

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461143

研究課題名(和文) 若年性大動脈瘤・解離の新規病因としてのフィラミン機能異常に関する検討

研究課題名(英文) FLNA mutations and thoracic aortic aneurysm/dissections : new roles in aortopathy in the young

研究代表者

森崎 裕子 (Morisaki, Hiroko)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：40311451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：FLNA遺伝子は、異所性灰白質の原因遺伝子であるが、胸部大動脈瘤の合併も報告されている。50才以下の若年性大動脈瘤患者のうち原因遺伝子が不明の372例についてエクソーム解析あるいはパネル解析を行った結果、発端者7例でFLNA遺伝子の病的変異を検出した。これらの患者および家系内変異保有者計12例(男性6例、女性6例)の臨床像の検討では、男性では全症例でエーラスダンロス症候群様の皮膚過伸展や関節過可動性を認め、4例に上行大動脈瘤、5例で僧帽弁閉鎖不全を認めた。女性では皮膚関節症状は軽微であったが、上行大動脈瘤を3例、僧帽弁閉鎖不全を3例で認めた。異所性灰白質を認めたのは12例中6例であった。

研究成果の概要(英文)：FLNA was shown as a responsible gene for X-linked PNH. Recently cardiovascular involvement, including valve insufficiency or aortic aneurysm, was reported in several cases with FLNA mutations. We investigated incidence of FLNA mutation in 372 individuals with young-onset or familial TAAD and/or related connective tissue disorders, who were confirmed not to have any pathogenic mutation in FBN1, TGFBR1, TGFBR2, ACTA2 or SMAD3. FLNA mutations were identified in 7 probands (4males 3 females). Family study identified 5 more cases. All 6 male cases showed severe joint hypermobility but PNH were noticed in only 2 cases, while only 2 female cases showed mild joint hypermobility and 4 presented PNH. Aortic aneurysms were presented in 7 cases, and 3 cases needed aortic replacement surgery. 8 cases presented mitral valve insufficiency and 2 went through mitral valve replacement surgery. In total, cardiovascular involvement were common in FLNA mutation carriers.

研究分野：臨床遺伝学

キーワード：FLNA遺伝子 異所性灰白質 エーラスダンロス症候群 胸部大動脈瘤 僧帽弁閉鎖不全

1. 研究開始当初の背景

大動脈瘤・解離など大動脈疾患は高齢化とともに増加しているが、遺伝要因によると考えられる若年発症も少なくなく、その原因遺伝子の解明はかなり進んだが、なお、病因の不明な症例は少なくない。マルファン症候群 (MFS)、ロイス・ディーツ症候群 (LDS) などの病因遺伝子が解明され、細胞外マトリックスの機能異常、細胞内シグナル伝達系とくに TGF- β シグナル系の機能異常、平滑筋収縮タンパク質の機能異常、などが大動脈瘤発症と密接に関係していることが明らかになった。一方で、これらの機能の相互関係の全貌と病態との関係は明らかになったとは言い難い。

一方、細胞遊走能・細胞接着に重要な役割を果たすフィラミンAをコードする *FLNA* 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する患者の一部に、Ehlers-Danlos 症候群様の所見を示す症例があることや、弁異常などの心血管病変を伴う症例があることが報告されていたが、大動脈病変については注目されていなかった。

申請者は、1996年より2013年までに800例以上の遺伝性・若年性大動脈疾患について病因遺伝子変異の探索を行ってきたが、*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *ACTA2*, *SLC2A10*, *SMAD3*等既報の病因遺伝子の変異を認めない64例の中に一部に、*FLNA* 遺伝子の病的変異を認める症例があった。

フィラミンはアクチンとの結合による細胞遊走能や細胞間の接着機能にも重要な役割を果たすほか、シグナル伝達系として様々な重要な機能を果たす TGF β シグナルについて *SMAD2* を介して調節機能を有することが報告されている。しかし、*FLNA* 遺伝子と大動脈病変との関係については、過去に数例の症例報告がなされているのみであったため、症例数を増やして検討する必要があると考えられた。また、細胞間接着

機能ならびに TGF β シグナル系の機能は MFS、LDS の病因に深く関係することから、疾患発症機構の病因の理解を進めるためにフィラミン機能異常との関係を検討することは重要と考えられた。

2. 研究の目的

若年性・遺伝性大動脈疾患患者における *FLNA* 遺伝子変異の実態を明らかにし、その臨床像から、病態との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

既知の病因候補遺伝子に変異の同定されない若年性・遺伝性大動脈疾患患者について末梢血リンパ球より抽出したゲノム DNA を用い、エクソーム解析による変異スクリーニングを行う。これにより、*FLNA* 遺伝子変異が検出された症例については、サンガー法によって変異の確認と病的意義の検討を行った。また大動脈手術組織がある症例については、mRNA 解析も併用した。病的意義の確認および解釈に際しては、必要に応じて家族の DNA 解析もおこなった。こうして原因変異の同定されたフィラミン異常症(*FLNA* 変異)による大動脈疾患症例について、MFS、LDS など *FBN1* や *TGFBRs* 遺伝子など既知の遺伝子変異を有する症例と比較し、病像の差異を転倒した。

4. 研究成果

2016年3月までに、若年あるいは家族性大動脈瘤患者377例のエキソーム解析により、発端者7例(男性4例、女性3例)で *FLNA* 遺伝子の病的変異を検出した。また、家系解析によりさらに5例の変異保有者が検出された。これらの患者および家系内変異保有者計12例(男性6例、女性6例)について、臨床症状の検討を行った。遺伝子はX染色体上にあり、X連鎖優性遺

伝をするが、12 例中 6 例は男性例であり、いずれも母親より原因変異を引き継いでいた。一方、女性発端者 3 例はいずれも突然変異によるものであった。

男性 6 例の臨床症状は、関節過伸展、皮膚過伸展、扁平足等のエーラスダンロス症候群様の症状を全 6 例で認めた。僧帽弁逸脱および閉鎖不全は 6 例中 5 例に認め、2 例は人工弁置換術を施行されていた。大動脈病変は 4 例で認め、うち 1 例は、上行大動脈の人工血管置換術(Bentall 手術)を要していた。異所性灰白質を認めたのは 2 例のみで、けいれん発作は全例で認めなかった。女性 6 例のうち、発端者である 3 例は、いずれも異所性灰白質症から診断に至っているが、脳外病変としては、大動脈基部拡張を全 3 例（うち 2 例は、上行大動脈の人工血管置換術済み）で認め、僧帽弁閉鎖不全を 2 例で認めたが、男性症例で頻度が高かった関節異常や皮膚症状を認めたのは 1 例のみであった。家系解析で *FLNA* 遺伝子変異の保有が認められた 3 症例では、1 例で僧帽弁閉鎖不全、2 例で異所性灰白質症を認めたが、関節異常や皮膚症状はいずれも認めなかった。

全体では、僧帽弁異常を 12 例中 8 例(75%、男性 5 例、女性 3 例)、大動脈病変を 7 例（58%、男性 4 例、女性 3 例）異所性灰白質を 6 例（50%、男性 2 例、女性 4 例）、で認め、有意な性差は認めなかったが、エーラスダンロス症候群様の症状を認めたのは、男性全 6 例と女性発端者 1 例で、明らかに男性症例に多かった。

大動脈病変を認めた 7 例のうち、1 例ではバルサルバ洞部に限局した拡張を認めたが、他の 6 例は、上行大動脈部により強い病変を認めた。これは、*FBN1* や *TGFBR* 遺伝子変異が原因で発症する MFS や LDS との相違点と考えられた。

一方、大動脈病変の有無に関わらず、僧帽

弁の異常（形態異常、逸脱、閉鎖不全）を高率で認める点は、MFS および EDS と類似していた。また、心血管外病変について明らかな性差を認めた点も、他の結合組織異常症との相違点であった。

FLNA 異常症は、これまで異所性灰白質との関連が強調されてきたが、大動脈瘤の原因遺伝子でもあることが今回の解析で示された。本研究は、対象を大動脈瘤患者に限定しており、それによる選択バイアスは否めないが、大動脈瘤・解離は時に命に関わる合併症であることから、異所性灰白質あるいはエーラスダンロス症候群様の臨床症状を認める症例では、心臓超音波検査により、僧帽弁および大動脈のスクリーニングを行うことが勧められる。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 11 件）

- 1) Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nunoi H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T: Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in *FLNA* by restoring its protein function *Eur J Hum Genet* 24: 408-414, 2016. 査読有
- 2) 森崎裕子: 大動脈瘤と遺伝子 *HeartView* 17, 2013.
- 3) 森崎裕子: マルファン症候群—診断と治療に関する最近の話題 *小児科臨床* 66: 1368-1374, 2013.
- 4) 森崎裕子: Marfan 症候群とその類縁疾患—診断・健康管理・治療薬に関する最近の話題 *小児科診療* 76: 1117-1122,

- 2013.
- 5) Morisaki H, morisaki T:Loeys-Dietz syndrome *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 30: 232-238, 2014.
 - 6) 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. 査読有
 - 7) 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. 査読有
 - 8) Regalado ES, Guo DC, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, Arno G, Boileau C, Jondeau G, Braverman A, Moran R, Morisaki T, Morisaki H, Pyeritz R, Coselli J, LeMaire S, Milewicz DM:Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With ACTA2 Mutations *Circ Cardiovasc Genet* 8: 457-464, 2015. 査読有
 - 9) Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JM, de Graaf BM, van de Beek G, Gallo E, Kruithof BP, Venselaar H, Myers LA, Laga S, Doyle AJ, Oswald G, van Cappellen GW, Yamanaka I, van der Helm RM, Beverloo B, de Klein A, Pardo L, Lammens M, Evers C, Devriendt K, Dumoulein M, Timmermans J, Bruggenwirth HT, Verheijen F, Rodrigus I, Baynam G, Kempers M, Saenen J, Van Craenenbroeck EM, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Hofstra R, Goumans MJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, van de Laar IM, Dietz HC, Van Laer L, Morisaki T, Wessels MW, Loeys BL:Mutations in a TGF-beta ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections *J Am Coll Cardiol* 65: 1324-1336, 2015. 査読有
 - 10) Morisaki T, Morisaki H:Genetics of hereditary large vessel diseases *J Hum Genet* 61: 21-26, 2016. 査読有
 - 11) 森崎裕子:Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群 *小児内科* 47: 308-312, 2015.
- [学会発表] (計 7 件)
- 1) 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.
 - 2) 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.
 - 3) 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. 2014.9.26. (Paris. France)
 - 4) 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. 2014.9.26. (Paris. France)

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 森崎裕子: 遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝子診断 第46回日本心臓血管外科学会 (特別講演) (名古屋) 2016.2.16

〔図書〕 (計2件)

- 1) 森崎裕子: Loeys-Dietz 症候群, Shprintzen-Goldberg 症候群, 神経症候群 (第2版) IV.黒澤健司 (ed): 日本臨床社, 598-601, 2014.
- 2) 森崎裕子: Marfan 症候群, 今日の小児治療指針.水口雅, 市橋光, 崎山弘 (eds), 医学書院, Tokyo, 188-189, 2015.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森崎 裕子 (MORISAKI, Hiroko)

国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号 : 40311451