

A. 研究目的

マルファン症候群は稀少難病である若年発症の大動脈疾患の中で最も高頻度に認める疾患であり、病因遺伝子は24年前に同定されているが、なお、その治療効果の情報は不十分で、遺伝型・表現型関係も明確でないために、現在の診療は不完全なガイドラインによらざるを得ない。本分担研究は、本邦でのマルファン症候群適切な診断、適切な診療ガイドライン改訂を行って今後の新しい治療法開発につなげることを目的とする。

B. 研究方法

上記の研究目的を達成するために、基幹医療機関にて疾患レジストリシステムをもちいて以下の項目の登録と集積を行う。

1) マルファン症候群についての疾患情報の収集と集積

マルファン症候群あるいは類縁疾患が疑われた患者について、臨床的所見、家族歴、さらに次項で示す遺伝子検査を含めた総合的な診断システムのもとに確定診断を行い、フォローアップを行うとともに、初診前情報から初診時情報、初診後の経過情報について情報登録を行い、最終的に、必要な診療ガイドライン改訂などに向けた有用なデータを抽出する。

2) 遺伝子解析情報の収集蓄積

マルファン症候群の確定診断はしばしば臨床所見、検査所見のみでは十分に行えず、遺伝子解析結果が必要な場合が少なくない。

今回の研究では、当該患者について可能な限り遺伝子解析を行い、上記の疾患レジストリシステムに解析結果も登録集積して検討する。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する遺伝子解析については、既に国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得ており、対応する医療機関でも倫理審査を受け、施設および国などの指針を遵守し、書面によりインフォームドコンセントを受けて研究を実施する。疾患

レジストリシステムの運用についても、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得たのちに、各医療機関でも倫理承認を受け、倫理面への配慮を十分に行って実施している。

C. 研究結果

1) マルファン症候群の特徴

これまでに、基幹医療機関にて診断され管理されているマルファン症候群患者は616例である。現在、改訂ゲント基準により、家族歴あるいは遺伝子変異情報、大動脈基部病変を主とする大動脈病変、水晶体偏位（眼症状）のそれぞれの有無に従って診断される。しかしながら、この基準の日本人での妥当性の検討は不十分であり、今回のレジストリにより多くの症例の情報が蓄積されることで、診断および診療ガイドラインの変更が必要になることも考えられ、とくに身体所見の取扱についての情報が得られることが期待される。これまでに類縁疾患を含めて323名のレジストリ登録が行われており、管理患者すべての登録がなされれば、診療方針の妥当性についての有用な情報が得られることが期待される。

2) マルファン症候群の遺伝子解析

改訂ゲント基準で重視されるFBN1遺伝子変異の情報は、現時点で診断616例中462例でFBN1遺伝子変異が同定されている。遺伝型（変異種別・変異位置）・表現型関係はこれまではっきりとしていないが、日本人患者での関係の有無については、症例登録が進めば、意味のある結果を得ることが期待される。

D. 考察

マルファン症候群はときにロイス・ディーツ症候群など類縁疾患との鑑別は容易でないが、今回、基幹医療機関で診療管理されている616例についてレジストリによる情報登録（遺伝型情報を含む）が進捗しており、診療ガイドライン改訂や、診療サポートが必要な疾患重症度分類案につい

での提言につながる情報が得られている。
(参考資料参照)

E. 結論

疾患レジストリによるマルファン症候群および類縁疾患の登録集積と情報の解析は、診療ガイドライン改訂や診療サポートが必要な疾患重症度分類案作成につながることを期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu H, Mori A, Yoshitake A, Yamada T, Morisaki H, Okano H, Yozu R: Thoracic and thoracoabdominal aortic repair under regional spinal cord hypothermia Eur J Cardiothorac Surg 46: 40-43, 2014.
- 2) 森崎裕子; 循環器領域の遺伝カウンセリング. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 35(3): p. 73-76.(2014).

2. 学会発表

- 1) 森崎裕子. 循環器領域の遺伝カウンセリング 第38回日本遺伝カウンセリング学会総会 教育講演. (大阪) 2014.6.24.
- 2) Morisaki H, Morisaki T: TGFB3 pathogenic mutations cause MFS/LDS phenotypes and aortic aneurysms in 3 Japanese families . 9th International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders. (Paris, France) 2014.9.26.
- 3) Morisaki T, Morisaki H: Genetic analysis of Japanese young-onset or familial thoracic aortic aneurysm and/or dissection. 9th International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders. (Paris, France) 2014.9.26.

- 4) Morisaki H, Yoshida A, Yamanaka I, Sultana R, Oda T, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Morisaki T: TGFB3 pathogenic mutations cause MFS/LDS phenotypes and aortic aneurysms in 3 Japanese families . 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (San Diego, USA) 2014.10.18-22
- 5) Morisaki H: TGF- β signaling and aortic /pulmonary arterial diseases. 第59回日本人類遺伝学会. (東京) 2014.11.22

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

山中 到	国立循環器病研究センター
佐々木啓明	国立循環器病研究センター
田中 裕史	国立循環器病研究センター
尾田 達哉	国立循環器病研究センター
糸永 竜也	国立循環器病研究センター
清家 愛幹	国立循環器病研究センター
吉田 晶子	国立循環器病研究センター
伊田 和史	国立循環器病研究センター

疾患概要

【疾患名】	マルファン症候群
【患者数】	人口5,000人に一人、本邦に約20,000人の患者と考えられている。
【概要】	大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織の機能変化による遺伝性疾患。結果として、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格の変化、水晶体亜脱臼(偏位)、自然気胸などをきたす。
【原因の解明】	常染色体優性遺伝による遺伝性疾患であり、約75%は親からの遺伝、約25%は出生時の突然変異で起こる。原因遺伝子はFBN1遺伝子である。細胞外基質の構成物質であるフィブリリン1の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、トランスフォーミング増殖因子- β (TGF β)という生理活性物質の過剰な活性化がその病態に関与していると指摘されている。
【主な症状】	心血管系、骨格、眼の症状などがあるが、すべての症状が揃うとはかぎらない。骨格病変としては高身長、長い手足と指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。また、水晶体亜脱臼(偏位)により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。心血管系では、自覚症状が無くても大動脈基部拡張、大動脈瘤を生じ、大動脈解離を生じて突然の胸背部痛をきたしたり、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈することもある。大動脈解離を生ずると突然死や末梢臓器循環不全をきたすことがある。
【主な合併症】	大動脈起始部瘤では、破裂、大動脈弁閉鎖不全や心不全を呈することがある。大動脈解離では、脳循環障害、腎不全、腸管虚血などの末梢臓器の循環不全を合併することがある。心臓弁膜機能障害がある場合は細菌性心内膜炎の危険性が高い。胸郭変形による呼吸困難。腰痛、関節脱臼。体型の悩みなどによる不安神経症など。不整脈や心筋症の合併が最近注目されている。女性では、妊娠～産褥期の急性大動脈解離発症のリスクがある。
【主な治療法】	大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、 β ブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近、TGF β の過剰活性化の知見から、TGF β 抑制作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬も使われるようになっている。
【研究班】	遺伝性難治性血管疾患に関する調査研究班(マルファン症候群)

「重症度分類案」

血管難病（マルファン症候群／ロイス・ディーツ症候群／家族性胸部大動脈瘤・解離）

「軽症」

- ・心血管系：経過観察のみでよい状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれも治療介入の必要性がない

「中等症」

- ・心血管系：大動脈径が有意に拡大し、あるいは、弁膜症に対して、薬剤による治療（現時点では症状進行を緩やかにするのみで改善はまだ期待できない）が必要である状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれかに対して装具治療介入（足底板、コルセットなど）の必要がある

「重症」

- ・心血管系：大動脈など動脈系あるいは心臓弁膜症その他に対して手術療法を要する、あるいは大動脈解離などのイベントを発症しており、就学、就労、家事に制限のある状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれかに対して手術介入を要する／手術介入を行っている

血管型エーラス・ダンロス症候群

「重症」

診断確定し、動脈合併症・腸や臓器の破裂を反復して生命の危険をきたす可能性のある場合

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝性血管難病「ロイス・ディーツ症候群」に関する調査研究

研究分担者 森崎 隆幸
国立循環器病研究センター 分子生物学部 部長
研究分担者 湊谷 謙司
国立循環器病研究センター 心臓血管外科 部長
研究分担者 森崎 裕子
国立循環器病研究センター 分子生物学部 室長
研究分担者 白石 公
国立循環器病研究センター 小児循環器科 部長
研究分担者 鈴木 亨
東京大学医学系研究科 循環器内科 特任准教授
研究分担者 藤田 大司
東京大学医学系研究科 循環器内科 助教
研究分担者 重松 邦広
東京大学医学系研究科 血管外科 講師
研究分担者 武田 憲文
東京大学医学系研究科 循環器内科 特任助教
研究分担者 古庄 知己
信州大学医学部 遺伝医学 准教授
研究分担者 今井 靖
自治医科大学医学部 循環器内科 准教授
研究分担者 坪 宏一
日本医科大学医学部 循環器内科 助教
研究分担者 荻野 均
東京医科大学医学部 心臓血管外科 教授
研究分担者 籠持 均
獨協医科大学 皮膚科 教授
研究分担者 小室 一成
東京大学医学系研究科 循環器内科 教授
研究協力者 木村 直行
自治医科大学さいたま医療センター 講師

研究要旨

ロイス・ディーツ症候群は、*TGFBR1*あるいは*TGFBR2*遺伝子の変異により結合組織の変化を来す疾患として報告されたが、しばしばマルファン症候群との鑑別は容易でない。一方、関連するTGF- β シグナルに関わる遺伝子の機能異常でも類似の病態が報告されており、疾患の本質がまだ十分に理解されていない。本分担研究では、基幹医療機関にて診療管理しているロイス・ディーツ症候群57例ならびに原因遺伝子未同定あるいは類似の病態が報告されている症例のレジストリ登録を推進し、疾患病態の把握、診断基準の見直し、疾患情報の改訂、サポートの必要な重症度分類の案作成につながる情報が得られた。

A. 研究目的

ロイス・ディーツ症候群はマルファン症候群に類似の所見を示すが、若干の特徴をもち *TGFBR1* あるいは *TGFBR2* 遺伝子の変異により結合組織の変化を来す疾患として報告された。最近、別の遺伝子変異でも類似の病像を示すことが報告され、現時点でもなお、ロイス・ディーツ症候群の病態の本質はまだ十分に理解されていない。本分担研究は、本邦でのロイス・ディーツ症候群適切な診断、適切な診療ガイドライン改訂を行って今後の新しい治療法開発につなげることを目的とする。

B. 研究方法

上記の研究目的を達成するために、基幹医療機関にて疾患レジストリシステムをもちいて以下の項目の登録と集積を行う。

- 1) ロイス・ディーツ症候群についての疾患情報の収集と集積

ロイス・ディーツ症候群あるいは類縁疾患が疑われた患者について、臨床的所見、家族歴、さらに次項で示す遺伝子検査を含めた総合的な診断システムのもとに確定診断を行い、フォローアップを行うとともに、初診前情報から初診時情報、初診後の経過情報について情報登録を行い、最終的に、必要な診療ガイドライン改訂などに向けた有用なデータを抽出する。

2) 遺伝子解析情報の収集蓄積

ロイス・ディーツ症候群の確定診断はしばしば臨床所見、検査所見のみでは十分に行えず、診断に遺伝子解析結果が必須と考えられる。

今回の研究では、当該患者について可能な限り遺伝子解析を行い、上記の疾患レジストリシステムに解析結果も登録集積して検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する遺伝子解析については、既に国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得ており、対応する医療機関でも倫理審査を受け、施設および国などの

指針を遵守し、書面によりインフォームドコンセントを受けて研究を実施する。疾患レジストリシステムの運用についても、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得たのちに、各医療機関でも倫理承認を受け、倫理面への配慮を十分に行って実施している。

C. 研究結果

1) ロイス・ディーツ症候群の特徴

これまでに、基幹医療機関にて診断され管理されているロイス・ディーツ症候群患者は37例である。今回のレジストリにより当該疾患日本人患者について、多くの症例の情報が蓄積されることで、診断および診療ガイドラインの変更が必要になることも考えられる。管理患者の登録は順調に進捗しており、診療方針の妥当性についての有用な情報が得られることが期待される。

2) ロイス・ディーツ症候群の遺伝子解析

現時点で診断されたロイス・ディーツ症候群57例はすべて *TGFBR1*/*TGFBR2* 遺伝子の変異が同定されている。遺伝型・表現型関係はこれまではっきりとしていないが、症例登録が進めば、意味のある結果が得られると期待される。

D. 考察

ロイス・ディーツ症候群はマルファン症候群との鑑別が容易でない例、身体的特徴が少なく、家族性大動脈瘤・解離との鑑別の必要な例もあり、しばしば問題であるが、今回、基幹医療機関で診療管理されている57例について（遺伝型情報）を含むレジストリによる情報登録が進捗しており、診療ガイドライン改訂や、診療サポートが必要な疾患重症度分類案についての提言につながる情報が得られている。（参考資料参照）

E. 結論

疾患レジストリによるロイス・ディーツ症候群および類縁疾患の登録集積と情報

の解析は、診療ガイドライン改訂や診療サポートが必要な疾患重症度分類案作成につながることを期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakajima T, Tachibana K, Miyaki Y, Takagi N, Morisaki T, Higami T: Acute dilatation of the ascending aorta and aortic valve regurgitation in Loeys-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg* 97:2188-2190, 2014.
- 2) Shimizu H, Mori A, Yoshitake A, Yamada T, Morisaki H, Okano H, Yozu R: Thoracic and thoracoabdominal aortic repair under regional spinal cord hypothermia *Eur J Cardiothorac Surg* 46: 40-43, 2014.
- 3) Nishida K, Tamura S, Yamazaki S, Sugita R, Yamagishi M, Noriki S, Morisaki H: Postoperative mitral leaflet rupture in an infant with Loeys-Dietz syndrome *Pediatr Int* 56: e82-85, 2014.
- 4) 森崎裕子; 循環器領域の遺伝カウンセリング. *日本遺伝カウンセリング学会誌*. 35: 73-76, 2014
- 5) Morisaki H, Morisaki T: Loeys-Dietz syndrome. *Pediatr Cardiol Cardiac Surg* 3:232-238, 2014.

2. 学会発表

- 1) 森崎裕子. 循環器領域の遺伝カウンセリング 第38回日本遺伝カウンセリング学会総会 教育講演. (大阪) 2014.6.24.
- 2) Morisaki H, Morisaki T: TGFB3 pathogenic mutations cause MFS/LDS phenotypes and aortic aneurysms in 3 Japanese families . 9th International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders. (Paris, France) 2014.9.26.
- 3) Morisaki T, Morisaki H: Genetic analysis of Japanese young-onset or familial thoracic aortic aneurysm

and/or dissection. 9th International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders. (Paris, France) 2014.9.26.

- 4) Morisaki H, Yoshida A, Yamanaka I, Sultana R, Oda T, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Morisaki T: TGFB3 pathogenic mutations cause MFS/LDS phenotypes and aortic aneurysms in 3 Japanese families . 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (San Diego, USA) 2014.10.18-22
- 5) Morisaki H: TGF- β signaling and aortic /pulmonary arterial diseases. 第59回日本人類遺伝学会. (東京) 2014.11.22

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

山中 到	国立循環器病研究センター
佐々木啓明	国立循環器病研究センター
田中 裕史	国立循環器病研究センター
尾田 達哉	国立循環器病研究センター
糸永 竜也	国立循環器病研究センター
清家 愛幹	国立循環器病研究センター
吉田 晶子	国立循環器病研究センター
伊田 和史	国立循環器病研究センター

疾患概要

【疾患名】	ロイス・ディーツ症候群
【患者数】	患者数、発症率は不明であるが、本邦で2000－3000人程度。
【概要】	ロイス・ディーツ症候群はTGFBR遺伝子変異によるマルファン症候群類似の遺伝性結合織疾患として、近年、新規に提唱された疾患で、大動脈病変を主に、心血管系、骨格系、皮膚他にも特徴的な症状を伴う全身性の遺伝性結合織疾患である。臨床像は、マルファン症候群などに類似の骨格系病変を主とする症例から、遺伝性大動脈瘤のみを呈する症例まで幅広いが、大動脈瘤・解離・動脈蛇行などの血管病変はほとんどの症例で認める。現時点では、確定診断には遺伝子解析が必須である。類縁の結合織疾患と所見の共通点が多く、疾患認知度も低いため、異なる臨床診断がなされている症例が多い。なお、ロイス・ディーツ症候群は他の類縁疾患に比べて若年で大動脈瘤や動脈解離を発症する例もあり、若年期からの慎重な心血管系管理が大切と考えられる。
【原因の解明】	トランスフォーミング増殖因子- β (TGF β)受容体(1型あるいは2型)遺伝子(TGFBR1/2)の変異によるTGF β シグナル系の機能異常が病因である。発症機序は不明。TGF β シグナル伝達異常(機能亢進)による血管平滑筋機能維持およびリモデリング障害との説もある。
【主な症状】	主症状は、血管系症状(脳・胸・腹部動脈の動脈瘤・解離・血管蛇行)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)であるが、必ずしも骨格系の所見の顕著でない症例もあり診断が困難な例もある。血管病変は大動脈に限定せず、脳動脈を含む中小動脈にも認め、脳血管、頸動脈の蛇行は特徴的である。特徴的顔貌(眼間解離、二分口蓋垂・口蓋裂、頭蓋骨早期癒合)や、特徴的皮膚所見(ピロード状・透過性の皮膚、アザがしやすい、広範で萎縮性の癍痕)も高頻度に認める。その他、先天性心奇形、斜視、頸椎不安定症などを認めることがある。大動脈基部拡張、大動脈瘤・解離、側彎、脊髄硬膜拡張、クモ状指などから、マルファン症候群との鑑別が問題となるが、水晶体偏位は通常認めず、高身長でない例も多い。マルファン症候群の診断基準(旧ゲント基準)を満たす症例もあり、特徴的な所見の確認と遺伝子検査による鑑別が重要である。
【主な合併症】	マルファン症候群と同様に大動脈解離による急性循環不全、大動脈弁閉鎖不全等による心不全。頸動脈、脳動脈に病変が及ぶ場合には脳梗塞や脳出血も合併する。女性では、妊娠～産褥期の急性大動脈解離や大動脈解離については、他の類縁疾患に比べ、より若年発症の傾向がある。大動脈基部拡張がより軽度であっても解離を生ずる傾向が指摘されている。
【主な治療法】	大動脈瘤、慢性大動脈解離に関しては内科的に降圧剤による血圧コントロールが行われるが、大動脈弁閉鎖不全(逆流)、解離の予防、急性大動脈解離に対しては、弁置換術、大動脈置換術などの外科的治療が選択される。TGF β 抑制作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与の効果があるとの報告もある。口蓋裂、斜視、頭蓋骨早期癒合に対しては、外科的修復。頸椎不安定症、側彎症、内反足に対しては固定術あるいは整形外科的修復。
【研究班】	遺伝性難治性血管疾患に関する調査研究班(ロイス・ディーツ症候群)

「重症度分類案」

血管難病（マルファン症候群／ロイス・ディーツ症候群／家族性胸部大動脈瘤・解離）

「軽症」

- ・心血管系：経過観察のみでよい状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれも治療介入の必要性がない

「中等症」

- ・心血管系：大動脈径が有意に拡大し、あるいは、弁膜症に対して、薬剤による治療（現時点では症状進行を緩やかにするのみで改善はまだ期待できない）が必要である状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれかに対して装具治療介入（足底板、コルセットなど）の必要がある

「重症」

- ・心血管系：大動脈など動脈系あるいは心臓弁膜症その他に対して手術療法を要する、あるいは大動脈解離などのイベントを発症しており、就学、就労、家事に制限のある状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれかに対して手術介入を要する／手術介入を行っている

血管型エーラス・ダンロス症候群

「重症」

診断確定し、動脈合併症・腸や臓器の破裂を反復して生命の危険をきたす可能性のある場合

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝性血管難病「血管型エーラス・ダンロス症候群」に関する調査研究

研究分担者 森崎 隆幸
国立循環器病研究センター 分子生物学部 部長
研究分担者 湊谷 謙司
国立循環器病研究センター 心臓血管外科 部長
研究分担者 森崎 裕子
国立循環器病研究センター 分子生物学部 室長
研究分担者 白石 公
国立循環器病研究センター 小児循環器科 部長
研究分担者 鈴木 亨
東京大学医学系研究科 循環器内科 特任准教授
研究分担者 藤田 大司
東京大学医学系研究科 循環器内科 助教
研究分担者 重松 邦広
東京大学医学系研究科 血管外科 講師
研究分担者 武田 憲文
東京大学医学系研究科 循環器内科 特任助教
研究分担者 古庄 知己
信州大学医学部 遺伝医学 准教授
研究分担者 今井 靖
自治医科大学医学部 循環器内科 准教授
研究分担者 坪 宏一
日本医科大学医学部 循環器内科 助教
研究分担者 荻野 均
東京医科大学医学部 心臓血管外科 教授
研究分担者 籾持 均
獨協医科大学 皮膚科 教授
研究分担者 小室 一成
東京大学医学系研究科 循環器内科 教授
研究協力者 木村 直行
自治医科大学さいたま医療センター 講師

研究要旨

血管型エーラス・ダンロス症候群は血管のみならず全身の臓器の脆弱性をきたす稀少疾患で、*COL3A1*遺伝子の変異が病因である。全身組織の脆弱性特徴とされるが、症状が軽微な例もあり、大動脈病変で発症する例もあり、病像の実態把握はまだ十分ではない。本分担研究は、今後の診断、治療管理につなげるため、適切な診断、適切な診療ガイドライン改訂にむけて、本邦での血管型エーラス・ダンロス症候群の疾患レジストリを推進し、疾患の特徴を示す情報の蓄積を行った。

A. 研究目的

血管型エーラス・ダンロス症候群は血管のみならず全身の臓器の脆弱性をきたす稀少疾患で、*COL3A1*遺伝子の変異により結合組織の変化を来たす疾患として報告されてきた。全身組織の脆弱性は治療管理が困難な状態を引き起こすとされるが、中には、症状が軽微な例もあり、大動脈病変で発症する例もあり、病像の実態把握はまだ十分ではない。本分担研究は、本邦での血管型エーラス・ダンロス症候群の適切な診断、適切な診療ガイドライン改訂を行って、今後の新しい治療法開発につなげることを目的とする。

B. 研究方法

上記の研究目的を達成するために、基幹医療機関にて疾患レジストリシステムをもちいて以下の項目の登録と集積を行う。

1) 血管型エーラス・ダンロス症候群についての疾患情報の収集と集積

血管型エーラス・ダンロス症候群が疑われた患者について、臨床的所見、家族歴、さらに次項で示す遺伝子検査を含めた総合的な診断システムのもとに確定診断を行い、フォローアップを行うとともに、初診前情報から初診時情報、初診後の経過情報について情報登録を行い、最終的に、必要な診療ガイドライン改訂などに向けた有用なデータを抽出する。

2) 遺伝子解析情報の収集蓄積

血管型エーラス・ダンロス症候群の確定診断は臨床所見、検査所見のみで行いうる症例もあるが、一般には、診断に3型コラーゲンの生化学解析あるいは遺伝子解析が必須と考えられる。

今回の研究では、当該患者について可能な限り遺伝子解析を行い、上記の疾患レジストリシステムに解析結果も登録集積して検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する遺伝子解析については、既に国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得ており、対応する医療機関でも倫理審査を受け、施設および国などの指針を遵守し、書面によりインフォームドコンセントを受けて研究を実施する。疾患レジストリシステムの運用についても、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得たのちに、各医療機関でも倫理承認を受け、倫理面への配慮を十分に行って実施している。

C. 研究結果

1) 血管型エーラス・ダンロス症候群の特徴

これまでに、基幹医療機関にて診断され管理されている血管型エーラス・ダンロス症候群患者は98例である。今回のレジストリにより当該疾患日本人患者について、多くの症例の情報が蓄積されることで、診断および診療ガイドラインの変更が必要になることも考えられる。管理患者の登録は順調に進捗しており、診療方針の妥当性についての基礎情報が得られた。

2) 血管型エーラス・ダンロス症候群の遺伝子解析

現時点で診断された血管型エーラス・ダンロス症候群98例のうち86例については、*COL3A1*遺伝子の変異が同定されている。遺伝型・表現型関係はまだ必ずしも明確ではないが、症例登録が進めば、意味のある結果が得られることが待される。

D. 考察

血管型エーラス・ダンロス症候群は特徴的顔貌を示すとされるが、必ずしも特徴が十分でないこともあり、家族性大動脈瘤・解離など若年性血管難病との鑑別の必要な例もあり、問題であることも少なくない、今回、基幹医療機関で診療管理されている98例について(遺伝型情報)を含むレジス

トリによる情報登録)が進捗しており、診療ガイドライン改訂や、診療サポートが必要な疾患重症度についての案提言につながる情報が得られた。

(参考資料参照)

E. 結論

疾患レジストリによる血管型エーラス・ダンロス症候群および類縁疾患の登録集積と情報の解析は、診療ガイドライン改訂や診療サポートが必要な疾患重症度分類案作成につながることを期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 森崎裕子; 循環器領域の遺伝カウンセリング. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 35(3): p. 73-76.(2014).

2. 学会発表

1) 森崎裕子. 循環器領域の遺伝カウンセリング 第38回日本遺伝カウンセリング学会総会 教育講演. (大阪) 2014.6.24.

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

山中 到 国立循環器病研究センター

佐々木啓明 国立循環器病研究センター

田中 裕史 国立循環器病研究センター

尾田 達哉 国立循環器病研究センター

糸永 竜也 国立循環器病研究センター

清家 愛幹 国立循環器病研究センター

吉田 晶子 国立循環器病研究センター

伊田 和史 国立循環器病研究センター

疾患概要

【疾患名】	血管型エーラス・ダンロス症候群
【患者数】	推定患者数は400～2000人程度、推定頻度は約1/数万人とされている。
【概要】	血管型エーラス・ダンロス症候群は結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患のうち、血管を含む全身の組織脆弱性を特徴とする比較的稀な疾患である。
【原因の解明】	血管を含む全身に発現するⅢ型コラーゲン分子の機能異常に基づく疾患である
【主な症状】	薄く透けて見える皮膚、易出血性、特徴的な顔貌、動脈・腸管・子宮の脆弱性を特徴とする。罹患成人の70%で、血管の破裂や解離、消化管穿孔や臓器破裂が主症状となる。動脈破裂は動脈瘤、動静脈ろう、動脈解離に続発することも、自然に発生することもある。新生児では内反足や先天性股関節脱臼を呈することがある。小児期には内出血がよく見られ、そ径ヘルニア、気胸、反復性関節脱臼・亜脱臼がみられることもある。罹患女性の妊娠では患者は分娩前後の動脈破裂または子宮破裂の危険性がある。但し、家系間、家系内でも重症度には個人差がある。なお、古典型のエーラス・ダンロス症候群などとは異なり、皮膚は伸びない。
【主な合併症】	新生児期には、内反足、先天性股関節脱臼を認めることがある。小児期から内出血がよく見られ、そ径ヘルニア、気胸、繰り返す関節脱臼(または亜脱臼)を認めることもある。成人期には、血管の破裂や解離、消化管穿孔、臓器破裂(分娩時の子宮破裂など)を生じうる。突然発症し、脳卒中、急性腹症、ショック状態を呈し、神経学的後遺症や突然死に至ることがある。女性罹患者の妊娠では分娩前後の動脈破裂や子宮破裂を認めることがある。
【主な治療法】	初期診断時には動脈病変の評価を行う。トラブル発症時には慎重な評価と治療(できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮)を行う。消化管破裂の場合には迅速な手術が必要である。動脈や消化管の合併症、他の病変に対する手術が必要な場合には、侵襲を最小限にすることが望ましい。降圧剤による血圧管理が重要と考えられてきたが、最近、β遮断薬(セリプロロール)の有効性(合併症のリスク軽減効果)が報告された。根本的な治療法はまだない。
【研究班】	遺伝性難治性血管疾患に関する調査研究班(血管型エーラス・ダンロス症候群)

「重症度分類案」

血管難病（マルファン症候群／ロイス・ディーツ症候群／家族性胸部大動脈瘤・解離）

「軽症」

- ・心血管系：経過観察のみでよい状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれも治療介入の必要性がない

「中等症」

- ・心血管系：大動脈径が有意に拡大し、あるいは、弁膜症に対して、薬剤による治療（現時点では症状進行を緩やかにするのみで改善はまだ期待できない）が必要である状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれかに対して装具治療介入（足底板、コルセットなど）の必要がある

「重症」

- ・心血管系：大動脈など動脈系あるいは心臓弁膜症その他に対して手術療法を要する、あるいは大動脈解離などのイベントを発症しており、就学、就労、家事に制限のある状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれかに対して手術介入を要する／手術介入を行っている

血管型エーラス・ダンロス症候群

「重症」

診断確定し、動脈合併症・腸や臓器の破裂を反復して生命の危険をきたす可能性のある場合

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝性血管難病「家族性胸部大動脈瘤・解離」に関する調査研究

研究分担者 森崎 隆幸
国立循環器病研究センター 分子生物学部 部長
研究分担者 湊谷 謙司
国立循環器病研究センター 心臓血管外科 部長
研究分担者 森崎 裕子
国立循環器病研究センター 分子生物学部 室長
研究分担者 白石 公
国立循環器病研究センター 小児循環器科 部長
研究分担者 鈴木 亨
東京大学医学系研究科 循環器内科 特任准教授
研究分担者 藤田 大司
東京大学医学系研究科 循環器内科 助教
研究分担者 重松 邦広
東京大学医学系研究科 血管外科 講師
研究分担者 武田 憲文
東京大学医学系研究科 循環器内科 特任助教
研究分担者 古庄 知己
信州大学医学部 遺伝医学 准教授
研究分担者 今井 靖
自治医科大学医学部 循環器内科 准教授
研究分担者 坪 宏一
日本医科大学医学部 循環器内科 助教
研究分担者 荻野 均
東京医科大学医学部 心臓血管外科 教授
研究分担者 籠持 均
獨協医科大学 皮膚科 教授
研究分担者 小室 一成
東京大学医学系研究科 循環器内科 教授
研究協力者 木村 直行
自治医科大学さいたま医療センター 講師

研究要旨

家族性胸部大動脈瘤・解離はマルファン症候群などのような身体所見の特徴を示さない稀な大動脈疾患であり、発症頻度を含めて、病像の実態把握はまだ十分ではない。本分担研究では、本邦での家族性胸部大動脈瘤・解離についての適切な診断、適切な診療ガイドライン改訂にむけ、今後の新しい治療法開発につなげることを目的に疾患情報、遺伝情報の収集集積を行い、診療ガイドライン改訂や疾患重症度分類案作成につながる情報が得られた。

A. 研究目的

家族性胸部大動脈瘤・解離はマルファン症候群などのような身体所見の特徴を示さないが、家族性、遺伝性に胸部大動脈瘤・解離を来たす疾患として報告されてきた。中には、虹彩異常、脳血管走行異常など特異な所見を呈する例も報告されているが、稀な大動脈疾患であり、発症頻度を含めて、病像の実態把握はまだ十分ではない。本分担研究は、本邦での家族性胸部大動脈瘤・解離についての適切な診断、適切な診療ガイドライン改訂を行って、今後の新しい治療法開発につなげることを目的とする。

B. 研究方法

上記の研究目的を達成するために、基幹医療機関にて疾患レジストリシステムをもちいて以下の項目の登録と集積を行う。

1) 家族性胸部大動脈瘤・解離についての疾患情報の収集と集積

家族性胸部大動脈瘤・解離が疑われた患者について、臨床的所見、家族歴、さらに次項で示す遺伝子検査を含めた総合的な診断システムのもとに確定診断を行い、フォローアップを行うとともに、初診前情報から初診時情報、初診後の経過情報について情報登録を行い、最終的に、必要な診療ガイドライン改訂などに向けた有用なデータを抽出する。

2) 遺伝子解析情報の収集蓄積

家族性胸部大動脈瘤・解離の確定診断は臨床所見、検査所見のみでは困難であり、遺伝子解析により、動脈組織の脆弱性をきたす平滑筋特異的収縮タンパク質 (*ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*) などの遺伝子変異の確認が必要である。

今回の研究では、当該患者について可能な限り遺伝子解析を行い、上記の疾患レジストリシステムに解析結果も登録集積して検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する遺伝子解析については、既に国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得ており、対応する医療機関

でも倫理審査を受け、施設および国などの指針を遵守し、書面によりインフォームドコンセントを受けて研究を実施する。疾患レジストリシステムの運用についても、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得たのちに、各医療機関でも倫理承認を受け、倫理面への配慮を十分に行って実施している。

C. 研究結果

1) 家族性胸部大動脈瘤・解離の特徴

これまでに、基幹医療機関にて診断され管理されている家族性胸部大動脈瘤・解離患者は56例である。今回のレジストリにより当該疾患日本人患者について、多くの症例の情報が蓄積されることで、診断および診療ガイドラインの変更が必要になることも考えられる。管理患者の登録は順調に進捗しており、診療方針の妥当性についての有用な情報が得られている。

2) 家族性胸部大動脈瘤・解離の遺伝子解析

現時点で診断された家族性胸部大動脈瘤・解離56例のうち33例については、*ACTA2*あるいは*MYH11*遺伝子の変異が同定されている。遺伝型・表現型関係は必ずしも明確ではないが、症例登録が進めば、意味のある結果が得られると期待される。

D. 考察

家族性胸部大動脈瘤・解離は身体的特徴を伴わないことがほとんどであり、家族性遺伝性疾患と認識されないことも少なくない。今回、基幹医療機関で診療管理されている56例についてレジストリによる情報登録が進捗しており、診療ガイドライン改訂や、診療サポートが必要な疾患重症度分類案についての提言につながる情報が得られている。(参考資料参照)

E. 結論

家族性胸部大動脈瘤・解離の登録集積と情報の解析は、診療ガイドライン改訂や診

療サポートが必要な疾患重症度分類案作成につながることを期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森崎裕子; 循環器領域の遺伝カウンセリング. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 35(3): p. 73-76.(2014).

2. 学会発表

- 1) 森崎裕子. 循環器領域の遺伝カウンセリング 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会総会 教育講演. (大阪) 2014.6.24.

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

山中 到	国立循環器病研究センター
佐々木啓明	国立循環器病研究センター
田中 裕史	国立循環器病研究センター
尾田 達哉	国立循環器病研究センター
糸永 竜也	国立循環器病研究センター
清家 愛幹	国立循環器病研究センター
吉田 晶子	国立循環器病研究センター
伊田 和史	国立循環器病研究センター

疾患概要

【疾患名】	家族性胸部大動脈瘤・解離
【患者数】	5－6万人に1人程度と推定されるが、原因遺伝子解明が進めば増えると思われる
【概要】	胸部大動脈瘤及び解離のうち、マルファン症候群などのような身体的特徴を呈さないが、家族集積性のある家族性大動脈瘤・解離。遺伝子変異が病因として報告されている。発症部位・年齢は同一家族内でも必ずしも一定でないが、50歳以下でと若年で胸部大動脈病変が見られることが多く、情報集積、病因探索、診断法・治療法開発が必要な一群の疾患である。
【原因の解明】	家族性大動脈瘤には様々な遺伝子異常が関与し、遺伝形式も常染色体優性が多いが劣性遺伝もあり、浸透率もばらつきがある。現在までに複数の病因遺伝子(領域)(ACTA2, MYH11, MYLKなど)が知られている。マルファン症候群やロイス・ディーツ症候群等近縁疾患との異同、関連性、病態の差異については、さらに今後の検討が必要な疾患である
【主な症状】	解離や瘤に伴う合併症や偶然に画像的に発見される大動脈瘤。発症年齢は身体所見の明かなマルファン症候群に比して遅いとの報告があるが必ずしも一定しない。動脈の病変は上行大動脈の瘤・解離だけでなく、下行大動脈の瘤・解離、腹部大動脈、脳動脈やその他の動脈瘤の併発、血管蛇行の報告がある。遺伝形式として常染色体優性遺伝だけでなく、劣性遺伝、伴性遺伝もあり、突然変異が原因の場合があるために、家族内発症が明らかでないことがある。
【主な合併症】	殆どの大動脈瘤患者は診断時に無症状であるが次の様な症状合併症を起こしうる。大動脈基部拡張により大動脈弁不全を生ずればうっ血性心不全となり、瘤の拡大により気管や食道を圧迫すれば、咳嗽・息切れ、反復性の肺炎、嚥下困難を生ずることがある。瘤の拡大により、瘤破裂・解離を来たすことがある。
【主な治療法】	拡大した動脈瘤に対しては人工血管置換術が行われる。内科的には降圧薬治療を行い、 β ブロッカーの有用性が示されているが、病因により効果に違いのある可能性がある。
【研究班】	遺伝性難治性血管疾患に関する調査研究班(家族性胸部大動脈瘤・解離)

「重症度分類案」

血管難病（マルファン症候群／ロイス・ディーツ症候群／家族性胸部大動脈瘤・解離）

「軽症」

- ・心血管系：経過観察のみでよい状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれも治療介入の必要性がない

「中等症」

- ・心血管系：大動脈径が有意に拡大し、あるいは、弁膜症に対して、薬剤による治療（現時点では症状進行を緩やかにするのみで改善はまだ期待できない）が必要である状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれかに対して装具治療介入（足底板、コルセットなど）の必要がある

「重症」

- ・心血管系：大動脈など動脈系あるいは心臓弁膜症その他に対して手術療法を要する、あるいは大動脈解離などのイベントを発症しており、就学、就労、家事に制限のある状態
- ・骨格系：脊柱変形（側弯症・後弯症など）／漏斗胸／足部変形、のいずれかに対して手術介入を要する／手術介入を行っている

血管型エーラス・ダンロス症候群

「重症」

診断確定し、動脈合併症・腸や臓器の破裂を反復して生命の危険をきたす可能性のある場合

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森崎裕子	Loeys-Dietz 症候群, Shprintzen-Goldberg 症候群	黒澤健司	神経症候群 (第2版) IV.	日本臨床社	東京	2014	598-601
武田憲文, 原弘典, 小室一成.	生体心筋細胞は分裂するのか?	小室一成, 佐地勉, 坂田隆造, 赤阪隆史	Annual Review 2015	中外医学社	東京	2015	
Kosho T (corresponding author), Mizumoto S, Sugahara K.	Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14).	Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T	Handbook of glycosyltransferases and related genes, 2nd edition	Springer	Berlin	2014	1135-1148
古庄知己	遺伝性疾患・染色体異常 (マルファン症候群, 軟骨無形成症, 神経線維腫症 1 型, 21 トリソミー, 18 トリソミー, 13 トリソミー, ターナー症候群, クラインフェルター症候群)	中村友彦	ナーシング・グラフィカ 小児看護学③	メディカ出版	大阪	2015	53-71
坏宏一	今日の臨床サポート 改定第二版 (電子図書)	永井良三	急性大動脈解離 (電子図書)	エルゼビア・ジャパン		2015	なし
住田 智一, 小室 一成	循環器の生物学 新規老化促進因子 C1q による Wnt シグナル活性化と老化関連疾患	小室一成, 佐地勉, 坂田隆造, 赤阪隆史	Annual Review 循環器 2014	中外医学社	東京	2014	21-28
奥山 裕司, 中谷 大作, 南都 伸介, 小室 一成	高血圧・肺高血圧 腎動脈内アブレーションによる降圧以外の効果について	小室一成, 佐地勉, 坂田隆造, 赤阪隆史	Annual Review 循環器 2014	中外医学社	東京	2014	
赤澤 宏, 小室一成	レニン・アンジオテンシン系と ARB/ACE 阻害薬	日本高血圧学会	高血圧専門医ガイドブック	診断と治療社	東京	2014	105-109