

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：84404
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2022
課題番号：18K15909
研究課題名（和文）マルファン症候群およびその類縁動脈疾患の病態と遺伝基盤の解明および治療法の確立
研究課題名（英文）Elucidation of the pathological and genetic background of Marfan syndrome and related disorders and establishment of treatments.
研究代表者
柳生 剛（Yagyu, Takeshi）
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師
研究者番号：80794867
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本邦におけるマルファン症候群及びその類縁動脈疾患症例の臨床経過を示した。マルファン症候群と比較して、ロイツ・ディーツ症候群はイベント再発率が有意に高いこと、血管型エーラス・ダンロス症候群は女性において大動脈解離発生率が有意に低いことが本研究で示された。血管型エーラス・ダンロス症候群において、血清型プロコラーゲンN末端ペプチドが疾患バイオマーカーとして利用できる可能性が示唆された。またマルファン症候群及びその類縁動脈疾患が疑われる症例において、本邦における遺伝学的検査（パネル解析）の陽性率、および原因遺伝子の内訳が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦において、マルファン症候群及びその類縁動脈疾患症例の臨床経過や遺伝学的検査の十分な症例数での報告は多くない。そのため、本研究の内容は診療エビデンスとして重要であり、今後の診療に利するものである。また本疾患群においては臨床上有用な疾患バイオマーカーの報告は多くなく、その点においても本研究結果は重要である。

研究成果の概要（英文）：The clinical course of patients with Marfan syndrome and its related disorders in Japan was presented. Compared to Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome had a significantly higher recurrent event rate, and vascular Ehlers-Danlos syndrome had a significantly lower rate of aortic dissection in women. It was also suggested that serum type III procollagen N-terminal peptide could be used as a disease biomarker in vascular Ehlers-Danlos syndrome. In addition, the positive rate of genetic testing (panel analysis) and the composition of causative genes in patients with suspected Marfan syndrome and its related disorders in Japan were presented.

研究分野：循環器内科学

キーワード：マルファン症候群 エーラスダンロス症候群 大動脈瘤 大動脈解離 遺伝子検査

1. 研究開始当初の背景

マルファン症候群及び類縁動脈疾患は若年性および家族性に大動脈瘤形成や大動脈解離を発症する疾患であり、その予後改善のためには適切な診断と治療が必要である。これまでマルファン症候群に *FBN1* 遺伝子変異が同定され、その存在が確定診断に重要な所見となっている。同様に若年性および家族性の動脈病変を来す類縁疾患群(ロイツ・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群など)において、*TGFBR2*、*TGFBR1*、*COL3A1*、*ACTA2* 遺伝子などの遺伝子変異が報告されている。そして、いまなお新たな原因遺伝子の関与が報告され続けており、すべての症例で原因が明らかになっているわけではないのが現状である。本疾患群は比較的稀であり、その病態や臨床経過は十分に明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究ではマルファン症候群及びその類縁動脈疾患患者において、原因遺伝子変異の有無、画像や検査所見、臨床情報の特徴などを検討することで、診断および有害事象の予防につながる知見を得ることを目的とする。また候補遺伝子解析にて原因遺伝子に変異を認めない患者に対しては、全ゲノム解析やエクソーム解析を含む最新のゲノム解析法により関連が未知の遺伝子に存在する変異の同定を目指す。

3. 研究の方法

(1) マルファン症候群及びその類縁動脈疾患症例の臨床経過の検討

マルファン症候群及びその類縁動脈疾患と確定診断された 518 例を後ろ向きに検討し、その臨床経過を比較した。

(2) マルファン症候群及びその類縁動脈疾患症例の疾患バイオマーカーの検討と解析

診断や疾患経過に関連しうるバイオマーカーを検討した。当該疾患の一つである血管型エーラス・ダンロス症候群症例 30 例において、血中 型プロコラーゲン N 末端ペプチドの測定を行い、健常対象者 90 例と比較することでその有用性を検討した。

(3) マルファン症候群及びその類縁動脈疾患が疑われる症例における遺伝学的検査

2016 年 7 月～2022 年 12 月までにマルファン症候群及びその類縁動脈疾患が疑われた連続 244 症例において、サンガー法、または次世代シーケンサーによる解析(疾患原因遺伝子を対象としたパネル解析)を実施し、遺伝学的診断を行った。

4. 研究成果

(1) マルファン症候群及びその類縁動脈疾患症例の臨床経過

対象症例 518 例を、疾患原因遺伝子に基づき 4 つの疾患群(マルファン症候群 [*FBN1*]、ロイツ・ディーツ症候群 [*TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2*]、血管型エーラス・ダンロス症候群 [*COL3A1*]、家族性大動脈瘤・解離 [*ACTA2*, *MYH11*])へ分類し、臨床経過を比較検討した。最初の心血管イベントの年齢中央値は 30.0 歳から 35.5 歳の範囲であり、群間で有意差は認めなかった。イベントの内訳は、血管型エーラス・ダンロス症候群を除く 3 群は大動脈イベントが 89% を占めたが、血管型エーラス・ダンロス症候群は 85% が脳血管を含む末梢動脈関連イベントであった。また大動脈解離の発生率に関しては、男性患者では 4 つのグループ間に有意差はなかったが、女性患者においては、血管型エーラス・ダンロス症候群患者は他の 3 群よりも有意に低かった(図 1)。イベント再発生(2 回目の心血管イベント)に関して検討すると、ロイツ・ディーツ症候群は、マルファン症候群よりも、イベント再発生率が有意に高かった。生存率に関しては 4 群間で有意な差は認めなかった。突然死を含む心血管イベントが死因の大半を占めていた(74%)。発端者のみ(385 例)で各評価項目を検討したところほぼ上記と同様の結果であったが、血管型エーラス・ダンロス症候群においてはマルファン症候群との比較でより早期に初回心血管イベントを発症していた。

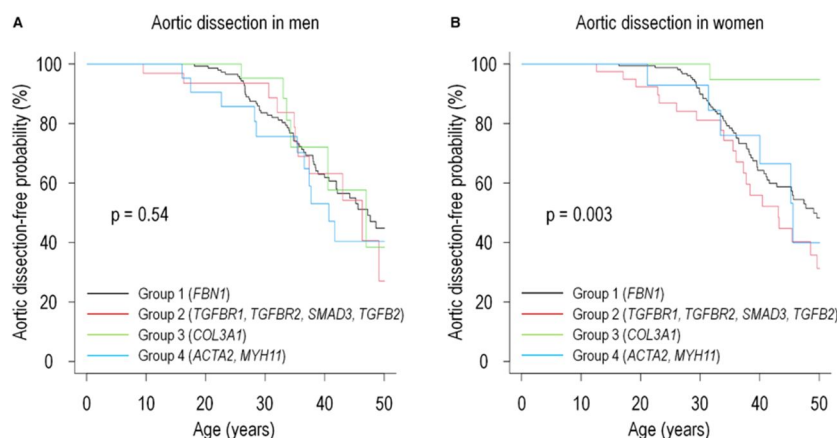
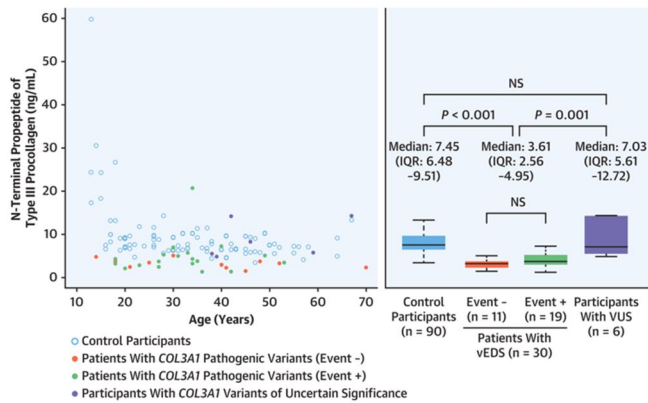


図 1 マルファン症候群及び類縁動脈疾患(4 疾患群)における男女別の大動脈解離発生率

(2) マルファン症候群及びその類縁動脈疾患症例の疾患バイオマーカー

健常対照群と比較し、血管型エーラス・ダンロス症候群患者群は血清型プロコラーゲン N 末端ペプチド (PIIIP) 濃度が有意に低かった。一方で、血清 I 型プロコラーゲン N 末端ペプチド (PINP) には群間で有意差は認めなかった。血管型エーラス・ダンロス症候群患者 30 人のうち、25 人はグリシン残基を置換するミスセンスバリエーションを有していた。3 人はスプライシングバリエーションで、2 人はフレームシフトバリエーションであった。グリシン残基置換ミスセンスバリエーションを有する患者 25 例とそれ以外の変異を有する患者 5 例との比較では、血清 PIIIP 値に有意差は認めなかった。また患者群において動脈解離、腸管穿孔、気胸などの既往症を 19 例で認めていたが、それらイベントの既往有無の群間比較でも、血清 PIIIP 値に有意差は認められなかった。

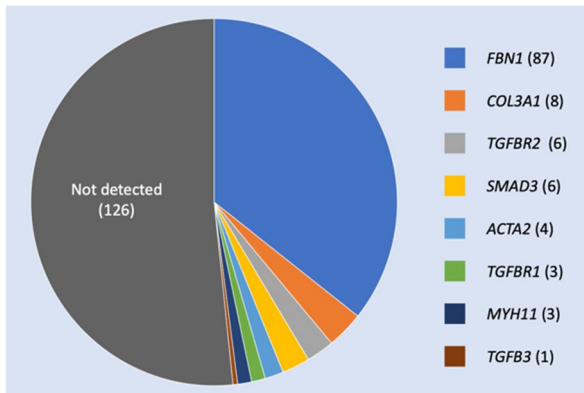


グリシン残基以外でのミスセンスバリエーション (Variants of uncertain significance) を持つ別途 6 人の血清 PIIIP 値は、病的バリエーションをもつ患者群よりも有意に高く、対照群の PIIIP 値と有意さを認めなかった。血清 PINP 値については、これら 3 群間で有意差はなかった (図 2)。

図 2 血管型エーラス・ダンロス症候群および対照群における血清型プロコラーゲン N 末端ペプチド濃度

(3) マルファン症候群及びその類縁動脈疾患が疑われる症例における遺伝学的検査

マルファン症候群及びその類縁動脈疾患が疑われた連続 244 症例 (男性 128 例/女性 116 例、年齢中央値 37 歳、大動脈解離既往 70 例、血縁者に遺伝学的診断がなされている症例は含まない) におけるパネル解析を含む遺伝学的検査にて、118 症例で病的変異 (Pathogenic または Like pathogenic と判定されるバリエーション) が同定された。内訳は *FBN1* 87 例、*COL3A1* 8 例、*TGFBR2* 6 例、*SMAD3* 6 例、*ACTA2* 4 例、*TGFBR1* 3 例、*MYH11* 3 例、*TGFB3* 1 例であった (図 3)。



今後バリエーションが同定されなかった症例における遺伝学的基盤について、さらなる検討を行っていく予定である。

図 3 マルファン症候群及びその類縁動脈疾患が疑われた症例における遺伝学的検査

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yagyu Takeshi, Ida Kazufumi, Noguchi Teruo	4. 巻 79
2. 論文標題 Serum Type III Procollagen Propeptide as a Potential Biomarker of Vascular Ehlers-Danlos Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1426 ~ 1427
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacc.2022.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagyu Takeshi, Ida Kazufumi, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Multiple Arterial Dissections in a Patient With Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Caused by a Frameshift Mutation in <i>COL3A1</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2324 ~ 2324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-19-0143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Yagyu, Teruo Noguchi, Yoshihiro Asano, Kazufumi Ida, Soshiro Ogata, Kunihiro Nishimura, Hitoshi Matsuda	4. 巻 12
2. 論文標題 Association Between Genetic Diagnosis and Clinical Outcomes in Patients With Heritable Thoracic Aortic Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e028625
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.122.028625	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 柳生剛
2. 発表標題 Cardiovascular events and long-term survival in Japanese patients with Marfan syndrome and related disorders
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Yagyu
2. 発表標題 CARDIOVASCULAR EVENTS AND SURVIVAL IN JAPANESE PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME AND RELATED DISORDERS
3. 学会等名 American College of Cardiology's 70th annual scientific session (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関