

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Morisaki H, Morisaki T</u>	Loeys-Dietz syndrome	Pediatr Cardiology and Cardiac Surg	30	232- 238	2014
Shimizu H, Mori A, Yoshitake A, Yamada T, <u>Morisaki H</u> , Okano H, Yozu R	Thoracic and thoracoabdominal aortic repair under regional spinal cord hypothermia	Eur J Cardiothorac Surg	46	40-43	2014
Nishida K, Tamura S, Yamazaki S, Sugita R, Yamagishi M, Noriki S, <u>Morisaki H</u>	Postoperative mitral leaflet rupture in an infant with Loeys-Dietz syndrome	Pediatr Int	56	e82-85	2014
Nakajima T, Tachibana K, Miyaki Y, Takagi N, <u>Morisaki T</u> , Higami T	Acute dilatation of the ascending aorta and aortic valve regurgitation in Loeys-Dietz syndrome	Ann Thorac Surg	97	2188- 2190	2014
<u>森崎裕子</u>	遺伝性循環器疾患における遺伝子 医療の現状	医学のあゆみ	250	365- 370	2014
<u>森崎裕子</u>	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
<u>藤田大司</u> , <u>武田憲文</u> , 今井 靖、平田恭信	総説シリーズ-現代医学の焦点- マルファン症候群の現状と展望	日本臨床	72	1163- 1171	2014
<u>藤田大司</u> , <u>武田憲文</u> , 今井 靖、他	Pathophysiology and Japanese clinical characteristics in Marfan syndrome	Pediatrics International	56	484- 491	2014
Yamamoto S, Hoshina K, Hosaka A, <u>Shigematsu K</u> , Watanabe T.	Long-term outcomes of surgical treatment in patients with popliteal artery entrapment syndrome.	Vascular		Epub ahead of print	2014
Taniguchi R, Hosaka A, Miyahara T, Hoshina K, Okamoto H, <u>Shigematsu K</u> , Miyata T, Sugiura R, Yokobori Jr AT, Watanabe T.	Viscoelastic Deterioration of the Carotid Artery Vascular Wall is a Possible Predictor of Coronary Artery Disease.	J Atheroscler Thromb.		Epub ahead of print	2014
Akai T, Yamamoto K, Okamoto H, <u>Shigematsu K</u> , Otsu H, Watanabe T, Miyata T.	Usefulness of the Bollinger scoring method in evaluating peripheral artery angiography with 64-low computed tomography in patients with peripheral arterial disease.	Int Angiol.	33	426-33	2014
Hosaka A, Miyata T, Hoshina K, Okamoto H, <u>Shigematsu K</u> , Oshima A.	Prognosis of arterial aneurysm after surgery in patients with Behçet's disease.	Int Angiol.	33	419-25	2014

Akai A, Watanabe Y, Hoshina K, Obitsu Y, Deguchi J, Sato O, <u>Shigematsu K</u> , Miyata T.	Family history of aortic aneurysm is an independent risk factor for more rapid growth of small abdominal aortic aneurysms in Japan.	J Vasc Surg.	61	287-90	2015
Hoshina K, Nemoto M, <u>Shigematsu K</u> , Nishiyama A, Hosaka A, Miyahara T, Okamoto H, Watanabe T.	Effect of suprarenal aortic cross-clamping.	Circ J	78	2219-24	2014
Yamamoto S, Hosaka A, Okamoto H, <u>Shigematsu K</u> , Miyata T, Watanabe T.	Efficacy of revascularization for critical limb ischemia in patients with end-stage renal disease.	Eur J Vasc Endovasc Surg.	48	316-24	2014
Suzuki J, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, <u>Shigematsu K</u> , Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M.	High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm.	Int Heart J.	55	268-70	2014
Suzuki JI, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, <u>Shigematsu K</u> , Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M.	Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia.	Heart Vessels		Epub ahead of print	2014
Yamamoto S, Hoshina K, Kimura H, Okamoto H, <u>Shigematsu K</u> , Miyata T, Watanabe T.	Clinical analysis of non-anastomotic aneurysms of implanted prosthetic grafts.	Surg Today	44	1855-62	2014
Akai T, Hoshina K, Yamamoto S, Takeuchi H, Nemoto Y, Ohshima M, <u>Shigematsu K</u> , Miyata T, Yamauchi H, Ono M, Watanabe T.	Biomechanical analysis of an aortic aneurysm model and its clinical application to thoracic aortic aneurysms for defining "saccular" aneurysms.	J Am Heart Assoc	4	e001547	2015
Haga M, Hosaka A, Miyahara T, Hoshina K, <u>Shigematsu K</u> , Watanabe T.	Penetration of an inferior vena cava filter into the aorta.	Ann Vasc Dis	7	413-6.	2014
Taniguchi R, Hoshina K, Hosaka A, Miyahara T, Okamoto H, <u>Shigematsu K</u> , Miyata T, Watanabe T.	Strain analysis of wall motion in abdominal aortic aneurysms.	Ann Vasc Dis	7	393-8	2014
<u>武田憲文</u> , 小室一成.	心臓と肺血管系の発生に共通した前駆体細胞の発見.	再生医療	13	81	2014
<u>武田憲文</u> , 小室一成.	再生医療がもたらす心筋梗塞の治療の将来性についておしえてください.	治療	96	272-274	2014
<u>武田憲文</u> , 藤田大司, 犬塚亮, 谷口優樹, 縄田寛, 山内治雄, 加藤昌義, 西村敬史, 永原幸, 中島淳, 小野稔, 小室一成	マルファン症候群と類縁疾患.	呼吸と循環		印刷中	2015

武田憲文, 小室一成.	成体心筋細胞の増殖に重要な役割を担う Hippo-YAP 経路.	日本再生医療学会雑誌		印刷中	2015
Yagi H, Hatano M, <u>Takeda N</u> , Harada S, Suzuki Y, Taniguchi Y, Shintani Y, Morita H, Kanamori N, Aoyama T, Watanabe M, Manabe I, Akazawa H, Kinugawa K, Komuro I.	A case of congenital contractural arachnodactyly without <i>FBN1</i> or <i>FBN2</i> gene mutation, complicated with dilated cardiomyopathy.	Internal Medicine		in press	2015
Jain R, Barkauskas C.E, <u>Takeda N</u> , Bowie E.J, Aghajanian H, Wang Q, Padmanabhan A, Manderfield L.J, Gupta M, Li D, Li L, Trivedi C.M, Hoan L.M, Epstein J.A.	Plasticity of Hopx+ type I alveolar cells to regenerate type II cells in the lung.	Nature Communications		in press	2015
Miyake N, <u>Kosho T</u> , Matsumoto N.	Ehlers-danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities.	Adv Exp Med Biol	802	145-59	2014
Sakamoto A, Ishizaka N, <u>Imai Y</u> , Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I.	Association between serum IgG4 concentrations and the morphology of the aorta in patients who undergo cardiac computed tomography.	J Cardiol	65	150-6	2015
Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, Shigemizu D, Ozaki K, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, <u>Imai Y</u> , Tanaka T, Tsunoda T, Matsuda K, Kadowaki T, Nakamura Y, Nagai R, Komuro I, Kubo M.	A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese.	Eur J Hum Genet	23	374-380	2015
Suzuki J, <u>Imai Y</u> , Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y..	Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of <i>Prevotella intermedia</i> .	PLoS One	9	e95521	2014
Sakamoto A, Ishizaka N, <u>Imai Y</u> , Ando J, Nagai R, Komuro I.	Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and coronary artery calcification.	Clin Chim Acta	428	63-9	2014
Fujita D, Takeda N, <u>Imai Y</u> , Inuzuka R, Komuro I, Hirata Y.	Pathophysiology and Japanese clinical characteristics in Marfan syndrome.	Pediatr Int.	56	484-91	2014

<u>Akutsu K</u> , Yoshino H, Tobaru T, Hagiya K, Watanabe Y, Tanaka K, Koyama N, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M, Tokyo CCU Network Scientific Committee.	Clinical Similarities and Differences between Patients with Acute Type B Aortic Dissection with Communicating vs. Non-Communicating False Lumen: Analysis of 502 Patients from the Tokyo CCU-Network Database.	Circ J	79	567-573	2015
Tokita Y, Yamamoto T, Sato N, Hosokawa Y, Munakata R, <u>Akutsu K</u> , Shimizu W, Tanaka K.	Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels to predict success of weaning from intra-aortic balloon pumping.	Am J Cardiol	114	942-945	2014
Miyachi H, Onozawa S, <u>Akutsu K</u> , Shimizu W, Kumita S, Tanaka K, Murata S.	Percutaneous endovascular fenestration using stent and additional stent implantation in true lumen for visceral malperfusion in acute type B aortic dissection.	J Nippon Med School	81	340-345	2014
Fukuizumi A, <u>Akutsu K</u> , Yamamoto T, Shimizu W, Mizuno K, Tanaka K.	Surgical Thrombectomy for Floating Right Heart Thrombi in a Patient with Acute Type A Aortic Dissection Complicated with Pulmonary Embolism.	Ann Thorac Cardiovasc Surg.	20	937-940	2014
坏宏一	緊急大動脈疾患（心血管外傷を含む）、救急・集中治療医のための心エコーガイド	救急・集中治療	27	124-130	2014
坏宏一	急性大動脈解離にどう対応するか、ICI・CCUにおける循環管理	Heart View	18	83-88	2014
Inokuchi R, Kurata H, Endo K, Kitsuta Y, Nakajima S, <u>Hatamochi A</u> , Yahagi N.	Vascular Ehlers-Danlos syndrome without the characteristic facial features: a case report.	Medicine	93	In press	2014
池田芳紀, 丸山春子, <u>古庄知己</u> , 簗持 淳, 石田 時一	分娩中に自然子宮破裂を発症した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例	日本周産期・新生児医学会雑誌	50	1088-1094	2014
滝口寛人, 安達優真, 原 靖果, 沼倉忠久, 浅野浩一郎, 簗持 淳, 松浦圭文	繰り返す血痰と移動性肺野陰影を認めた血管型エーラス・ダンロス症候群の1例	日本呼吸器学会誌	3	414-417	2014
Nakayama A, Morita H, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, <u>Komuro I</u> , Nagai R.	Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population.	Heart Vessels	29	65-70	2014
Kobayashi N, Suzuki JI, Ogawa M, Aoyama N, <u>Komuro I</u> , Izumi Y, Isobe M.	Porphyromonas gingivalis promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling.	Heart Vessels	29	542-549	2014

Usami M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Matsumoto S, Hara M, Kitamura T, Ueda Y, Iwakura K, Sato H, Hamasaki T, Nanto S, Hori M, <u>Komuro I.</u>	Clinical impact of acute hyperglycemia on development of diabetes mellitus in non-diabetic patients with acute myocardial infarction.	J Cardiol	63	274-280	2014
Tada Y, Ogawa M, Watanabe R, Zempo H, Takamura C, Suzuki J, Dan T, Miyata T, Isobe M, <u>Komuro I.</u>	Neovascularization induced by hypoxia inducible transcription factor is associated with the improvement of cardiac dysfunction in experimental autoimmune myocarditis.	Expert Opin Investig Drugs	23	149-162	2014
Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, <u>Komuro I, Sato S.</u>	Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	24	106-111	2014
Takeda Y, Sakata Y, Ohtani T, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Aizawa Y, Shimamura K, Shirakawa Y, Kuratani T, Sawa Y, Yamamoto K, Mano T, <u>Komuro I.</u>	Endovascular Aortic Repair Increases Vascular Stiffness and Alters Cardiac Structure and Function.	Circ J	78	322-328	2014
Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, Mizote I, Takeda Y, Asano Y, Masuda M, Minamiguchi H, Kanzaki M, Ichibori Y, Nishi H, Toda K, Sawa Y, <u>Komuro I.</u>	Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure.	Am J Cardiol	113	552-558	2014
Nishizaki Y, Shimada K, Tani S, Ogawa T, Ando J, Takahashi M, Yamamoto M, Shinozaki T, Miyauchi K, Nagao K, Hirayama A, Yoshimura M, <u>Komuro I, Nagai R, Daida H.</u>	Significance of Imbalance in the Ratio of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients With Acute Coronary Syndrome.	Am J Cardiol	113	441-445	2014
Yamagata K, Goto Y, Nishimasu H, Morimoto J, Ishitani R, Dohmae N, Takeda N, Nagai R, <u>Komuro I, Suga H, Nureki O.</u>	Structural Basis for Potent Inhibition of SIRT2 Deacetylase by a Macrocyclic Peptide Inducing Dynamic Structural Change.	Structure	22	345-352	2014

Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, <u>Komuro I</u> , Takashima S.	Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart.	FASEB J	28	1870-1879	2014
Hara H, Yamashita H, Nakayama A, Hosoya Y, Ando J, Iijima K, Hirata Y, <u>Komuro I</u> .	A rare case of anomalous origin of the left anterior descending artery from the pulmonary artery.	Int J Cardiol	172	e66-e68	2014
Amiya E, Watanabe M, Takata M, Nakao T, Hosoya Y, Watanabe S, Nagai R, <u>Komuro I</u> .	Diurnal body temperature rise is reduced in diabetes with autonomic neuropathy.	Clin Auton Res	24	95-97	2014
Nakayama A, Morita H, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, <u>Komuro I</u> , Nagai R.	Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population.	Heart Vessels	29	65-70	2014
Kobayashi N, Suzuki JI, Ogawa M, Aoyama N, <u>Komuro I</u> , Izumi Y, Isobe M.	Porphyromonas gingivalis promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling.	Heart Vessels	29	542-549	2014
Usami M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Matsumoto S, Hara M, Kitamura T, Ueda Y, Iwakura K, Sato H, Hamasaki T, Nanto S, Hori M, <u>Komuro I</u> .	Clinical impact of acute hyperglycemia on development of diabetes mellitus in non-diabetic patients with acute myocardial infarction.	J Cardiol	63	274-280	2014
Tada Y, Ogawa M, Watanabe R, Zempo H, Takamura C, Suzuki J, Dan T, Miyata T, Isobe M, <u>Komuro I</u> .	Neovascularization induced by hypoxia inducible transcription factor is associated with the improvement of cardiac dysfunction in experimental autoimmune myocarditis.	Expert Opin Investig Drugs	23	149-162	2014

## Loeys-Dietz 症候群

森崎 裕子, 森崎 隆幸

国立循環器病研究センター研究所分子生物学部

## Keywords :

Loeys-Dietz syndrome, *TGFBR1*,  
*TGFBR2*, TGF- $\beta$  signaling pathway,  
Marfan syndrome

## Loeys-Dietz Syndrome

Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki

Department of Genetics and Bioscience, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Loeys-Dietz syndrome (LDS) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by vascular (arterial tortuosity, aneurysms and/or dissections), craniofacial (hypertelorism, bifid uvula/cleft palate, craniosynostosis), and skeletal manifestations (pectus excavatum or pectus carinatum, scoliosis, joint laxity, arachnodactyly, talipes equinovarus); however, not all symptoms are always present in patients. Clinical features possibly overlap with Marfan syndrome, but the most characteristic feature of LDS is aggressive and widespread arterial aneurysms throughout the arterial tree, which needs frequent echocardiography or CT/MRA examinations and early therapeutic intervention. LDS is best managed with a multidisciplinary team of specialists, including pediatric and adult cardiologists, cardiothoracic surgeons, orthopedists and medical geneticists. The genes responsible for LDS are *TGFBR1* and *TGFBR2*, and *SMAD3* and *TGFB2* are also involved in LDS-related phenotypes. These genes are all related to the TGF- $\beta$  signaling pathway.

## 要 旨

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、動脈瘤 / 解離、蛇行性血管などの血管症状、特徴的顔貌 (眼間開離、二分口蓋垂 / 口蓋裂、頭蓋骨早期癒合)、および種々の骨格症状 (漏斗胸、鳩胸、側彎、関節過可動、クモ状指、内反足) を呈する常染色体優性遺伝性の全身性結合組織異常である。症例による症状の幅は広く、また必ずしも前記すべての症状を伴うとは限らないが、何らかの血管症状をほぼ全例で認める。Marfan 症候群 (MFS) に酷似した臨床症状を呈する症例も多く、MFS と診断されている場合も少なくないが、MFS に比し、より若年期からの大動脈基部拡大と、より広範な動脈瘤形成 / 解離の傾向があり、乳幼児期から循環器科の積極的介入が求められることも多い。また、治療管理においては、循環器科、整形外科、形成外科、遺伝科の各専門医を含むチームアプローチが必要である。原因遺伝子は、*TGFBR1* および *TGFBR2* であるが、ほかの TGF- $\beta$  シグナル伝達系分子である *SMAD3* や *TGFB2* 遺伝子の異常によっても類似の症状を呈することがわかり、これらも LDS の亜型とされている。

## はじめに

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、2005 年に Marfan 症候群 (MFS) 類似の血管系および骨格系病変を主症状とする、常染色体優性遺伝性の全身性結合組織疾患として新たに提唱された疾患概念である<sup>1)</sup>。論文報告時の 3 主徴

は、「動脈蛇行」「眼間開離」「二分口蓋垂」とされていたが、当初より、小児期からの大動脈基部の高度拡大と若年期での大動脈解離が重要視されており、MFS 以上に循環器科の積極的な介入が求められているため、小児循環器領域においても知っておくべき重要な症候群の一つである。

特別寄稿：第 13 回日本小児心臓血管分子研究会指定講演より

2013 年 12 月 20 日受付 別刷請求先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

2014 年 3 月 11 日受理 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部 森崎 裕子

## 概念・歴史的経緯

LDS とよく対比される MFS は、骨格症状(クモ状指趾、高身長、側彎、漏斗胸・鳩胸)、水晶体偏位、大動脈病変(基部拡張・瘤・解離)を主症状とする全身性結合組織疾患で、*FBNI* 遺伝子(15q21)の変異による常染色体優性遺伝病である。以前より、MFS に酷似した臨床像を呈するも、水晶体亜脱臼が認められず、*FBNI* とは異なる座位(3p24)と連鎖を示す常染色体優性遺伝の遺伝性症候群が知られており、2 型 MFS とされていた。2004 年、2 型 MFS の原因遺伝子が、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF- $\beta$ )に対する II 型受容体をコードする *TGFBR2* 遺伝子であることが、水口らにより明らかにされ<sup>2)</sup>、さらに翌年、Loeys および Dietz により、*TGFBR2* のみならず、TGF- $\beta$  I 型受容体遺伝子(*TGFBR1*)の変異でも類似の臨床像を呈することが示された<sup>1)</sup>。これらの遺伝子変異を有する症例では、MFS 同様、大動脈瘤・解離、側彎、クモ状指などの臨床像を呈するが、MFS とは異なり、眼間開離、口蓋裂/二分口蓋垂などの特徴的な顔貌や、全身血管の蛇行、頭蓋骨縫合早期癒合、先天性心疾患、精神運動発達遅滞などの合併をしばしば認めたことにより、新たな疾患概念として認められ、報告者 2 人の名を冠して、Loeys-Dietz 症候群と命名された。

その後、症例の遺伝子解析が進むにつれ、*TGFBR1* および *TGFBR2* の遺伝子変異を有する患者のなかには、特徴的な顔貌をあまり認めず、むしろ、血管型 Ehlers-Danlos 症候群(vEDS)類似の皮膚症状を呈する症例もあることがわかり、2006 年、従来の患者群を LDS1 型、後者の患者群を LDS2 型と分類することが提唱されたが<sup>3)</sup>、1 型・2 型の間には明確な分類基準はない。最近、同じ TGF- $\beta$  シグナル伝達系分子である *SMAD3* や TGF- $\beta$  2 をコードする遺伝子の変異によっても「動脈蛇行」「眼間開離」「二分口蓋垂」などの類似の臨床型を呈することが示され<sup>4-6)</sup>、これらも広義の LDS に加えられているが、臨床症状や経過は原因遺伝子によりやや異なる。2013 年現在の OMIM 分類では、*TGFBR1* および *TGFBR2* 遺伝子変異を有し、LDS に特徴的な「眼間開離」「二分口蓋垂」の所見を呈し顔貌異型性の強いものをそれぞれ LDS1A および LDS1B、同じ *TGFBR1* および *TGFBR2* 遺伝子変異によるが、特徴的顔貌に乏しくむしろ vEDS 類似の皮膚所見を呈するものを LDS2A および LDS2B、*SMAD3* 遺伝子変異によるものは LDS3、*TGFBR2* 遺伝子変異によるものは LDS4 と分類されている。本稿でもこの分類に沿って概説するが、*SMAD3* および *TGFBR2* 遺伝子変異によるものは 2 型

LDS とされ症例報告数も少ないため、特に記載がなければ *TGFBR1* および *TGFBR2* 遺伝子変異による LDS についての記述とする。

## 疫 学

*TGFBR1* および *TGFBR2* などの TGF- $\beta$  シグナル伝達系遺伝子の変異により発症する単一遺伝子病である。遺伝形式は常染色体優性遺伝であるため、罹患した親からは児の性別に関係なく 50% の確率で次世代に伝わる。LDS の約 25% は両親いずれかに由来する遺伝子変異により発症し、約 75% は新生突然変異によるとされている<sup>3)</sup>。親から遺伝した場合の遺伝的浸透率はほぼ 100% と考えられるが、症状および重症度については、同一家系内でも個人差が大きい。有病率は、症例報告もまだ少なく不明であるが、MFS が疑われた患者の約 5% が、遺伝子解析の結果 LDS であったという報告もある。

平成 21 ~ 23 年度の厚労省研究班の解析では、臨床的に MFS が疑われた患者の 12% が遺伝学的検査により LDS と判明しており、MFS の有病率が 5,000 ~ 10,000 人に 1 人であることを考えあわせると、数万から 20 万人に 1 人と推定される。原因遺伝子別では、*TGFBR2* 遺伝子変異例が 70%、*TGFBR1* 遺伝子変異例が 20%、*SMAD3* 遺伝子変異例が 5%、*TGFBR2* 遺伝子例が 1% 程度とされるが、当院での解析では、*TGFBR2* 遺伝子変異例と *TGFBR1* 遺伝子変異例がともに 40% 程度であり、*SMAD3* 変異例も 14% と比較的多かった。これは、LDS2A や LDS3 に分類される症例では、身体的特徴が乏しく未診断の症例が多いためと考えられた。

## 病因・病態

TGF- $\beta$  シグナル伝達系分子の異常により発症する (Fig. 1)。TGF- $\beta$  は、各種細胞の増殖・分化の調節に関わる多機能分泌因子であるため、このシグナル伝達系の異常により全身の結合組織に症状があらわれるが、なかでも血管系、顔貌、骨格系、皮膚の症状が特徴的である。遺伝子変異のほとんどは機能喪失型のミスセンス変異あるいは部分欠失変異であるにもかかわらず、組織解析では、下流の TGF- $\beta$  シグナル系が亢進していることが多くの実験で示されている。MFS でも、原因遺伝子である *FBNI* のハプロ不全により TGF- $\beta$  シグナル伝達系への抑制作用が不十分となることが病態生理の根幹にあるとされており、最近では TGF- $\beta$  シグナル

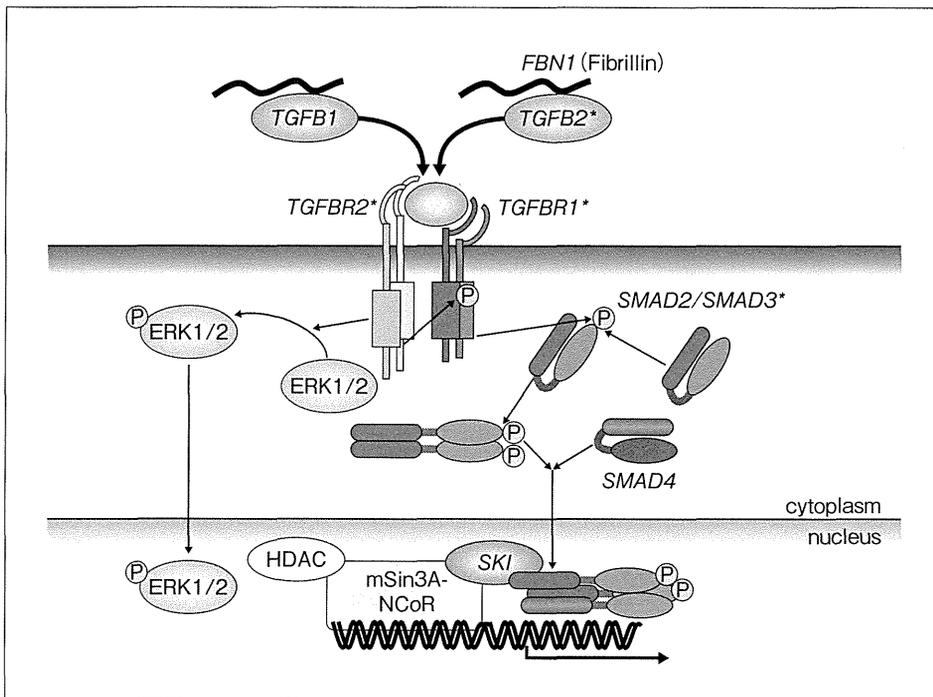


Fig. 1 TGF- $\beta$  signaling pathway genes.

Genes associated with LDS (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* and *TGFB2*) are members of the TGF- $\beta$  signaling pathway as shown here. Fibrillin 1, coded by *FBN1* for Marfan syndrome, is also known to regulate TGF- $\beta$  activity.

系の亢進がこれら2疾患に共通する病態であると考えられている。

### 臨床所見

#### 1. 心血管系：大動脈瘤・中小動脈瘤・蛇行・先天性心疾患(PDA, VSD/ASD, BAV, ほか)

胸腹部大動脈の拡張または解離は、*TGFBR1*あるいは*TGFBR2*遺伝子変異によるLDS1, LDS2では95%以上、*SMAD3*遺伝子変異によるLDS3でも80%の患者で認められ、予後を考えるうえで最も重要な所見である。拡張部位はMFSと同様に大動脈基部(バルサルバ洞)を含んでいる場合がほとんどである(Fig. 2A)が、一部に基部拡張を伴わないまま下行大動脈の解離に至る症例も存在する。また、大動脈解離は、MFSに比べより小さい血管径で発症することが指摘されており、患者管理上、MFSとの鑑別は重要である。

また、MFSでは、病変部位は大動脈にほぼ限局しているのに対し、LDSでは、上腸間膜動脈、鎖骨下動脈、総腸骨動脈(Fig. 2B)、冠動脈、脳動脈など、あらゆる分枝動脈に及ぶのも特徴的である。血管の病理組織像では、弾性線維の断裂、エラスチン成分(弾性成分)の消失、中膜における無形基質成分の沈着を認める<sup>7)</sup>。これ

らの変化は、幼少児の手術症例でも認められることにより、弾性線維の破壊に伴う二次的な変化というより、弾性線維形成そのものが重度に障害されていると考えられる。なお、病理所見からだけでは、MFSとの鑑別は難しい。

動脈蛇行はLDSにおける代表的所見であるが、必ずしも全例で認めるわけではない。しかし、動脈瘤形成が明らかでない若年期から認めることもあり診断的価値は高い(Fig. 2C)。頭頸部の動脈で認めることが多いため、LDSが疑われる患者では、頭頸部血管を含めた画像検査が勧められる。

先天性心疾患の合併は当初より指摘されており、報告例での合併頻度は20～50%程度であるが、当院での解析症例では28%で、なかでもPDA, ASDが比較的多かった。心奇形自体は治療の対象にはならないことも多いが、心奇形合併による血行動態の変化が血管病変をより重症化させることもあり、注意が必要である。僧帽弁逸脱(MVP)は、20～30%程度に認められるという報告もある。当院の解析例でも27%であり、MFSに比べると合併頻度は低い。*SMAD3*遺伝子変異によるLDS3ではMVPの頻度が50%という報告もあるが、当院の解析例では13例中1例に認めたのみである。

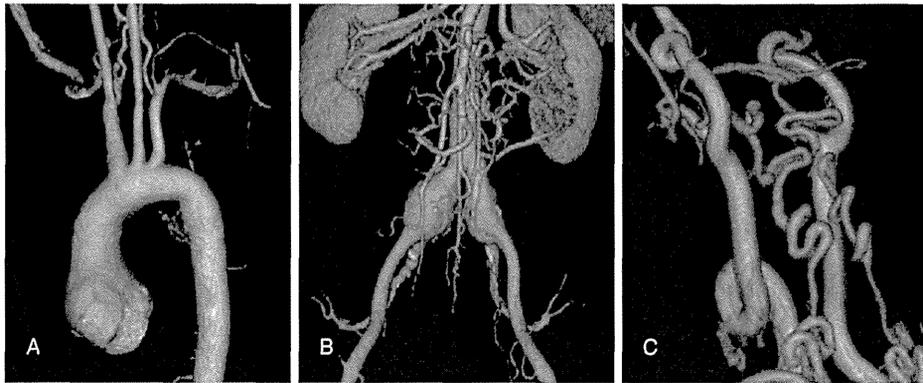


Fig. 2 Vascular manifestations in LDS.

A: Aortic root dilatation(Φ60mm), B: Bilateral CIA aneurysm, C: Tortuosity of vertebral arteries

2. 特徴的顔貌：眼間開離，口蓋裂／二分口蓋垂(Fig. 3A)，頭蓋骨縫合早期癒合による頭蓋変形(Fig. 3B)，小顎・顎後退，頬骨低形成，眼裂斜下，青色強膜，斜視，高口蓋，叢歯，早老様顔貌など

眼間解離，口蓋裂／二分口蓋垂(軽症では分割線だけを認める幅広の口蓋垂の場合もある)はLDSに共通する特徴的な所見として強調される。当院の解析症例でも，それぞれ91%，73%に認めた。これらの異形性の重症度と心血管系合併症の重症度が相関するという報告もある。ただし，これらの所見がMFSでも時にみられることには留意すべきである。

3. 骨格系：細長い指(クモ状指)(Fig. 3C)，側彎，漏斗胸・鳩胸，先天性内反足(Fig. 3D)，頸椎不安定症・頸椎骨奇形，関節過可動性，関節拘縮，扁平足など

クモ状指，側彎，漏斗胸・鳩胸，関節過可動性，などの骨格的特徴はMFSに類似するが，高身長は必ずしも伴わない。前記のうち，先天性内反足，頸椎不安定症・頸椎骨奇形，関節拘縮などはMFSでは頻度の低い所見であることから，これらの所見を認めたときはLDSの可能性を念頭におく。ただし，骨格所見をほとんど認めないLDS症例もある一方，MFSでも時にこれらの所見が認められることには留意すべきである。

SMAD3 遺伝子変異によるLDS3では，早期発症の骨関節症が特徴的であり，Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome(AOS)ともいわれる。若年発症の変形性骨関節症に伴う指趾骨や脊椎骨の変形や骨折，骨端症，関節炎等を高頻度に認めるとされ，論文報告例ではほぼ全例で，当院の症例でも40歳以上の患者の80%で認めた。好発部位は，脊椎骨，手指・手首，膝であるが，ほぼ全身の部位で罹患の可能性があり，手術が必要とされる場合も少なくない。

4. 皮膚：柔らかく，静脈血管が透けてみえる薄い皮膚，易出血性，ヘルニア，創傷治癒遅延など

これらは，COL3A1 遺伝子異常によるvEDSではよく認める所見であるが，LDSではvEDSに比しその程度は軽い。血管透過性の薄い皮膚は，小児期には特に眉間部で高頻度に認め，診断的価値が高いとされる。一方，MFSで高頻度に認める線条性皮膚萎縮は，比較的少ない。

5. その他

MFSの60%で認める水晶体偏位はいずれのタイプのLDSでも認められず，鑑別診断上最も重要である。気胸はMFS同様に認めることがあるが，合併頻度は低い。当初の論文報告では，精神発達遅滞が症状の一つにあげられていたが，現在では，頭蓋骨縫合早期癒合症や水頭症に伴う二次的なものと考えられており，通常，知能発達は正常である。女性の場合，MFS同様に周産期における大動脈解離のリスクは高い。その他，LDSではvEDS同様に子宮破裂の症例が報告されており，妊娠分娩時に特に注意すべき事項としてあげられている。しかし，実際には子宮破裂は稀であり，適切な心血管系管理下においては，多くの場合，妊娠・分娩は可能である。

[参考]原因遺伝子の違いによる臨床所見の比較(Table 1)

## 診 断

臨床所見や家族歴より同疾患が疑われる場合には，遺伝子検査で診断を確定する。なお，多くのLDS患者は，2006年に設定されたMFSの診断基準であるGhent基準を満たすことから，従前には，MFSと診断されていた症例も多い。こうした状況を踏まえ，2010年に

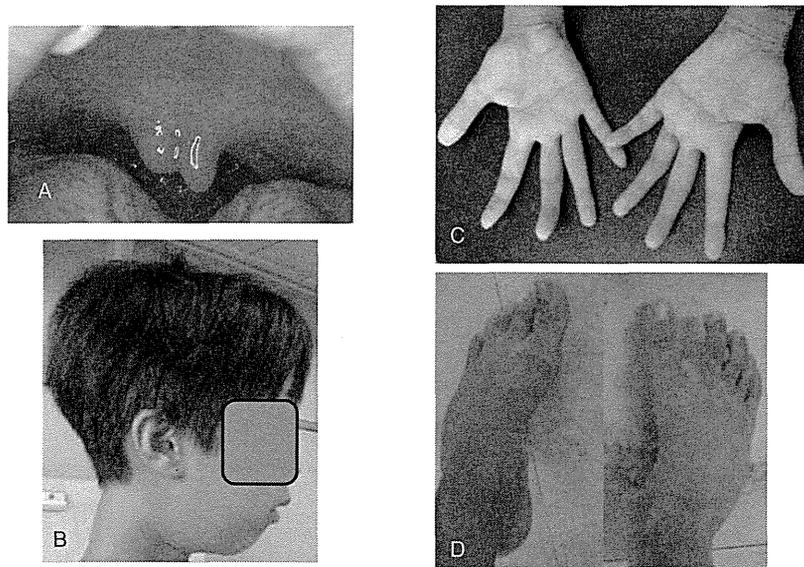


Fig. 3 Clinical features of LDS.  
A: bifid uvula, B: craniosynostosis, C: arachnodactyly, D: talipes equinovarus

Ghent 基準の改訂が行われ、MFS と LDS が鑑別されるに至っている<sup>8)</sup>。

- ・水晶体偏位 (MFS との鑑別)
- ・斜視

## 診断後の評価

### 1. 心血管系

#### (1) 心臓超音波検査

大動脈基部径の拡大、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁逸脱・逆流の有無を調べる。基部拡張の評価は、体表面積に対応した基準値をもとに算出した Z 値で行うことが推奨されている<sup>9)</sup>。

#### (2) 造影 CT または MRA

胸腹部大動脈から分枝動脈に至る全身の動脈系についてスクリーニングを行う。動脈蛇行は、診断上有用な所見であるが、脳血管および頸部血管で認められることが多い。

### 2. 骨格系

以下の評価を行う (X 線撮影・CT・MRI)。

- ・漏斗胸・鳩胸、側彎、扁平足
- ・頭蓋骨縫合早期癒合
- ・頸椎不安定性
- ・Chiari I 奇形
- ・脊髄硬膜拡張

### 3. 眼科的検査

一般的検査に加え、以下の評価を行う。

## 治療と管理

対症療法が基本である。全身性疾患であるため、循環器科、整形外科、眼科、遺伝科各専門医によるチーム診療が望ましい。

### 1. 循環器科

生命予後への影響が最も大きいため、心血管系の管理は最も重要である。MFS と比べ、より小さい血管径でも解離を発症する可能性があること、約半数の患者では、大動脈基部以外の動脈にも動脈瘤・拡張を認めることに注意する。

#### (1) 降圧剤

大動脈基部拡張を認める患者では、圧負荷による径の拡張を抑制するために、高血圧の合併がなくても全例で降圧剤治療が必須である。降圧剤としては、 $\beta$  遮断薬および ARB (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) が一般的に使用される。MFS 同様、Losartan が有効であるとされる (私信)<sup>8)</sup>、症例数が少ないため統計的にはまだ立証されていない。

#### (2) 予防的大動脈基部人工血管置換術

致命的な急性 A 型大動脈解離の発生を予防するため、基部径の拡張を認めた患者では予防的に大動脈基部を人工血管に置換する手術が推奨される。MFS に比

Table 1 Comparison of clinical features between LDS and MFS.

gene	LDS			MFS
	TGFBR1 / TGFBR2	SMAD3	TGFB2	FBNI
Cleft palate/bifid uvula	++	+	+	-
Hypertelorism	++	+	+	-
Craniosynostosis	++	-	-	-
Ectopia lentis	-	-	-	+++
Tall stature	+	+	++	+++
Arachnodactyly	++	+	+	+++
Pectus deformity	++	++	++	++
Club foot	++	+	++	-
Osteoarthritis	+	+++	+	+
Aortic root aneurysm	++	++	++	+++
Arterial aneurysm	++	+	+	-
Early dissection	+++	++	+	+
Arterial tortuosity	++	++	+	-
Mitral valve insufficiency	+	+	++	++
Bicuspid aortic valve	++	+	+	-
Skin Striae	+	+	+	++
Hernia	+	+	++	+
Dural ectasia	+	+	+	+

-: absent or at population frequency, +: observed, ++: common, +++: typical

(Modified from Nat Genet 2012; 44: 922-927)

べ、小さい血管径でも解離を発症するため、成人では大動脈基部径が4cmを超えた時点で手術が勧められ、小児でも、大動脈基部径のZ値が4以上、あるいは年間拡張率が0.5cmを超えた場合に手術が勧められる。なお、骨格病変が強い症例ではより早期に解離する傾向があるとされているため、Z値が3以上になったら手術を考慮すべきという意見もあるが、長期予後考えた際の人工血管径との適合性から、大動脈弁輪径が1.8～2cmに達するまでは、可能な限り内科的治療を優先する<sup>10)</sup>。術式は、MFSと同様に、自己弁温存手術(David手術)あるいは、自己弁温存が困難な症例においては弁付き人工血管置換術(Bentall手術)が行われる。わが国においては小児に対する自己弁温存手術は積極的には行われていないが、欧米では、小児においても良好な成績を収めており、長期的にみても再手術率は低いことから、術後の抗凝固療法を必要としない自己弁温存手術が推奨されている<sup>10,11)</sup>。

## 2. その他の診療科：整形外科，形成外科，眼科，口腔外科，ほか

対症療法が基本であり、MFSに準じる。頭蓋骨縫合早期癒合症の合併例では、頭蓋内圧亢進により脳発達障害を生じる可能性があるので注意する。

## 最近の動向：ARBによる大動脈拡張抑制効果について

2003年、MFSの原因遺伝子FBNIがコードするFibrillin 1タンパクは、大動脈や肺の組織においてTGF-βを不活性型に保持する働きをしており、その機能不全によるTGF-βの過剰な活性化がMFSの病態の根底にあることが、モデルマウスの実験により示された<sup>12)</sup>。その後、TGF-β受容体異常で発症するLDSにおいても、TGF-βの下流シグナルは亢進していること、SLC2A10などTGF-βとは直接関係がないと考えられている遺伝子の異常による動脈瘤でも、TGF-βの活性が上昇していることが示された。最近では、こうしたTGF-βシグナル系の亢進が、大動脈瘤発症・進展の共通機序ではないかと考えられている。これらの研究成果を受け、2006年には、TGF-β抑制作用のあるARB製剤のLosartan(ニューロタン®など)によりFBNI変異マウスにおける大動脈瘤発症が実際に抑制できることが示され<sup>13)</sup>、その後複数の臨床試験において、MFS患者に対するLosartanの大動脈拡張抑制効果の有用性が示されてきている<sup>14,15)</sup>。一方、LDSのモデルであるTGFB2ヘテロ欠失マウスにおいても、Losartanが有効であることが実験で示されており(私信)、現時点ではLDSの治療の第1選択剤と考えられている。

## 謝 辞

写真を提供いただきました国立循環器病研究センター放射線診療部の東将浩先生，愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科の水野誠司先生に深謝いたします。

## 【参考文献】

- 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) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; **36**: 855-860
- 3) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; **355**: 788-798
- 4) 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**: 121-126
- 5) Boileau C, Guo DC, Hanna N, et al: TGFBR2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet* 2012; **44**: 916-921
- 6) Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, et al: Loss-of-function mutations in TGFBR2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet* 2012; **44**: 922-927
- 7) Maleszewski JJ, Miller DV, Lu J, et al: Histopathologic findings in ascending aortas from individuals with Loeys-Dietz syndrome (LDS). *Am J Surg Pathol* 2009; **33**: 194-201
- 8) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; **47**: 476-485
- 9) Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al: Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 507-512
- 10) Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B: The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Curr Opin Cardiol* 2010; **25**: 546-551
- 11) Everitt MD, Pinto N, Hawkins JA, et al: Cardiovascular surgery in children with Marfan syndrome or Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 1327-1332; discussion 1332-1323
- 12) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al: Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; **33**: 407-411
- 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**: 117-121
- 14) Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al: Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2787-2795
- 15) Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al: Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* 2013; **88**: 271-276

# 遺伝性循環器疾患における遺伝子診断の現状

Update in genetic testing for inherited cardiovascular diseases



森崎 裕子

Hiroko MORISAKI

国立循環器病研究センター研究所分子生物学部, 同病院臨床遺伝科

◎単一遺伝子異常による遺伝性循環器疾患として遺伝性結合組織疾患, 遺伝性不整脈, 遺伝性心筋症, 遺伝性肺動脈性肺高血圧 (HPAH), 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) などがあげられる。これらの疾患ではときに致死性合併症を併発することもあり, 早期診断および治療介入による予後改善が期待される場合には, 遺伝子検査による確定診断が有用である。とくに, 先天性 QT 延長症候群 (先天性 LQTS) やカテコールアミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) では原因遺伝子により有効な薬剤や患者管理方針が異なることがあり, 鑑別のための遺伝子検査が推奨される。一方, リスクのある親族での遺伝子診断のためには発端者の原因遺伝子変異の同定が必要であり, 家族管理のために遺伝子検査が行われることもある。しかし, 変異保有者であっても成人後まで発症しない疾患, 有効な治療法のない疾患については, 遺伝子検査を行う際に検査のメリット・デメリット, 検査時期などについて, 症例ごとに十分検討することが大切である。

**Key word** : Marfan症候群 (MFS), 先天性QT延長症候群 (先天性LQTS), 遺伝性心筋症, 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH), 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT)

単一遺伝子異常による遺伝性循環器疾患としては, マルファン症候群 (Marfan syndrome: MFS) などの結合組織疾患, QT 延長症候群 (long QT syndrome: LQTS) などの遺伝性不整脈, 遺伝性心筋症, 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (hereditary pulmonary arterial hypertension: HPAH), 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT; Osler-Rendu-Weber 病) などが代表的である。これらの多くは臨床症状のみから診断可能であるが, 原因遺伝子変異を同定することは類縁疾患との鑑別, より適切な治療管理方針の決定, ときには薬剤の選択などにも有効である。その他, 遺伝子検査により診断を確定することは, 病識の薄い患者への指導, リスクのある親族への早期からの介入などの場面においてもきわめて効果的である。

本稿では遺伝子検査の臨床的有用性について, 疾患ごとに検討する。

## ● 遺伝性結合組織異常・遺伝性大動脈瘤 (表 1)

### 1. Marfan症候群 (MFS) とその類縁疾患

MFS は, *FBNI* 遺伝子の機能的または量的不全により全身の結合組織の障害を生じる常染色体優性遺伝疾患である<sup>1,2)</sup>。心血管系・筋骨格系・眼をはじめ, 肺・皮膚・脊髄硬膜なども冒される。症状の揃った典型例の診断は容易であるが, 非典型例では大動脈解離を発症してはじめて診断されるという例も少なくない。とくに心血管系症状は年齢とともに増悪してくるため, たとえ小児期に異常を認めなくても成人するまでは継続的な管理が必要である。また, 大動脈瘤に対する人工血管置換術を受けた場合でも, 原疾患として MFS が背景にあるときには残存大動脈にも解離を発症するリスクが高いため, 術後も継続的な降圧治療が必須である。これらの場面において遺伝子診断は単に発端者の診断を確定するのみならず, 適切な遺伝カウンセリングを通じて, 継続的な治療管理の必要性やリスクのある親族への早期介入の必要性についての理解を高めるのにきわめて有効であ

表 1 遺伝性大動脈瘤・解離の原因遺伝子

疾患名	原因遺伝子	蛋白	遺伝形式
症候群性 Marfan 症候群 Loeys-Dietz 症候群  血管型 Ehlers-Danlos 症候群	<i>FBNI</i>	Fibrillin-1	AD
	<i>TGFBR1</i>	Transforming growth factor- $\beta$ receptor I	AD
	<i>TGFBR2</i>	Transforming growth factor- $\beta$ receptor II	AD
	<i>SMAD3</i>	Mothers against DPP homolog 3	AD
	<i>TGFB2</i>	Transforming growth factor- $\beta$ 2	AD
	<i>COL3A1</i>	Collagen $\alpha$ -1(III)chain	AD
非症候群性 家族性大動脈瘤	<i>ACTA2</i>	smooth muscle actin	AD
	<i>MYH11</i>	smooth muscle myosin heavy-chain	AD
	<i>MYLK</i>	myosin light chain kinase	AD

る。FBNI 遺伝子の検査は現在、当センターなど一部の専門施設において研究として行われているが、患者の 70%以上、組織解析も合わせれば 90%以上で原因変異が同定される。

MFS の類縁疾患として鑑別上重要なのは TGF $\beta$  シグナル系遺伝子の異常により発症する Loeys-Dietz 症候群 (LDS) である<sup>3,4)</sup>。現在、4 遺伝子が原因遺伝子として同定されているが、多くは *TGFBR1* または *TGFBR2* 遺伝子の変異である。LDS は骨格症状、心血管症状などの臨床症状がしばしば MFS に類似するが、眼間解離、二分口蓋垂、動脈蛇行、頭蓋骨早期癒合などの所見も高率に伴うという違いがある。また、*SMAD3* 遺伝子変異による場合は変形性関節症を認めることが多い。LDS では大動脈径が比較的小さくても、また小児であっても解離を発症することがあるため、MFS 以上に早期の診断と治療介入を必要とすることから、MFS との鑑別診断にも遺伝子診断はきわめて重要である。さらに、MFS と異なり血管外症状の乏しい例もあるため、発端者で遺伝子変異が同定された場合、リスクのある親族では身体所見の有無にかかわらず遺伝子検査あるいは心血管系の精査を行うことが勧められる。

上記 2 疾患においては、TGF $\beta$  シグナルを抑制するとされるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が大動脈拡張予防に効果があるとされ<sup>5,6)</sup>、現在、世界規模で臨床比較試験が進められている。この薬効が確認された場合、将来的には遺伝子変異を有する小児に対しても予防的投薬が行われる可能性が高く、遺伝子診断の重要性はますます高まると

予測される。

## 2. 血管型エーラス・ダンロス症候群

血管型エーラス・ダンロス (Ehlers-Danlos) 症候群は、3 型コラーゲンをコードする *COL3A1* 遺伝子の異常により全身の結合組織、とくに動脈・腸管・子宮の脆弱性を認める常染色体優性遺伝疾患である<sup>7)</sup>。なかでも大動脈破裂/解離・脳動脈瘤破裂の合併はしばしば致死的であり、家族歴聴取ではこれらによる突然死の有無の確認が重要である。身体所見としては血管透過性の菲薄な皮膚、易出血性、特徴的顔貌、指関節の過可動性などを認めることが多い。合併症としてはほかに消化管穿孔・破裂、気胸・血気胸、筋・腱断裂、静脈瘤、頸動脈海綿状動静脈瘻などがある。本症では高度の組織脆弱性のために外科的処置は困難であり、血管カテーテル検査などの侵襲的検査は、治療を目的とする場合以外は避けるべきであるとされる。女性では妊娠中の子宮破裂や動脈解離のリスクがあるため、妊娠前の遺伝カウンセリングを徹底させるとともに、妊娠を希望した場合の管理は専門病院で細心の注意のもとになされるべきである。

臨床診断は専門的な知識や経験がないと難しいことも多く、確定診断のための遺伝子検査はきわめて重要である。また、小児期には症状の乏しい場合がほとんどであるため、発端者で変異が確定した場合、リスクのある親族では合併症リスクの高くなる青年期ごろを目安に遺伝子診断について検討することが、その後のリスク管理においても重要である。

### 3. その他の家族性大動脈瘤・解離

前述のような症候群性遺伝性結合織疾患以外にも、単一遺伝子の異常により遺伝性大動脈瘤・解離を発症する疾患はいくつかある(表1)。これらは大動脈拡張を認めるのみでかならずしも解離を発症するとは限らないが、ACTA2遺伝子異常によるものは若年で解離を発症する症例もあるため<sup>8)</sup>、変異保有者に対しては心臓超音波検査やCT検査により継続的にフォローするとともに、必要に応じて積極的に降圧薬の投与を行うことが重要で、こうした検査対象者の選別のためにも遺伝子診断は有効である。

### 遺伝性不整脈(表2)

遺伝性不整脈の多くは心筋イオンチャネルの遺伝子変異により生じ、しばしば失神発作や突然死の原因となる。代表的疾患として先天性QT延長症候群(先天性LQTS)、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT)、Brugada症候群、不整脈源性右室心筋症(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC)、先天性QT短縮症候群(short QT syndrome: SQTS)があげられる。心電図所見に基づいて診断される場合が多いが、安静時心電図ではかならずしも異常所見を認めるとは限らず、とくにLQTSやCPVTでは遺伝子診断に基づいたリスク管理が推奨されている。また、遺伝子型によって治療や生活管理の方針が異なる場合もあり、そうした側面からも遺伝子診断はきわめて有効である<sup>9,10)</sup>。現在、先天性LQTSの遺伝子検査は保険診療として認められている。

#### 1. 先天性QT延長症候群(先天性LQTS)

遺伝性不整脈のなかでも、とくに診断および治療における遺伝子診断の有用性が確立されている疾患である。LQTSは心電図上の著明なQT時間の延長を認め、torsade de pointes(TdP)とよばれる致死性の多形性心室頻拍や、心室細動などの重症心室性不整脈を通じて、めまい・失神などの脳虚血症状や突然死を引き起こす。薬剤、電解質異常などにより二次的に生じたものを除いた先天性あるいは特発性LQTSが遺伝子検査の対象とな

る。現在13個の原因遺伝子が同定されており、臨床的に先天性LQTSと診断された患者の50~80%でいずれかの遺伝子に原因変異が検出されるが、このうち、KCNQ1変異によるLQT1、KCNH2変異によるLQT2、SCN5A変異によるLQT3がそれぞれ40%、40%、10%を占めている。この3つの型では遺伝子型と表現型との関連研究が進んでおり、遺伝子型別の心電図所見や臨床症状の特徴、有効な治療薬などが明らかになっており、遺伝子型に基づいたリスク管理が勧められている。すなわち、心事故の発症は、LQT1では運動中、とくに水泳中に多く、LQT2では驚愕などの情動ストレス、目覚まし時計、出産などの急激な交感神経刺激がきっかけになることが多いことから、これらの刺激を避けるよう指導する。また、発作予防にはβ遮断薬が有効である。一方、LQT3では心事故は睡眠中や安静時に多く、治療にはメキシレチンが第一選択薬となるが、難治例ではペースメーカー治療がとくに有効である。

遺伝形式は、心電図異常のみで他の身体所見を伴わないRomano-Ward症候群、周期性四肢麻痺・頭部形態異常などを伴うAnderson症候群、合指症・禿頭などを認めるTomothy症候群はいずれも常染色体優性遺伝によるが、両側性感音性難聴と重症のQT延長を認めるJervell & Lange-Nielsen症候群は常染色体劣性遺伝による。

LQTSでは、変異保有者であつてもかならずしも心電図異常を呈するとは限らず、一方、発作防止のための有効な治療法も確立していることから、遺伝子変異の同定された患者の家族についても積極的に遺伝子診断を行うことが推奨されている。

#### 2. カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)

CPVTは、運動や情動の変化、あるいはカテコールアミン投与などの交感神経緊張時に、特徴的な二方向性あるいは多形性の心室頻拍(VT)が誘発され、心室細動(VF)に移行して失神や突然死を引き起こす致死的不整脈のひとつである。器質的疾患がなく、安静時の心電図は正常範囲内であるものと定義されるが、QTc時間が境界域である場合などにはしばしばLQTSと診断されている。

表 2 遺伝性不整脈の原因遺伝子(抜粋)

疾患名	遺伝子	蛋白
<b>先天性 QT 延長症候群</b>		
LQT1	<i>KCNQ1</i>	KvLQT1 (potassium channel $\alpha$ subunit)
LQT2	<i>KCNH2</i>	HERG (potassium channel $\alpha$ subunit)
LQT3	<i>SCN5A</i>	Nav1.5 (sodium channel $\alpha$ subunit)
LQT4	<i>ANK2</i>	Ankyrin B, anchoring protein
LQT5	<i>KCNE1</i>	MinK (potassium channel $\beta$ subunit)
LQT6	<i>KCNE2</i>	MiRP (potassium channel $\beta$ subunit)
LQT7, Andersen syndrome	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1 (potassium channel $\alpha$ subunit)
LQT8, Timothy syndrome	<i>CACNA1C</i>	Cav1.2 (L-type calcium channel $\alpha$ subunit)
LQT9	<i>CAV3</i>	Cardiac caveolin
LQT10	<i>SCN4B</i>	Sodium channel $\beta$ 4 subunit
LQT11	<i>AKAP9</i>	A-kinase-anchoring protein 9
LQT12	<i>SNTA1</i>	Syntrophin- $\alpha$ 1
LQT13	<i>KCNJ5</i>	Kir3.4 subunit of IKACH channel
<b>Brugada 症候群</b>		
BrS1	<i>SCN5A</i>	Cardiac sodium channel $\alpha$ subunit (Nav1.5)
BrS3	<i>CACNA1C</i>	L-type calcium channel $\alpha$ subunit (Cav1.2)
BrS4	<i>CACNB2</i>	L-type calcium channel $\beta$ 2 subunit
BrS2	<i>GPD1L</i>	Glycerol-6-phosphate-dehydrogenase
BrS5	<i>SCN1B</i>	Cardiac sodium channel $\beta$ 1 subunit
BrS6	<i>KCNE3</i>	Transient outward current $\beta$ subunit
BrS7	<i>SCN3B</i>	Cardiac sodium channel $\beta$ 3 subunit
BrS8	<i>MOG1</i>	Nucleocytoplasmic and microtubule transport
BrS9	<i>KCNE5</i>	Transient outward current $\beta$ subunit
BrS10	<i>KCND3</i>	$I_{to}$ potassium channel (Kv4.3)
<b>カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)</b>		
CPVT1	<i>RYR2</i>	Cardiac ryanodine receptor (RyR2)
CPVT3	<i>KJCJ2</i>	Kir2.1 (potassium channel $\alpha$ subunit)
CPVT2	<i>CASQ2</i>	Cardiac calsequestrin (CASQ2)
<b>不整脈源性右室心筋症 (ARVC)</b>		
ARVD9	<i>PKP2</i>	Plakophilin 2
ARVD10	<i>DSG2</i>	Desmoglein 2
ARVD11	<i>DSC2</i>	Desmoscollin 2
ARVD8	<i>DSP</i>	Desmoplakin

原因遺伝子は *RYR2* 遺伝子変異によるもの (CPVT1) が約半数を占めるが、ほかにもいくつか知られている。遺伝形式は CPVT1 は常染色体優性遺伝であるが、その他は原因遺伝子により異なる。予防的内服薬として  $\beta$  遮断薬や  $Ca^{2+}$  遮断薬が使われてきたが、最近 Na チャネル遮断薬である flecainide が有効であることが示された。その他、心室細動や心肺停止の既往例では左交感神経節遮断術や植込み型除細動器 (ICD) の適応となる。LQTS との鑑別診断および治療方針の決定のためにも発端者における遺伝子診断は有用である。また、変異保有者であっても誘発心電図検査で陽性に出るとは限らないため、発端者で変異が同定された場合にはリスクのある親族の遺伝子検

査も勧められる。

### 3. その他の遺伝性不整脈

アジア人に多いとされる Brugada 症候群は胸部 V1-V3 誘導で coved 型 (type 1) あるいは saddle back 型 (type 2) の ST 上昇という特徴的な心電図所見を呈し、とくに成人男性において安静時または夜間睡眠中に心室細動による突然死をきたすことがあり、以前には“ぼっくり病”とされていた疾患である。これまでに 13 の遺伝子が同定されているが、もっとも多い *SCN5A* であっても 20% にすぎず、遺伝子型と表現型との相関も明らかではないことから、遺伝子検査は研究以外の目的では一般的に勧められていない。

ARVC は脂肪変性～線維化に陥った右室心筋

表 3 遺伝性心筋症の原因遺伝子(抜粋)

遺伝子	蛋白	病態
<i>MYH7</i>	Myosin-7	HCM, DCM
<i>MYBPC3</i>	Myosin-binding protein C, cardiac type	HCM, DCM
<i>TNNT2</i>	Troponin T, cardiac muscle	HCM, DCM
<i>TNNI3</i>	Troponin I, cardiac muscle	HCM, DCM
<i>TPM1</i>	Tropomyosin $\alpha$ 1 chain	HCM, DCM
<i>ACTC1</i>	Alpha Cardiac actin 1	HCM, DCM
<i>CSRP3</i>	Cysteine and glycine-rich protein 3	HCM, DCM
<i>LAMP2*</i>	Lysosome-associated membrane protein	HCM, DCM, Danon 病
<i>PLN</i>	Cardiac phospholamban	HCM, DCM
<i>DES</i>	Desmin	HCM, DCM
<i>ACTN2</i>	Actinin, $\alpha$ 2	HCM, DCM
<i>VCL</i>	Vinculin	HCM, DCM
<i>ANKRD1</i>	Ankyrin repeat domain-containing protein 1	HCM, DCM
<i>MYL2</i>	Regulatory myosin light chain 2	HCM
<i>MYL3</i>	Myosin light chain 3	HCM
<i>PRKAG2</i>	$\gamma$ subunit of AMP kinase	HCM
<i>GLA*</i>	$\alpha$ -galactosidase	HCM, Fabry 病
<i>TTN</i>	Titin	DCM
<i>DMD*</i>	Dystrophin	DCM, Becker 病
<i>SGCD</i>	Sarcoglycan, $\delta$	DCM
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	DCM
<i>RBM20</i>	RNA-binding motif protein 20	DCM
<i>TMPO</i>	Thymopoietin.	DCM
<i>TCAP</i>	Titan-Cap	DCM
<i>BAG3</i>	BCL2-associated athanogene 3	DCM
<i>LDB3</i>	LIM domain binding 3	DCM

\* : X連鎖性遺伝.

が原因で心室頻拍～突然死を起こす疾患である。約半数で家族的背景を認め、その約70%で*PKP2*遺伝子変異が同定されるが、それ以外にもいくつかの原因遺伝子が同定されている。発端者で変異が同定された場合にはリスクのある親族の遺伝子検査も勧められる。

SQTSは心電図上でQTc時間の短縮を認め、頻拍発作を呈する疾患であるが、電解質異常などに併発する二次性のものが多く、遺伝子異常による先天性SQTSはきわめてまれである。

### ● 遺伝性心筋症(表3)

心筋症は臨床病態により、肥大型(hypertrophic : HCM)、拡張型(dilated : DCM)、拘束型(restrictive : RCM)などに分類される。心筋梗塞などの他の心臓疾患や感染症に続発することも多いが、原因の明らかでない特発性心筋症では家族発症を認める場合があり、こうした症例を中心に遺伝子研究が進められ、これまでに多くの原因遺

伝子が同定されている。HCMでは40～60%で原因遺伝子が検出され、その多くは*MYH7*および*MYBPC3*遺伝子の変異である。一方、DCMで遺伝子変異が同定されるのは家族性DCMの15～30%にすぎない<sup>9,11,12</sup>。遺伝形式はいずれも常染色体優性遺伝によるものが多い。遺伝性心筋症の診断は臨床所見に基づいてなされ、また原因遺伝子の特定は直接には治療方針の決定に結びつかないことが多いため、遺伝子診断はリスクのある親族のスクリーニングを目的とした場合にのみ行うのが原則である。

### ● 遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は従前は急速に進行し有効な治療法のない予後不良の疾患であったが、近年の分子生物学的研究による発症機序の解明もあり、数々の効果的な治療薬が開発されるに至っている。遺伝性PAH(hereditary PAH : HPAH)においては、遺伝子診断により発端者で

原因変異が同定された場合には、リスクのある親族へのスクリーニングによる早期治療介入の可能性も現実味をおびてきている。HPAHの70%以上で *BMP2* 遺伝子の変異が同定されるが、ほかにも *ACVRL1*, *ENG*, *SMAD9*, *CAVI*, *KCNK3* が原因遺伝子として同定されている。これらの遺伝子変異による HPAH はすべて常染色体優性遺伝によるが、変異保因者であってもかならずしも発症するとは限らず、たとえば *BMP2* 遺伝子変異による HPAH 家系での解析では浸透率は27%にすぎなかった<sup>13)</sup>。また、多くは成人後に発症するため、保因者診断の際には、遺伝カウンセリング等により、早期介入によるメリットと発症前診断のデメリットを十分説明し理解を得たうえで行う。

### 遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)

遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)は Osler-Rendu-Weber 病ともよばれる常染色体優性遺伝性疾患で、皮膚および粘膜の末梢血管拡張、肺・脳・肝などの多発性動脈静脈奇形(AVM)、それによる反復性出血を特徴とする<sup>14)</sup>。原因遺伝子として *ENG*, *ACVRL1*, *SMAD4* が同定されている。当院の解析では、臨床的診断基準により診断された患者の90%以上で *ENG* あるいは *ACVRL1* の遺伝子変異が同定されている<sup>15)</sup>。遺伝的浸透率も90%以上と高いが、年齢とともに症状が顕性化してくる傾向があることから、若年者では診断が難しいことも少なくない。一方で、脳・脊髄AVMや肺AVMでは出血や脳膿瘍などの重篤な合併症を引き起こすこともあり、リスクのある親族においてはAVMのスクリーニングが推奨されるた

め、スクリーニング対象者の選別のためにも発端者における遺伝子診断は有効である。

### おわりに

遺伝子検査技術の進歩により、臨床の現場においても遺伝子診断は欠かすことのできないものになりつつある。たしかに、鑑別診断や早期診断における有用性は間違いないが、他方、成人後に発症する疾患、有効な治療法のない疾患においては、発症前診断となる場合もあり、検査の適応には注意が必要である。いずれにせよ、遺伝子検査を行う際には検査のメリット・デメリットについて症例ごとに検討することが大切である。

### 文献

- 1) Dietz, H. C. et al. : *Nature*, **352** : 337-339, 1991.
- 2) Canadas, V. et al. : *Nat. Rev. Cardiol.*, **7** : 256-265, 2010.
- 3) Loeys, B. L. et al. : *Nat. Genet.*, **37** : 275-281, 2005.
- 4) Van Hemelrijk, C. et al. : *Curr. Opin. Cardiol.*, **25** : 546-551, 2010.
- 5) Habashi, J. P. et al. : *Science*, **312** : 117-121, 2006.
- 6) Brooke, B. S. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **358** : 2787-2795, 2008.
- 7) Pepin, M. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **342** : 673-680, 2000.
- 8) Guo, D. C. et al. : *Nat. Genet.*, **39** : 1488-1493, 2007.
- 9) Tester, D. J. and Ackerman, M. J. : *Circulation*, **123** : 1021-1037, 2011.
- 10) Schwartz, P. J. et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.*, **62** : 169-180, 2013.
- 11) Ingles, J. et al. : *Heart Lung Circ.*, **20** : 681-687, 2011.
- 12) Gollob, M. H. et al. : *Can. J. Cardiol.*, **27** : 232-245, 2011.
- 13) Soubrier, F. et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.*, **62** : D13-D21, 2013.
- 14) Faughnan, M. E. et al. : *J. Med. Genet.*, **48** : 73-87, 2011.
- 15) Komiyama, M. et al. : *J. Hum. Genet.*, **59** : 37-41, 2014.

\* \* \*

## 循環器領域の遺伝カウンセリング

森崎裕子

### Genetic counseling in cardiovascular genetic medicine

Hiroko Morisaki

#### 【要旨】

循環器領域における遺伝性疾患としては、マルファン症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群、先天性 QT 延長症候群、遺伝性出血性毛細血管拡張症（オスラー病）が代表的である。これらは、常染色体優性遺伝形式をとるため、次世代への遺伝がしばしば問題となる。また、小児期から成人後まで長期的視野に立った患者管理が必要とされるため、遺伝カウンセリングにおいても、主治医との連携を図りながら、クライアント自身が疾患の特徴と日常管理における注意点を理解し、自分あるいは家族のおかれた状況を受容し、今後の生活に前向きに取り組んでいけるようサポートしていくことが大切である。

キーワード：マルファン症候群 Marfan syndrome, 血管型エーラス・ダンロス症候群 vascular Ehlers-Danlos syndrome, 先天性 QT 延長症候群 congenital long QT syndrome, 遺伝性出血性毛細血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

#### はじめに

循環器領域における遺伝性疾患としては、マルファン症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群などの遺伝性結合織疾患、QT 延長症候群などの遺伝性不整脈、遺伝性出血性毛細血管拡張症（オスラー病）などの先天性血管形成異常、肥大型／拡張型心筋症、心ファブリー病などの遺伝性心筋症が代表的疾患としてあげられる。これらの疾患の多くは常染色体優性遺伝形式をとるため、親から子への遺伝がしばしば問題となり、就学、結婚・妊娠、就労に際して、適切な遺伝カウンセリングが求められる。

また小児期には比較的軽症であっても、成人期以降に顕性化し、一旦合併症を発症すると生死に関わるような疾患も多く、医療者の視点からは小児期から長期的視野に立った患者管理が必要とされる。遺伝カウンセリングにおいても、クライアントがそれぞれの疾患の特徴と日常管理における注意点を理解し、病気と自分あるいは家族のおかれた状況を受容したうえで、今後の生活に前向きに取り組んでいくことができるようになることを目標とする。

こうした視点にたち、本稿では学会講演で紹介した疾患の中から、特にマルファン症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群、QT 延長症候群、遺伝性出血性毛細血管拡張症（オスラー病）を取り上げ、それぞれの疾患ごとにその特徴とカウンセリングの要点をまとめながら概説する。

国立循環器病研究センター研究所分子生物学部・病院臨床遺伝科

Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

平成 26 年 8 月 20 日受付

平成 26 年 9 月 30 日受理