群の標準的な医療の進め方をプライマリケア医師・患者家族の視点から時系列に沿って明示した。年齢別の管理指針や合併症の予見のためのスクリーニング検査のあり方や早期治療を示す内容となっており、患者家族への一貫した情報の提供や非専門家の主治医への標準的な治療方針を提示することが可能となった。

健康管理については内科的な問題だけでなく、心理発達や視聴覚、整形外科、歯科口腔まで、様々な視点から記載を行った。基盤研のホームページ上で印刷可能な電子媒体として公開した(http://raredis.nibio.go.jp/malformation/management_guidelines)。

D. 考察

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者のQOL向上に寄与する。本研究で策定した疾患特異的成長手帳は、合併症の予防・早期診断という観点から医療の標準化と稀少疾患の診療の施設間・主治医間格差の解消を促すと期待される。

疾患特異的成長手帳は、患者が幼少期においては、プロスペクティブに、今後起こりうる問題に対処するための指針となる。

一方で、患者が成人に達した際には、レトロスペクティブにこれまで受けてきた各診療科での治療の記録となりうる。先天異常症候群の多くは多数の診療科における定期的な受診を要するが、年齢の上昇とともに、フォローアップの間隔は長くなり、一時的には受診が不要となることもある。この場合、カルテの保存年限の問題で、診療の記録が失われ、成人に達したあと、小児期の治療内容が不詳となる事態が発生する。多数の診療科にわたる診療記録の要点が長期にわたり記録される疾患特異的成長手帳は、先天異常症候群の受診記録の要約として機能すると期待される。

本研究で扱う先天異常症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても検討されており、疾患特異的成長手帳は上記の小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献するものと期待される。疾患特異的成長手帳の作成・運用はトランジション問題の解決を有する他の難治性疾患の診療にも応用可能である。

先天異常症候群のような稀少疾患では患者家族のみならず、患者に関わる児童福祉、学校教

育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。

今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなった。今後の研究班の班構成の際に勘案すべき事項と考えられた。

一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で16疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子であり、国際的・社会的意義は重要であると考えられる。今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、今後は、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆく予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じて継続的にアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

E. 結論

本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で16疾患を対象に「疾患特異的成長手帳」を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNA1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A*. (Epub ahead of print) Jan.2014
2. Takeuchi T, Hayashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A*. 164(2):456-60. Feb., 2014
3. Takeuchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet A*. 164(2):392-6. Feb. 2014
4. Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kuroswa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A*. 164A(1):264-6. Jan. 2014
5. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M. Mutations in SERPINC1, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis. *Am J Hum Genet*. 7;93(5):945-56 Nov. 2013
6. Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A*. 161(12):3057-62. Dec. 2013
7. Takenouchi T, Saito H, Oishi N, Fukushima H, Kosaki R, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A*. 161A(7):1803-5. Jul. 2013
8. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *Am J Hum Genet*. 6;92(6):927-34. Jul. 2013
9. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet*. 56(1):50-3. 2013
10. Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 158(A)(10):2621-3. 2012
11. Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A*. 158(A)(10):2537-41. 2012
12. Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T. Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet A*. 158(7):1724-28. 2012
13. Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 52(2):82-6. 2012
14. Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol*. 42(7):842-52. 2012
15. Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A*. 158A(5):1219-20. 2012
16. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A*. 158A(3):514-8. 2012

17. Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet.* 57(3):191-6.2012
 18. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant.* 16(3):230-4.2012
 19. 小崎里華: 遺伝の基礎知識・考え方 月刊母子保健12月号 2013
 20. 小崎里華: 遺伝性内分泌疾患に関する遺伝カウンセリング 内分泌・糖尿病・代謝内科 vol.37 No.4 2013
 21. 小崎里華: 先天異常の分類 小児科臨床66巻増刊号 2013
2. 学会発表
1. Narumi Y, Nishina S, Tokimoto M, Aoki Y, Kosaki R, Kosho T, Murata T, Takada F, Fukushima Y. Missense mutation of *MAF* in a Japanese pedigree with congenital cataract. *American Society of Human Genetics*, 2013
 2. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic *CTNNB1* mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline *GPC3* mutation. *American Society of Human Genetics*, 2013
 3. Kosaki R, Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Sever congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of *FBN1* causing a recognizable phenotype. *European Society of Human Genetics*, 2013 6.9
 4. Shimizu A, Torii C, Suzuki N, Mutai J, Kudoh H, Kosaki R, Mmatsunaga T, Kosaki K. Rapid and efficient mutation in the hundreds of target genes by bench-top next generation sequencer with custom target capture method. *American Society of Human Genetics*, 2012
 5. 鳴海洋子 仁科幸子 時光元温 青木洋子 小崎里華 涌井敬子 村田敏規 高田史男 古庄知己 福嶋義光: 先天性白内障家系におけるMAF遺伝子変異の同定 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
 6. 佐々木愛子 藤田秀樹 和田誠司 小崎里華 堀川玲子 左合治彦: 高齢妊娠を契機に羊水検査を行いX/XY 混合性性腺異形成と診断された3例の臨床経過 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
 7. 藤田秀樹 小崎里華: FGFR2 変異を確認したBeare-Stevenson 症候群の一例 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
 8. 小崎健次郎 小崎里華: 先天異常症候群診断パネルの臨床応用 第3回 NGS現場の会 2013.9.4
 9. 藤田秀樹 小崎里華: 20q端部欠失を認めたVATER連合に類似す多発奇形症例第53回 日本先天異常学会 2013.7.22
 10. 佐々木愛子 藤田秀樹 和田誠司 住江正大 杉林里佳 上出泰山 岡田朋美 太崎友紀子 藤村千鶴子 李紅蓮 小崎里華 左合治彦: 日本における出生前診断の現況 第37回 日本遺伝カウンセリング学会 2013 6.21
 11. 竹澤祐介 余谷暢之 石黒精 紙谷万里子 益田博司 師田信人 小崎里華 宮寄治 西村玄 阪井裕一: 当センターで経験した点状軟骨異形成症の環軸亜脱臼に関する臨床的経過の検討 第116回 日本小児学会学術集会 2013.4.20
 12. 高木優樹 藤田秀樹 小崎里華 内木康博 鳴海覚志 三宅紀子 鶴崎美徳 才津浩智 中島光子 松本直通 西村玄 長谷川奉延: SERPINH1遺伝子変異による骨形成不全症の本邦初発例 第36回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17
 13. 藤田秀樹 小崎里華: 染色体G分染法で48,XYYYと49,XYYYYのモザイクを認めた一例 第36回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17.
 14. 岡田朋美 大柴葉子 佐々木愛子 谷口公介 杉林里佳 住江正大 和田誠司 柿島裕樹 小須賀基通 小崎里華 小澤伸晃 左合治彦: 羊水検査においてFISH法(AneuVysion)とG-band法で異なった核型結果が得られた2症例 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
 15. 藤田秀樹 小崎里華: 当院で経験した未診断の発達遅滞・先天性多発奇形症例のアレイCGH解析(続報) 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
 16. 和田友香 花井彩江 佐々木愛子 藤田秀樹 小崎里華: 近四倍体と18トリソミーのモザイクの1女児例 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
 17. 鳥居千春 丸岡亮 清水厚志 小崎里華 小崎健次郎: 次世代シーケンサーを用いた先天奇形症候群の網羅的診断 第52回 日本先天異常学会 2012. 7.6
 18. 藤田秀樹 小崎里華: アレイCGHで1q24-q25領域に欠失を認めた精神運動発達遅滞児についての検討 第52回 日本先天異常学会 2012. 7. 6