

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（令和元年度）

「循環器疾患を主徴とする先天異常症候群」

研究分担者 森崎 裕子

榊原記念病院 臨床遺伝科 医長

研究要旨

マルファン症候群（ロイス・ディーツ症候群を含む）および血管型エーラス・ダンロス症候群は、大動脈瘤・解離などの循環器症状を主徴とする先天異常症候群である。また、遺伝性大動脈瘤・解離は、前述の3疾患のような全身性の結合組織異常所見は伴わないが、やはり高率に若年性大動脈解離を発症する遺伝性疾患である。大動脈瘤・解離は、ときには致死性となる重篤な合併症であるため、これらの疾患患者におけるQOLの向上には、早期診断・早期治療介入により、心血管系合併症を最小限にとどめることが重要である。早期診断には、遺伝学的検査が有効であるが、どのような患者を検査対象とするかの選定には、臨床症状の分析が必要であり、そのためには、診断基準を満たすような典型例のみならず、非典型的な経過や症状を呈した症例の情報蓄積が必須である。今年度は、前年度に引き続き、遺伝学的検査で診断が確定した症例から特に非典型的な症状や経過を呈した症例を選び、その臨床像について検討した。

研究協力者

小原 収 かずさ DNA 研究所 副所長・技術開発研究部長

A. 研究目的

マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、および血管型エーラス・ダンロス症候群は、大動脈瘤・解離などの循環器症状を主徴とする先天異常症候群であり、2015年に厚生労働省の指定難病に指定されている。マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群では、若年期から大動脈拡張などの特徴的血管病変を呈し、適切な治療介入が行われない場合には、高率に大動脈解離を発症する。血管型エーラス・ダンロス症候群では、これに加え、脳動脈も含めた全ての血管の脆弱性による動脈解離や破裂をしばしば合併する。また、遺伝性大動脈瘤・解離は、前述の3疾患のような全身性の結合組織異常所見は伴わないが、やはり高率に若年性大動脈解離を発症する遺伝性疾患で、近年の分子遺伝学研究により原因遺伝子が明らかにされてきた一連の大動脈疾患を包括している。大動脈解離も動

脈破裂も、時に致死性となる重篤な循環器系合併症であり、いったん発症するとその後のQOLは大きく低下する。したがって、患者のQOLの向上には、心血管系イベントの発症予防が極めて重要である。

近年、マルファン症候群の若年患者における大動脈病変の進行抑制にベータ遮断薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が有効であることが大規模臨床試験で示された。また、ロイス・ディーツ症候群においても、ARBが大動脈病変の進行抑制に有効であることは、経験的によく知られている。さらに、こうした治療は、径拡大の早期に開始したほうがより効果的であることから、より早期に診断し、大動脈の拡張を抑制することにより、大動脈解離のリスクを減らすことができると期待されている。こうした早期の確定診断のためには、遺伝学的検査は極めて有効である。また、ロイス・ディーツ症

候群の一部の症例では、マルファン症候群に比較して血管病変の進行が早いことが知られており、降圧剤の容量や手術適応が異なることから、鑑別診断としての遺伝学的検査も重要視されている。

一方、血管型エーラス・ダンロス症候群の場合、典型例での診断は比較的容易であるが、非典型例では、動脈破裂や大動脈解離などの重篤な合併症を発症して初めて背景にある原疾患の診断に至るといったケースも少なくない。したがって、この場合の確定診断も、遺伝学的検査によるところが大きい。

このように、これらの疾患の早期診断に遺伝学的検査が重要であることは疑いないが、どのような患者を検査の対象とするかの選定には、臨床症状の分析が必要であり、そのためには、診断基準を満たすような典型例のみならず、非典型的な経過や症状を呈した症例の情報蓄積が必須である。今研究では、これらの疾患を確実に診断できる遺伝学的検査体制の構築し早期診断に役立てることにより患者のQOLを向上させることを最終目的とし、遺伝学的検査により診断が確定した患者の小児期から成人後までの臨床経過を詳細に検討することにより、遺伝学的検査を検討すべき患者の臨床的特徴を探った。今年度は、昨年度に続き、非典型的な症状や経過を呈した症例を選び、より幅広い臨床像について検討することとした。

B. 研究方法

①疾患遺伝子解析

前年度までの先行研究にて、ハイブリ濃縮法を併用した次世代シーケンス (NGS) 解析法 (パネル解析) の精度が確認されている。

遺伝子解析は、最初に現在かずさ DNA 研究所で保険診療として行っている遺伝子解析パネルを用いて解析を行い、原因遺伝子バリエーションが検出されなかった場合に、前年度までの本研究で使用した研究用解析パネルを用いて追加解析を行った。いずれの解析も、ハイブリ濃縮法を併用した次世代シーケンス解析法 (パネル解析) によるが、対象遺伝子数が異なる。保険診療用パネルは、FBN1、TGFB1、TGFB2、SMAD3、TGFB2、TGFB3、COL3A1、ACTA2、MYH11、MYLK、SLC2A10、EFEMP2、FBN2、FLNA の 14 遺伝子を含むが、研究用パネルには、これに加え、関連する 15 遺伝子が含まれている。

解析は、全コーディングエクソン領域および、エクソン・イントロン境界の上下流 20 塩基の領域について、一般人でのアレル頻度が 0.01%以

下の塩基置換および短い塩基配列の欠失・挿入の有無を、コンピュータによる解析で検討を行った。さらに、さらに、領域ごとのリード数を比較することにより、CNV 解析も行った。

今年度の対象は、2019年2月～2020年3月に、マルファン症候群類縁疾患および遺伝性大動脈瘤・解離を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者 30 名とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、榊原記念病院倫理委員会の承認を得た研究計画 (承認番号 16-035) に基づき、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など、倫理面への配慮を十分に行った。また、全ての解析は匿名化のもとでおこなわれ、対応表は、個人情報管理責任者により管理されている。

②臨床情報の検討

マルファン症候群類縁疾患を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者について、病院カルテから抽出した情報をもとに、情報収集をおこない、遺伝学的情報との関連を検討した。

C. 研究結果

①疾患遺伝子解析

2019年度には、新規に、保険診療パネルによる遺伝学的検査により、マルファン症候群 (FBN1 遺伝子異常) 9例、ロイス・ディーツ症候群 (TGFB2, SMAD3 遺伝子異常) 2例、血管型エーラス・ダンロス症候群 (COL3A1 遺伝子異常) 1例、遺伝性大動脈瘤・解離 (ACTA2, MYH11 遺伝子異常) 2例、異所性灰白質症候群 (FLNA 遺伝子異常) 1例の計15例、研究用パネルにより、古典型エーラス・ダンロス症候群 (COL5A1, COL5A2 遺伝子異常) 2例、計17例において、遺伝学的検査により原因遺伝子バリエーションが検出された。

②遺伝学的検査により診断確定した患者の臨床所見の解析

a)マルファン症候群

今回FBN1遺伝子の病原性バリエーションが検出されたマルファン症候群9例 (うち小児2例) の検討では、診断基準における大動脈基部病変を認

めたのは8例(95%、成人例では7例中7例(100%)、水晶体偏位を認めたのは4例(44%)であった。また、systemic score 陽性(7点以上)は8例(89%)であった。大動脈解離の家族歴を認めたのは6例(67%)であった。

b) ロイス・ディーツ症候群

ロイス・ディーツ症候群として新たに診断されたのは、2例(*TGFB2*, *SMAD3*遺伝子)であった。*TGFB2*遺伝子変異の一例は、大動脈基部拡張は軽度であり、主病変は、僧帽弁および大動脈弁の高度の逸脱と変性とそれに伴う弁閉鎖不全と変形性骨病変であった。家族歴を認めたのは、2例中1例(50%)であった。

c) 血管型エーラス・ダンロス症候群

慢性腹部大動脈解離と家族歴から遺伝学的検査に至った1例。他症状としては特徴的顔貌とあざや歯肉出血などの易出血性を認めた。

d) 遺伝性大動脈瘤・解離

ACTA2 遺伝子変異を認めた2例は、いずれも血管外症状は認めず、上行大動脈解離が初発症状であった。いずれも大動脈解離の家族歴は認めていない。

③新規臨床所見の検討

i) *TGFB2*遺伝子の既報ミスセンス変異を認めたロイス・ディーツ症候群の一例

56歳女性。55歳時の健診で心雑音を指摘され、心エコー検査による精査で、大動脈弁および僧帽弁の閉鎖不全を認めた。姉が、僧帽弁逸脱による高度僧帽弁閉鎖不全と体型よりマルファン症候群と臨床診断されていたが、本人は、高身長(167cm)と反復性気胸の既往は認めるものの、体型からはマルファン症候群は否定的であったことから、診断を目的として遺伝学的検査が施行された。その結果、*TGFB2*遺伝子に既報のミスセンス変異を認め、ロイス・ディーツ症候群4型(LDS4)と診断が確定した。LDS4は、他のロイス・ディーツ症候群に比べ大動脈基部拡張は軽微な傾向があるとされるが、本症例でも、大動脈基部径は39mmであり、年齢を考慮すると正常範囲内であった。同バリエントは、これまで国内外で6例の報告があり、全例で有意な大動脈基部拡張(Zスコア>3)を認めるものの予防的基部置換術を受けた例は1例のみで残りの症例は経過観察となっている。一方、僧帽弁逸脱はほとんどの例で認めており、1例では僧帽弁形成術が行われていたが、大動脈弁逸脱は過去に報告がない。本症例の逸脱所見はBarlow型僧帽弁逸脱に酷似するものであり、共通の機序で生じているものと思われた。

その他、高度の動脈蛇行、末梢関節(指・足)の関節可動性の亢進、脊髄髄膜瘤、気胸など、ロイス・ディーツ症候群に合致する所見を認めた。マルファン症候群とされている姉も同疾患である可能性が高いことから、遺伝学的検査を予定している

ii) *COL3A1*遺伝子のGlyの典型的ミスセンス変異を認めた血管型エーラス・ダンロス症候群の一例

48歳男性。41歳時の健診Xpにて弓部大動脈部の拡張所見を認めたことから精査が行われ、偶発的に慢性大動脈解離が見つかった。解離は弓部遠位から腎動脈分岐に及ぶ広範囲の偽腔開存型解離であったが、発症時の自覚症状に乏しく、解離発症時期は明らかではない。他院にて経過観察されていたが、昨年、弟が腸管壊死を発症し血管型エーラス・ダンロス症候群と診断されたことから、本人も遺伝学的検査を希望して当院来院。臨床的には、特徴的顔貌、小児期からの易出血性、30歳時の消化管大量下血、薄い皮膚など、血管型エーラス・ダンロス症候群に合致する所見を多数認めたが、指関節の過可動性は認めなかった。

iii) *FLNA*遺伝子の既報ミスセンス変異を認めた異所性灰白質合併エーラス・ダンロス症候群の一例

41才男性。乳児期より関節過可動は認めるも運動発達は良好であった。0才9ヶ月で高度の僧帽弁逸脱による僧帽弁閉鎖不全と診断。その後のフォローで、弁逸脱は、僧帽弁以外にも、大動脈弁・肺動脈弁、三尖弁にも認められることから「multiple floppy valve」としてフォローされていた。その他に、特異顔貌、皮膚過伸展などを認めた。既往・合併症としては、憩室炎・骨粗鬆症による骨折・過敏性大腸・自律神経失調(立ちくらみ)などを認めている。46才で僧帽弁置換術。兄にも同様の所見を認めたため、先天性結合織疾患を疑われて遺伝子解析を施行したところ、*FLNA*遺伝子に既報の病原性バリエントを検出。脳MRIにて異所性灰白質も認めたため、*FLNA*遺伝子変異による異所性灰白質合併エーラス・ダンロス症候群と診断した。*FLNA*遺伝子変異では、大動脈基部拡張の合併も多いが、本症例では認めていない。

D. 考察

マルファン症候群(ロイス・ディーツ症候群を含む)および血管型エーラス・ダンロス症候群は、いずれも循環器疾患を主徴とする先天異常

症候群であり、大動脈解離など、ときには致死性となる重篤な循環器系合併症を高率に伴うことから、QOLの向上には、早期診断・早期治療介入により、これらの合併症を最小限にとどめることが重要であるとされる。

このうち、マルファン症候群は、臨床的診断基準として改訂ゲント基準が定められており、今回遺伝子解析にて確定診断された患者9例はすべてこの基準を満たしていた。このうち、家族解析から拾い上げられた小児1例は、遺伝子診断後の精査で水晶体偏位が検出され、家族歴と合わせて診断基準を満たしていた。現時点では大動脈基部病変や高身長以外の特徴的骨格所見は認めていないが、父親が解離を発症していることから、今後、注意深いフォローが必要となる。

一方、小児期に水晶体偏位をみとめ、マルファン症候群が疑われていた45才男性は、循環器科でその後のフォローがなされないまま、30才で大動脈弁不全症状から大動脈基部の高度拡張と診断され予防的基部置換手術を受けるも、7年後に胸部下行大動脈解離を発症した。予防的基部置換手術は、上行大動脈解離に対する発症予防効果はあるものの、下行大動脈の解離の発症予防にはならないことから、基部拡張が軽微なうちに降圧剤治療を開始し、大動脈拡張自体を抑制することが、QOLの向上には必要である。そのためにも、遺伝子診断により早期に診断を確定しその後の循環器科での適切なフォローにつなげる必要性を実感した一例であった。

ロイス・ディーツ症候群は、原因遺伝子により臨床症状が異なる傾向があることが知られているが、今回診断された *TGF β 2* 遺伝子異常による LDS 4 は、他のロイス・ディーツ症候群と異なり、弁異常が強く現れる傾向があるとされる。また、大動脈解離の発症は比較的少ないが、ほぼ全例で大動脈弁輪拡張をみとめており、その他、関節弛緩とそれによる骨関節症状が特徴的であった。

血管型エーラス・ダンロス症候群では、今回の症例も含め、大動脈解離を発症しても強い痛みを伴わず自然寛解し、その後、健診等で偶然慢性解離と診断される、という症例が複数例存在する。強い痛みを伴わない機序は不明であるが、こうした症例では、無治療の場合、その後、瘤径の拡大による大動脈破裂のリスクが高くなることから、遺伝子解析により診断を確定しておくことが望ましい。

なお、今回遺伝子診断により診断が確定した17例のうち、15例は保険診療による大動脈瘤・解離遺伝子診断パネル解析により原因バリエーションが特定されたが、2例は、パネルに含まれない古

典型エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子

(*COL5A1*, *COL5A2*) によるものであった。一方、研究用パネルでの追加解析によっても、大動脈瘤・解離遺伝子診断パネルに含まれる14遺伝子に新たなバリエーションが検出されることはなかったことから、保険診療用パネルの変異検出率は十分であることが示された。

E. 結論

マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の身体所見は、互いにオーバーラップするため、臨床所見のみからの鑑別は困難な場合が多い。特に、非典型例については、診断における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。

マルファン症候群においては、一見マルファン症候群様ではない、とされた患者においても、*systemic score* をみると、多くの症例で陽性となっていたことより、丁寧な身体観察から同疾患を疑い、心エコー検査や遺伝子診断へと進むことにより、確定診断に至る可能性が高いと思われた。

一方、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群、遺伝性大動脈瘤・解離については、このような基準がないため、遺伝学的検査がより重視される結果となった。ただし、発端者において遺伝子診断された場合、家族においては遺伝子診断が最も有効な手段であることは間違いなく、本研究でも、複数の患者で早期診断につながり早期治療が可能となっている。若年発症の大動脈瘤・解離を認めた場合には、積極的に遺伝子診断を行い、家族解析につなげることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Balasubramanian M, Verschueren A, Kleevens S, Luyckx I, Perik M, Schirwani S, Mortier G, Morisaki H, Rodrigus I, Van Laer L, Verstraeten A, Loeys B: Aortic aneurysm/dissection and osteogenesis imperfecta: Four new families and review of the literature. *Bone* 121: 191-195, 2019.
- 2) Maeda Y, Takasawa K, Ishii T, Nagashima A, Mouri M, Kunieda J, Morisaki H, Ito T, Mori M, Kashimada K, Doi S, Morio T: A Nonsense *SMAD3* Mutation in a Girl with Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection without Joint Abnormality. *Cardiology* 144: 53-59, 2019.
- 3) Mori R, Matsumoto H, Muro S, Morisaki H, Otsuki R: Loeys-Dietz Syndrome Presented with Giant Bullae and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*,

2020.

- 4) Seike Y, Minatoya K, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J: Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations. J Thorac Cardiovasc Surg 159: 1214-1220.e1211, 2020.
- 5) Yokokawa T, Sugimoto K, Kimishima Y, Misaka T, Yoshihisa A, Morisaki H, Yamada O, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y: Pulmonary Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related to an ACVRL1 Mutation. Intern Med 59: 221-227, 2020.
- 6) 森崎裕子: Marfan 症候群. 医学のあゆみ 268: 782-788, 2019.
- 7) 森崎裕子: エーラス・ダンロス症候群. 日本医師会雑誌 148: 144, 2019.
- 8) 森崎裕子: Marfan 症候群の遺伝学. 小児科臨床 82: 919-925, 2019.
- 9) 森崎裕子: マルファン症候群. 小児科臨床 73: 757-762, 2020.
- 10) 森崎裕子: マルファン症候群. 遺伝子医学 10: 109-114, 2020.

書籍

- 1) 森崎裕子: Marfan 症候群類縁疾患, 循環器症候群 (第3版). 小室一成 (ed): 日本臨床社, 352-357, 2019.

2. 学会発表

- 1) Morisaki H, Ogino H, Minatoya K, Morisaki T: "Pulmonary complications and CT findings of vascular Ehlers-Danlos syndrome". Annual Meeting of American Society of Human

Genetics.(Houston, USA) : 2019.10.15-19.

- 2) Morisaki H: "Clinical features in adolescence among genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome in Japanese: A retrospective study": The Ehlers-Danlos Society Scientific Conference.(Tokyo, Japan) : 2019.11.18-19.
- 3) 森崎裕子: 「 遺伝性結合組織疾患の包括的診療 : 診断・治療・管理・遺伝カウンセリング」: 第49回日本心臓血管外科学会学術総会(岡山) シンポジウム : 2019.2.11
- 4) 森崎裕子, 藤木亮次, 小原 収, 森崎隆幸 : 「Marfan 症候群類縁疾患の診断における遺伝学的検査の結果判定の検討」 第43回日本遺伝カウンセリング学会 (札幌) : 2019.8.3
- 5) 森崎裕子: 「遺伝性大動脈疾患の遺伝子解析」: 第67回日本心臓病学会学術総会 (名古屋) シンポジウム : 2019.9.13

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