

## Marfan症候群—遺伝子変異・治療法についての最近の知見

森崎 裕子, 森崎 隆幸

国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部

## Key words:

Marfan syndrome, Ghent criteria, fibrillin-1, Loeys-Dietz syndrome, transforming growth factor-beta

## Marfan Syndrome: Recent Progress in Understanding Molecular Pathogenesis and Therapeutic Targets

Hiroko Morisaki and Takayuki Morisaki

Department of Bioscience, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Marfan syndrome (MFS; MIM154700) is an autosomal dominant hereditary disorder of the fibrous connective tissue with cardinal manifestations in the skeletal, ocular, and cardiovascular systems, caused by the defects in the *FBNI* gene. The clinical diagnosis of MFS is made using the Ghent criteria. Although the criteria are useful in classical MFS, cases with recently reported Loeys-Dietz syndrome, caused by mutations in the *TGFBR1* or *TGFBR2* genes, often manifest many overlapping features of MFS and sometimes fulfill the Ghent criteria. Recent advances in the molecular pathogenesis of MFS also have revealed that many manifestations of MFS are less related to a primary structural deficiency of the tissues than to altered morphogenetic and homeostatic programs that are induced by altered TGF- $\beta$  signaling. In 2006, losartan, a widely used angiotensin II type-1-receptor antagonist, was shown to prevent aortic aneurysm in a mouse model of MFS through its known effect in antagonizing TGF- $\beta$  activity. This review provides an overview of recent advances in the molecular pathogenesis of MFS and a therapeutic view of this disorder.

## 要 旨

Marfan症候群(MFS)は、*FBNI*遺伝子の変異により発症し、骨格系、眼系、心血管系等に特徴的な病変を示す、常染色体優性遺伝性の全身性結合組織疾患である。臨床的診断基準としては、Ghentの診断基準が広く使われており、典型例については非常に有効な診断基準であるが、一方、TGF- $\beta$ 受容体遺伝子(*TGFBR1*, *TGFBR2*)の変異によるものとして新たに分類されたLoeys-Dietz症候群(LDS)でも、しばしばMFSに酷似した症状を呈し、なかにはこの診断基準を満たす症例もあることがわかってきた。また、最近の分子生物学的研究により、MFSの発症機序についても、変異蛋白による構造異常というより、TGF- $\beta$ のシグナル異常による機能異常がMFSの諸症状の根底にあると考えられるようになってきた。2006年には、TGF- $\beta$ のシグナル伝達を抑制することで知られるロサルタンの経口投与により、MFSモデルマウスにおける大動脈瘤の発症を抑えることができたという実験の成果も報告されている。この総説では、MFSの発症機序に関する最近の知見と治療への展望について概説する。

## はじめに

Marfan症候群(MFS)は、*FBNI*遺伝子の変異により発症する全身性結合組織疾患であるが、特に、大動脈病変を高率に合併するため、循環器領域においては重要な疾患の一つである。

臨床的診断基準としては、Ghentの診断基準(1996)

が広く使われているが、遺伝子解析の結果と照らし合わせると、厳密には基準を満たしていない症例も多い。また、TGF- $\beta$ 受容体遺伝子(*TGFBR1*, *TGFBR2*)の変異による新たな疾患群として最近報告されたLoeys-Dietz症候群(LDS)も、一部の症例ではMFSに酷似した臨床像を呈し、Ghentの診断基準を満たす症例もある。この両疾患群は、経過も予後も異なるため、鑑別

平成20年9月29日受付  
平成21年2月27日受理

別刷請求先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部 森崎 裕子

診断を要するが、臨床所見のみでの鑑別は難しく、遺伝子診断が必要となる場合も少なくない。ここでは、Ghentの診断基準に基づいた臨床診断と遺伝子診断との比較を、自験例を中心に考察した。

また、最近の分子生物学的研究の進歩により明らかにされてきた、MFSにおけるTGF- $\beta$ シグナル異常の果たす役割や、内科的治療の可能性についても文献をもとに概説した。

## MFSとは

MFSは、多彩な表現型をもつ全身性疾患であり、*FBNI*遺伝子の変異により発症し、常染色体優性遺伝をする遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。発症頻度は、従来、人種性別を問わずほぼ1万~2万人に1人とされてきたが、現在では、軽症例も含めれば5,000人に1人程度であろうと推定されている。

病態の本質は、結合織における細胞外マトリックスの一つ、microfibrilの主要な構成成分であるフィブリリン蛋白の質的および量的異常により引き起こされる全身性の結合織障害であり、特に骨格系(骨の過形成と関節の弛緩による、高身長、クモ状指、側彎、胸郭変形等)、心血管系(大動脈瘤、僧帽弁逸脱症等)、眼系(水晶体亜脱臼、近乱視、網膜剥離等)に特徴的な病変を来す。

MFSの75%は両親いずれかに由来する遺伝子変異により発症し、残りの25%は新生突然変異により発症するとされている。親から遺伝した場合の遺伝的浸透率は100%とされ、同一家系内における表現型の類似性もある程度は認められるものの、むしろ重症度も含めてかなり個人差が大きいことに留意する必要がある。つまり、同じ遺伝子変異を共有していても、臨床的に同じ経過をたどることはまれである。その意味では、単一遺伝子疾患であっても、他の修飾遺伝子や環境因子が病態を修飾しているといえる。

循環器領域では、大動脈瘤および大動脈解離の合併が高頻度で認められ、その先天的要因の一つとしても非常に重要な疾患の一つである<sup>2)</sup>。大動脈瘤はいずれの部位にも起こり得るが、特に大動脈基部(Valsalva洞)を含む上行大動脈の拡張が特徴的である。MFSでは、拡張がそれほど高度でなくても大動脈解離に至る場合も多く、またいったん解離すると広範になりやすいため、早期診断と適切なフォローが必須である。実際に解離にまで至るのは青年期以降のことがほとんどであるが、大動脈基部の拡張は、小学校中~高学年より徐々に認められるようになる場合が多い。言い換えれば、幼児期に拡張を認めない症例でも、定期的に

フォローしていくことが必要である。また、僧帽弁逸脱も高頻度で認められ、特に小児期においては、診断上重要な所見である。

## MFSの診断—Ghentの診断基準(1996)

臨床診断は、器官ごとに大基準と小基準を定めたGhentの診断基準(Table 1)に沿ってなされるのが一般的である<sup>3)</sup>。留意すべきは、このなかで、大基準とは「MFSの患者に特異的で、その他の症候群との鑑別に有効なもの」として選定されており、「MFSでよく見かける症状」として定められたものではないという点である。たとえば、高身長でやせた体格、小児期からの近視や乱視、等は、ほとんどの患者で認めるが、特異性が低い大基準には含まれていない。Ghentの診断基準では、MFSの診断は、発端者に関しては、「骨格系・眼・心血管系・硬膜の4大基準のうち、少なくとも2つの器官で大基準を満たし、もう一つの器官の罹患がある場合」とされている。また、遺伝的大基準を満たす場合は、一段階下げ、「骨格系・眼・心血管系・硬膜の4大基準のうち、少なくとも一つの器官で大基準を満たし、もう一つの器官の罹患がある場合」とされる。このなかで、遺伝的大基準とは、「本基準を個別に満たすMFSの親、子または同胞の存在」または「MFSを発症させることが明らかな*FBNI*遺伝子変異またはハプロタイプの存在」であるが、実際には、遺伝子診断以外で「本基準を個別に満たす発端者」の例は、それほど多くはない。そこで、遺伝項目を除いた臨床所見のみでこの診断基準を厳密に満たしている症例の割合を調べたところ、自験例では、成人例でも*FBNI*遺伝子変異を検出した症例の41%にすぎなかった(Fig. 1)。

特に、骨格系の基準は、欧米人の計測結果に基づく基準値であり、日本人にはそのままでは当てはまらないことは従前より指摘されていたが、実際、成人例について「指間長:身長 > 1.05」を調べたところ、1.05の基準値を超える症例は、*FBNI*遺伝子変異例の16%にすぎず、一方、13%の症例では1.00以下であった。他方、LDSの原因遺伝子である*TGFBR1/TGFBR2*遺伝子変異を認めた13症例のうち、4例(31%)では、Ghentの臨床的診断基準を満たしていた。全体では、Ghentの臨床的診断基準を満たした症例のうち、いずれの遺伝子変異も認めなかった症例は、10%以下であった。

## MFSの原因遺伝子

MFSの原因遺伝子として同定されているのは、フィブリリンをコードする*FBNI*遺伝子のみである<sup>1)</sup>。フィ

Table 1 Marfan syndrome: Ghent diagnostic criteria

System	Major criteria	Minor criteria
Skeletal system	At least 4 of the following components: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus carinatum</li> <li>• Pectus excavatum requiring surgery</li> <li>• Upper: lower segment ratio &gt; 0.86, or arm span to height ratio &gt; 1.05</li> <li>• "Wrist sign" and "thumb sign"</li> <li>• Scoliosis of greater than 20 degrees, or spondylolisthesis</li> <li>• Reduced elbow extensions at the elbows (&lt; 170 degrees)</li> <li>• Pes planus</li> <li>• Protrusio acetabulae</li> </ul>	Two major components or 1 major component and at least 2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus excavatum of moderate severity</li> <li>• Joint hypermobility</li> <li>• High-arched palate with crowding of teeth</li> <li>• Facial appearance: (dolichocephaly, malar hypoplasia, enophthalmos, retrognathia, downward-slating palpebral fissures)</li> </ul>
Ocular system (Eyes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dislocated lenses (ectopia lentis)</li> </ul>	At least 2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormally flat cornea (as measured by keratometry)</li> <li>• Increased axial length of globe (as measured by ultrasound)</li> <li>• Hypoplastic iris or hypoplastic ciliary muscle causing decreased constriction of pupil (myosis)</li> </ul>
Cardiovascular system	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation of the ascending aorta with or without aortic regurgitation and involving at least the sinuses of Valsalva</li> <li>• Dissection of the ascending aorta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitral valve prolapse (MVP) with or without mitral valve regurgitation (MVR)</li> <li>• Dilatation of the main pulmonary artery below the age of 40</li> <li>• Calcification of the mitral annulus below the age of 40</li> <li>• Dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta below the age of 50</li> </ul>
Pulmonary system	None	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontaneous pneumothorax</li> <li>• Apical blebs</li> </ul>
Skin and integument	None	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Striae atrophicae</li> <li>• Recurrent or incisional herniae</li> </ul>
Dura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lumbosacral dural ectasia (determined by CT or MRI)</li> </ul>	None
Family/ Genetic history	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Having a parent, child or sibling who meets these diagnostic criteria independently</li> <li>• Presence of a mutation in FBN1 (the fibrillin-1 gene), known to be associated with MFS</li> <li>• Presence of a haplotype around FBN1, inherited by descent, known to be associated with unequivocally diagnosed MFS in the family</li> </ul>	None

Adapted from De Paepe A et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62(4): 417-426

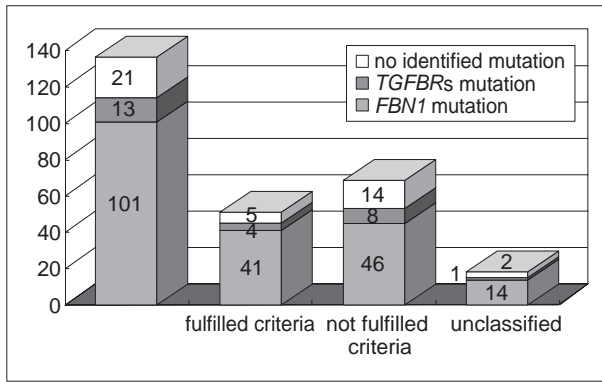


Fig. 1 Results of mutation analysis and clinical evaluation according to Ghent criteria in 135 suspected Marfan syndrome patients

ブリリンは結合織における細胞外マトリックスの一つ、microfibrilの主要な構成成分であり、血管平滑筋においては、細胞表面に分泌されたフィブリリンは、その他の構成成分とともにmicrofibrilを形成し、tropoelastinがこれに結合することにより成熟した弾性線維となる。したがって、*FBNI*遺伝子に異常があると、弾性線維の成熟および維持に問題を来し、結果として、大動脈の病変を引き起こすとされている。*FBNI*遺伝子は、第15番染色体長腕上の約235Kbの領域を占め、65個のエクソンからなる巨大遺伝子である。MFSでは、現在までに、600以上の*FBNI*遺伝子変異が報告されているが、一部の例外を除いて、ほとんどの変異は、それぞれの家系に特異的である。確認された変異箇所は、遺伝子領域のほぼ全域に分布しており、特に好発部位は認められない。重症型の新生児MFSでは第24~32エクソンに変異があることが多いといわれているが、この領域に変異があっても通常型である場合も多く、遺伝子型と臨床型の相関は確立されていない。変異の種類としては、大きく分けて①一塩基置換によりアミノ酸の置換をもたらすミスセンス変異 (missense mutation)、②一塩基置換により、ストップコドンを生じ転写が途中で停止するナンセンス変異 (nonsense mutation)、③エクソン中の小さな重複や欠失により、読み枠がずれてしまうフレームシフト変異 (frame shift mutation)、④スプライス部位の変異 (splice mutation)によりmRNAにおいてエクソンが一部スキップ (exon-skipping) したり、in-frameの欠損または重複などにより、結果として、部分的なフィブリリン蛋白の欠損または重複を来す変異、に分けられる。このうち、①が最も多く、特に、EGF様ドメインあるいはTGF- $\beta$ 結合モチーフドメイン内の保存されたアミノ酸

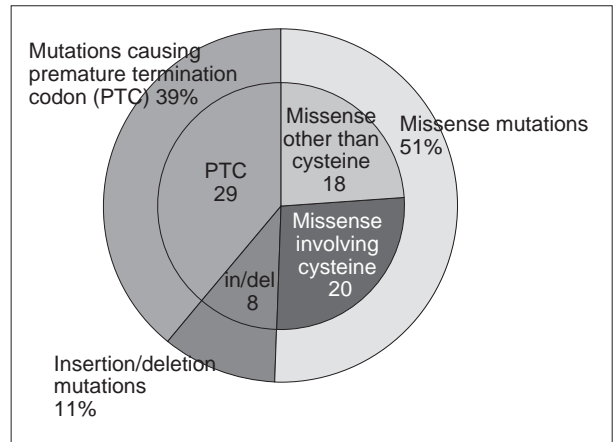


Fig. 2 Types of *FBNI* mutations identified in 75 Marfan syndrome probands.

である場合が多く、従来は、このような変異型のフィブリリン蛋白が正常な蛋白の機能を阻害するいわゆる dominant negative (強制阻害) 型機序により発症すると考えられていた。ところが、実際の患者の解析により、②③のように早期停止コドン (premature stop codon : PTC) を来す変異を有する例も多く、かつこれらの早期停止型のtranscriptは、NMD (nonsense mediated decay : ナンセンス変異依存性mRNA分解)により選択的に分解され、蛋白の合成にはかかわらないということがわかってきた。つまり、このような早期停止型変異を有する患者では、長さの短い蛋白ができて強制阻害的に作用しているのではなく、蛋白の合成量そのものが半減する、いわゆるハプロ不全により発症していることになり、これはマウスによる実験でも証明された<sup>4)</sup>。実際、2007年の欧米での解析例をまとめた報告でも、早期停止型変異は31%を占めており<sup>5)</sup>、著者の研究室での解析でも、39%を占めている (Fig. 2)。ハプロ不全によるMFS発症の機序としては、最近TGF- $\beta$ シグナル制御におけるフィブリリンの働きが注目されている。次述するTGF- $\beta$ 受容体遺伝子変異によるLDSがMFSに酷似した症状を呈する場合があることからわかるとおり、MFSの臨床所見の多くが、フィブリリンの構造異常に由来するのではなく、むしろTGF- $\beta$ を介した機能異常に由来する可能性を示唆しており、MFSのみならず、LDSも含めたMFS類縁疾患全般におけるパラダイム・シフトを生じている。

## LDS

従来、MFSに類似した臨床所見を呈するが、眼合併症が認められず、*FBNI*遺伝子座に連鎖が認められない症例については、「2型MFS」と分類されていたが、



2004年, この原因遺伝子が2型TGF- $\beta$ 受容体遺伝子(*TGFBR2*)であることが証明され<sup>6)</sup>, 2005年には, 1型TGF- $\beta$ 受容体遺伝子(*TGFBR1*)の変異によっても, 類似の症状が認められることが報告された<sup>7)</sup>. さらに, これらの遺伝子変異が見つかった患者の臨床症状を詳細に調べると, 従来のMFS(1型)にはみられなかった各種の所見(口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌, 全身血管の蛇行, 頭蓋骨早期癒合, 先天性心疾患, 精神発達遅滞, その他)を高率に認めることがわかり, これらのTGF- $\beta$ 受容体遺伝子の変異による症候群を, LDSとすることが提唱された. その後, *TGFBR1/TGFBR2*遺伝子の解析が進むにつれ, 当初, LDSとして報告されたような臨床所見を必ずしも呈さない症例や, MFSよりむしろ血管型エーラスダンロス症候群[3型コラーゲン遺伝子(*COL3A1*)の変異による結合織疾患で, 高率に動脈瘤を合併する]に類似した症状を呈する患者もいることがわかり, 特徴的な顔貌を認める一群をLDS 1型, 特徴的な顔貌はあまり認められず血管型エーラスダンロス症候群様の皮膚所見や血管所見を呈する一群をLDS 2型と細分類することが提唱された<sup>8)</sup>. Table 2にLDSの臨床所見をまとめた.

LDSの典型的症例では, 臨床所見よりMFSとの鑑別診断は可能であるが, 一部にはMFSとの鑑別が非常に難しい症例があることは確かであり, 前述の通り, MFSの診断基準であるGhentの診断基準を満たす症例も存在する. 実際, これまで当院で遺伝子解析により診断したLDSのほとんどの症例は, 初期診断ではMFSと診断されている. このように, 臨床所見からの鑑別が難しい一方で, LDSでは, *FBNI*遺伝子変異を伴うMFSに比べ, 血管病変がより広範でかつ重症となりやすい傾向があるということがわかり, 治療的観点からも異なったアプローチが必要となる. 現在, この両疾患の鑑別は遺伝子診断によるところが大きい, 将来, 診断基準の見直しが必要となる.

### TGF- $\beta$ シグナル異常と大動脈病変

TGF- $\beta$ 受容体遺伝子によるLDSとMFSとの間の臨床症状のオーバーラップからもわかるとおり, MFSの病態のうち, 心血管系病変および骨格系病変の一部については, TGF- $\beta$ シグナルの異常がその本体であると考えられるようになってきている. その機序として, 「フィブリリンは, TGF- $\beta$ を不活化状態に保つLTBP分子と結合して, TGF- $\beta$ シグナルを抑制する作用を機能として有する」ことが提唱され<sup>9)</sup>, 実際にマウスモデルやMFS患者の血管平滑筋において, TGF- $\beta$ シグナル伝達系が亢進していることが示された. さらに, 機序は

Table 2 Clinical findings of Loeyes-Dietz syndrome (LDS)

Vascular	Dilatation or dissection of the aorta Other arterial aneurysms and tortuosity
Skeletal	Pectus excavatum or pectus carinatum Scoliosis Joint laxity Arachnodactyly Talipes equinovarus
Craniofacial	Ocular hypertelorism Bifid uvula/cleft palate Craniosynostosis
Cutaneous	Translucent skin Easy bruising Dystrophic scars

LDS type I: with vascular, skeletal, and craniofacial findings  
LDS type II: with vascular, skeletal, and cutaneous findings

不明であるが, *TGFBR1/TGFBR2*の機能低下型の変異を有するLDSの大動脈平滑筋においてもTGF- $\beta$ シグナル伝達系が亢進しているという報告がなされた. その他, グルコース輸送体4(*SLC2A10*)遺伝子の変異による大動脈瘤症候群においてもTGF- $\beta$ シグナル亢進を認めることが示され<sup>10)</sup>, TGF- $\beta$ シグナル系の亢進が多くの大動脈病変の根底にあると考えられるに至っている.

### 治療への期待

フィブリリンは構造蛋白であり, 遺伝的異常を修正することは不可能に近いが, TGF- $\beta$ という分泌因子の機能異常が病態の本質であれば, この働きを制御することにより諸症状を改善することができるのではないかと, という期待は多くの研究者が抱いていたが, 実際, 2006年, MFSのモデルマウスを使った実験でそれが証明された. MFSマウスに, TGF- $\beta$ を抑制する作用があることで知られるアンジオテンシン受容体拮抗薬の一つである降圧剤ロサルタンを投与したところ, 大動脈瘤の発生が抑えられたというものである<sup>11)</sup>. その効果は, すでに大動脈径の拡張がみられたマウスに投与した場合でも同様で, さらに, サイズの改善のみならず, 大動脈の弾性線維の構造の正常化も認められ, この効果は, 比較投与された $\beta$ 遮断薬の効果に比べても明らかであった. これらのマウスでの実験結果を受け, 米国では, 現在, 25歳以下のMFS患者を対象に,

ロサルタンと $\beta$ 遮断薬の効果を比較する臨床試験が進行中である。

近年の分子病理学的な進歩が「遺伝子の異常は治せない」が、その下流のシグナル異常を制御することにより「遺伝子病の発症を防ぐ」ことが可能であることを示したという意味は極めて大きく、今後の進展が期待される。

なお本論文の要旨は第44回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008年7月, 郡山)のシンポジウム2において発表した。

#### 【参考文献】

- 1) Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al: Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; **352**: 337–339
- 2) Baer RW, Taussig H, Oppenheimer EH: Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943; **72**: 309–331
- 3) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; **62**: 417–426
- 4) Judge DP, Biery NJ, Keene DR, et al: Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004; **114**: 172–181
- 5) Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al: Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and *FBN1* mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; **81**: 454–466
- 6) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al: Heterozygous *TGFBR2* mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; **36**: 855–860
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, et al: Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 2006; **38**: 452–457
- 11) 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