

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

「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。

本研究では、①早期診断のために有効とされる遺伝学的検査体制を確立し、②遺伝子診断にて確定された患者の臨床像を検討する、ことにより遺伝学的検査を考慮すべき患者の選定につなげることを目的とした。

その結果、①については、2017～2018年度は、先行研究で確立した29関連遺伝子を含む研究用疾患遺伝子パネルを用いて解析を行い、2019年度は、保険診療で実際に用いられている14遺伝子パネルでまず解析を行い、病原性バリエーションが検出されなかった症例について、研究用疾患遺伝子パネルで追加解析を行った。その結果、保険診療でもちいられている14遺伝子パネルでも、解析遺伝子については、過不足のない検出能力が示された。②については、マルファン症候群の場合、ほとんどの症例はレントゲン基準のみでも診断可能であるが、systemic score 陽性、あるいは水晶体偏位を合併していない症例では、診断が遅れる傾向があり、こうした症例では、遺伝子診断がきわめて有効であった。逆に、systemic scoreに含まれる所見については積極的に評価を行い、必要に応じて遺伝学的検査につなげることが、早期の診断につながる効率的な方法であることが示された。一方、ロイス・ディーツ症候群や血管型エーラス・ダンロス症候群では、関節症状や特徴的顔貌を有さない場合の診断は困難であり、また臨床像もきわめて幅広いことから、同疾患が疑われる場合には、積極的に遺伝子診断が勧められた。遺伝性大動脈解離では、家族歴が最も有力な情報であった。いずれにせよ、発端者で診断がついた場合、家系構成員、特に若年者の診断には遺伝学的検査がきわめて有効であり、基盤拡張のごく初期から積極的な介入が可能であることから、遺伝子診断がQOLの向上につながることを示された。

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ジ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。

B. 研究方法

①疾患遺伝子解析

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（研究用パネル解析）の精度が確認されたことから、最初の2年は、同疾患パネルを用いて、遺伝子解析を行った。最終年度は、最初にかずき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、研究用パネル解析を用いた解析を追加で行った。

研究用パネル解析は、関連する29遺伝子の全コーディングエクソンおよび、エクソン・イントロン境界領域を、アジレント社のプローブを用いて濃縮し、次世代シーケンサー（MiseqまたはHiSeq（イルミナ社））を用いて遺伝子配列を解析し、得られた塩基配列を公開されているヒトゲノムリファレンス配列

（GRCh38/hg38）と比較し、低出現頻度（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した。最初の解析で、十分なリード数（20リード以上）が得られなかった領域については、ターゲット領域をPCR法にて増幅し、サンガー法によるシーケンス解析（ABI3730/ABI3130使用）を行った。

保険診療用パネルは、FBN1、TGFBF1、TGFBF2、SMAD3、TGFB2、TGFB3、COL3A1、ACTA2、MYH11、MYLK、SLC2A10、EFEMP2、FBN2、FLNAの14遺伝子について同様の解析を行った。保険診療用パネルでの解析では、サンガー法での確認を行わなくても十分な精度で変異を検出できることが、別研究で証明されている。

いずれの解析でも、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。

検査対象は、2017年4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115名である。

（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

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

マルファン症候群類縁疾患を疑われて受診した新規患者115例のうち、53例で病原性遺伝子バリエーションを検出した。内訳は、FBN1遺伝子バリエーション31例、TGFB1遺伝子バリエーション4例、TGFB2遺伝子バリエーション3例、SMAD3バリエーション3例、TGFB2バリエーション1例、COL3A1バリエーション2例、ACTA2バリエーション3例、MYH11バリエーション1例、COL1A1バリエーション1例、COL5A1バリエーション2例、COL5A2バリエーション1例、FLNAバリエーション1例、であった。

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

1)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31例の検討では、診断基準における大動脈基部拡張・解離（AAE）を認められたのは28例（90%）、水晶体偏位を認められたのは15例（48%）であった。また、systemic score 陽性（7点以上）は22例（71%）であった。

26例（84%）については改訂セント基準における臨床診断のみで診断可能であったが、5例については、確定診断のために遺伝子診断を必要とした。このうち3例は、診断時には水晶体偏位のみで大動脈基部病変を呈していなかった症例で、本人あるいは家族の遺伝子診断により大動脈病変と関連の証明されたバリエーションが検出されたことにより確定診断に至っている。さらに、このうち2例は、遺伝子診断後の眼科受診で初めて水晶体病変に気がつかれた、という経緯であり、先行した遺伝子診断の有用性が示された。

2) ロイス・ディーツ症候群では、TGFB1およびTGFB2遺伝子異常による7例は、いずれも高度の大動脈基部拡張と動脈蛇行を認めたが、解離発症後に診断された2例を除き、いずれもARB治療開始後の大動脈病変の進行は抑制されており、早期診断・早期治療介入の効果が現れている。また、ARB投与量も、拡張防止のためにマルファン症候群の約2倍量の処方が必要とされる場合がほとんどであるが、副作用なく経過している。一方、解離後に診断された2例は、いずれも多発性動脈瘤・解離を伴っており、複数回の手術が行われていた。また、1例は14才までに2度の網膜剥離を発症している。SMAD3遺伝子異常を認めた3例のうち、1例は、骨格症状、1例は若年性解離、1例は基部拡大と僧帽弁異常、とそれぞれ異なる臨床像を示したが、SMAD3で特徴的とされる変形性関節症は全例で認めた。

TGFB2遺伝子異常は、今回1例で認めたが、特徴は、関節過伸展と心臓弁（僧帽弁・大動脈弁）異常であり、大動脈拡張所見は軽度であった。

3) 血管型エーラス・ダンロス症候群は、今回の解析では新たに診断された2例のみであったが、当院遺伝科でフォロー中の12例の臨床経過からは、以下の臨床的特徴があげられる。

1. 大動脈解離を発症しても、自覚症状に乏しく、慢性大動脈解離として偶然診断される場合がある
2. 特徴的顔貌を認める場合は多いが、易出血性（あざ）や筋関節症状には個人差が大きい。
3. 気胸が初発症状となる症例が多く、また肺CTにて特徴的な多発性肺嚢胞を認める場合があり、診断的価値が高い。

家族例がない場合の早期に診断は難しいが、上記の特徴を考慮し、疑わしい症例には積極的に遺伝学的検査を行い、診断を確定することにより緊急時の体制を整えるべきと思われた。

4) その他

ACTA2遺伝子異常やMYH11遺伝子異常のほとんどは大動脈以外の症状を認めないが、家族歴を認めることが多く、ハイリスク者のスクリーニングをしての遺伝子診断は有効である。

COL1A1遺伝子は骨形成不全症（OI）の原因遺伝子であるが、OIに特徴的な低身長は認めず、関節過可動や青色強膜、骨粗鬆症が主要症状である症例があり、その一部に大動脈病変を認める。

FLNA遺伝子異常は、男性では、エーラス・ダンロス症候群様の皮膚関節所見とマルファン

症候群様の僧帽弁異常（閉鎖不全）を高頻度で認めるが、それとともに、脳画像検査にて異所性灰白質を認めるのが特徴である。

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。

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、80%以上は遺伝子診断を行わなくても診断可能であるが、AAEや水晶体偏位以外の、いわゆるsystemic score陽性となるのは、70%程度にすぎないことから、疑いを持った時点でAAEの有無の確認を行うとともに、鑑別診断のための遺伝学的検査を行うのが望ましい。

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おり、遺伝子診断が診断の決め手になる。大動脈病変の進行が早い症例があること、ARBの増量投与への治療反応性が比較的良いことから、骨格所見や関節症状から同疾患が疑われた場合には、心血管系の精査とともに遺伝子診断を活用した早期診断・早期治療介入が望ましい。

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、無治療ではその後、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。

今回解析したマルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群は、遺伝子は異なるが、共通した所見も多く、鑑別診断が容易でない場合も少なくない。現在、保険診療で使用されている遺伝子パネルは、この3疾患および、遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝子も同時に解析可能であるため、診断に迷う場合には、積極的に遺伝子診断をおこなう、適切な治療介入を行うことがQOLの向上のために重要である。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Aoki R, Srivatanakul K, Osada T, Hotta K, Sorimachi T, Matsumae M, Morisaki H: Endovascular treatment of a dural arteriovenous fistula in a patient with Loeys-Dietz syndrome: A case report. *Interv Neuroradiol* 23: 206-210, 2017.
 - 2) Fujiyoshi T, Minatoya K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Morisaki T, Morisaki H, Ogino H: Impact of connective tissue disease on the surgical outcomes of aortic dissection in patients with cystic medial necrosis. *J Cardiothorac Surg* 12: 97, 2017.
 - 3) Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Ogo T, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, Shimizu A, Toba K, Murohara T, Kondo T: Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary sinus of Valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and FLNA mutation. *Pulm Circ* 7: 734-740, 2017.
 - 4) Hudoyo AW, Hirase T, Tandelillin A, Honda M, Shirai M, Cheng J, Morisaki H, Morisaki T: Role of AMPD2 in impaired glucose tolerance induced by high fructose diet. *Mol Genet Metab Rep* 13: 23-29, 2017.
 - 5) Seike Y, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Itonaga T, Inoue Y, Morisaki H, Morisaki T, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J: Clinical outcomes of aortic repair in young adult patients with ACTA2 mutations. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 65: 686-691, 2017.
 - 6) Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Satoh K, Fukuda K, Adachi O, Saito R, Nakanishi N, Morisaki H, Oyama K, Saiki Y, Okada Y, Shimokawa H: The Efficacy of a Genetic Analysis of the BMPR2 Gene in a Patient with Severe Pulmonary Arterial Hypertension and an Atrial Septal Defect Treated with Bilateral Lung Transplantation. *Intern Med* 56: 3193-3197, 2017.
 - 7) 池本裕美子, 森崎裕子: 中枢性尿崩症を合併した Loeys-Dietz 症候群の 1 症例. *小児科臨床* 70: 1531-1535, 2017.
 - 8) Fujiki R, Ikeda M, Yoshida A, Akiko M, Yao Y, Nishimura M, Matsushita K, Ichikawa T, Tanaka T, Morisaki H, Morisaki T, Ohara O: Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective

- Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn* 20: 572-582, 2018.
- 9) Hibino M, Sakai Y, Kato W, Tanaka K, Tajima K, Yokoyama T, Iwasa M, Morisaki H, Tsuzuki T, Usui A: Ascending Aortic Aneurysm in a Child With Fibulin-4 Deficiency. *Ann Thorac Surg* 105: e59-e61, 2018.
 - 10) Regalado ES, Mellor-Crummey L, De Backer J, Braverman AC, Ades L, Benedict S, Bradley TJ, Brickner ME, Chatfield KC, Child A, Feist C, Holmes KW, Iannucci G, Lorenz B, Mark P, Morisaki T, Morisaki H, Morris SA, Mitchell AL, Ostergaard JR, Richer J, Sallee D, Shalhub S, Tekin M, Estrera A, Musolino P, Yetman A, Pyeritz R, Milewicz DM: Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations. *Genet Med* 20: 1206-1215, 2018.
 - 11) Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Ades LC, Andelfinger GU, Arnaud P, Boileau C, Callewaert BL, Guo D, Hanna N, Lindsay ME, Morisaki H, Morisaki T, Pachter N, Robert L, Van Laer L, Dietz HC, Loeys BL, Milewicz DM, De Backer J: Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J Am Coll Cardiol* 72: 605-615, 2018.
 - 12) Schepers D, Tortora G, Morisaki H, MacCarrick G, Lindsay M, Liang D, Mehta SG, Hague J, Verhagen J, van de Laar I, Wessels M, Detisch Y, van Haelst M, Baas A, Lichtenbelt K, Braun K, van der Linde D, Roos-Hesselink J, McGillivray G, Meester J, Maystadt I, Coucke P, El-Khoury E, Parkash S, Diness B, Risom L, Scurr I, Hilhorst-Hofstee Y, Morisaki T, Richer J, Desir J, Kempers M, Rideout AL, Horne G, Bennett C, Rahikkala E, Vandeweyer G, Alaerts M, Verstraeten A, Dietz H, Van Laer L, Loeys B: A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3. *Hum Mutat* 39: 621-634, 2018.
 - 13) Yokoo K, Yamada G, Chiba H, Ishikawa A, Morisaki H, Saijo H, Kudoh S, Kitamura Y, Hirokawa N, Miyajima M, Watanabe A, Takahashi H: A new ENG mutation in a Japanese family with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations. *Respir Med Case Rep* 25: 73-77, 2018.
 - 14) Balasubramanian M, Verschuere 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
2. 学会発表
 - 1) Morisaki H, Yamanaka I, Ohata T, Kosho T, Wakui K, Fukushima Y, Masuno M, Takahashi K, Watabe T, Morisaki T: TMEPAI mutation causes MFS/LDS-like phenotypes in 2 Japanese families. Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (Orlando, USA) : 2017.10.17-21.
 - 2) 森崎裕子: 遺伝性大動脈疾患における遺伝学的検査 第62回日本人類遺伝学会(神戸)シンポジウム: 2017.11.16.
 - 3) 森崎裕子: 遺伝性大動脈疾患: 遺伝子診断の意義と現状: 第48回日本心臓血管外科学会学術総会(津)卒後教育セミナー: 2018.2.18
 - 4) Morisaki H, Horiuchi M, Hibino M, Sakai Y, Seki R, Kosaki K & Morisaki T: Autosomal recessive cutis laxa syndrome with cardiovascular involvement. Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (San Diego, USA) : 2018.10.16-20.
 - 5) Morisaki H, Yamanaka I, Ohata T, Kosho T, Wakui K, Fukushima Y, Masuno M, Takahashi K, Watabe T, Morisaki T: TMEPAI mutation causes MFS/LDS-like phenotypes in two Japanese families. 10th International research symposium on Marfan syndrome and related disorders. (Amsterdam, the Netherlands) 2018.5.3-5

- 6) 森崎裕子、森崎隆幸、藤木亮次、小原収：遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝学的検査：保険診療としての検査体制整備に向けた試み：第42回日本遺伝カウンセリング学会（仙台）：2018.6.29.
- 7) 森崎 裕子：網羅的ゲノム解析における Incidental Findings(IF)/Secondary Findings (SF)に関する諸問題：第22回日本心不全学会学術集会（東京）シンポジウム：2018.10.11
- 8) Morisaki H: Comprehensive Approach for the Patients with Genetic Aortic Disorders：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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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