

審査の結果の要旨

氏名 藤田 大司

本研究は日本人マルファン症候群 (MFS) における臨床データを集積し、診断基準の適合性、遺伝子変異の有無とその特徴、大動脈拡大に関与する因子と内服薬剤の効果を検証した。また、MFS 症例大動脈由来の細胞を用いて、病態生理に対する TGF- β とアンジオテンシン受容体阻害剤 (ARB) の関与を検証した。得られた主な結果を下記に示す。

1. 日本人マルファン症候群成人例 157 例の解析 (平均年齢 35.5 ± 11.1 , 女性 45.9%) では、水晶体偏位が約 5 割、上行大動脈の拡大・解離が約 9 割に認められたが、骨格系の基準を満たしたのは約 2 割に留まった。欧米の報告では、骨格系の基準を満たすのは約 3 割の症例と報告されており、日本人のもともとの身体的特徴が影響しているものと考えられた。
2. 従来の Ghent 基準(1996)と 2010 年改訂 Ghent 基準を比較すると、一致率は約 94%であった。改訂 Ghent 基準では、眼・心血管・遺伝性を中心とし、比較的少ない評価項目で診断に至ることが可能であった。MFS の原因遺伝子とされている *FBNI* 変異は、Ghent 基準および改訂 Ghent 基準でマルファン症候群と診断した症例のうち約 7 割で検出された。残る約 3 割の症例に関しては、*FBNI* 以外の遺伝子変異の混入や *FBNI* 変異のスクリーニングの精度の問題が考えられた。一方、*FBNI* 変異が検出された症例のうち、1 割弱は大動脈拡大を伴っていなかった。
3. 当院の成人マルファン症例で *FBNI* 変異が検出された発端者 69 症例の変異の内訳は、missense mutation 6 割、nonsense mutation 2 割、frameshift mutation 1 割、splicing variant 1 割程度であった。変異は *FBNI* の 65 エクソンに偏りなく分布していた。臨床表現型と遺伝子変異を比較すると、水晶体偏位は cysteine 位での missense mutation と関連が強く、また nonsense mutation の症例において全身スコアに代表される骨格や肺・皮膚などの所見が多かった。大動脈径に関しては、mutation の種類によって有意な差異は認めなかったものの、大動脈径を体表面積で補正した Z 値では、missense mutation 以外の変異においてより大きい傾向が見られた。
4. MFS 症例の大動脈壁由来の細胞を培養し、TGF β および ARB の関与を検討した。TGF β シグナルの直下にある smad2 のリン酸化は、MFS 細胞では健康人由来の繊維芽細胞に比べて軽度亢進しており、外的に TGF β 刺激を加えた場合にはさらにリン酸化が顕著であった。MFS において、細胞外マトリッ

クスにおけるフィブリリンの TGFβ の安定化作用が障害されていることが確認された。MFS 細胞に ARB を投与しておく、TGFβ 刺激に伴う smad2 のリン酸化が抑制され、下流シグナルである Matrix MetalloProteinase-2 (MMP-2) の RNA 発現上昇も抑制されていた。MMP-2 は細胞外マトリックスの変性・脆弱化の key factor であると考えられ、ARB がそれを抑制することにより治療効果を発揮することが期待される。TGFβ シグナルにおける ARB の作用点として JNK, P38, Erk などを探したが、はっきりしなかった。

5. ARB 以外の治療薬の候補として TGFβ Activated Kinase-1(TAK-1)の阻害剤の効果を検討した。TAK-1 は TGFβ による JNK および P38MAPK のリン酸化に関与している。MFS 細胞に TAK-1 阻害剤を投与すると、濃度依存的に JNK, P38, Erk などの TGFβ 下流シグナルおよび最終産物である Connective Tissue Growth Factor が抑制された。一方 MMP-2 に関しては変化を及ぼさなかった。TAK-1 阻害剤の効果は TGFβ 刺激前から認められ、ARB とは違う作用点を介しているものと考えられる。
6. 実際に当院マルファン外来で内服治療中の 59 症例につき、バルサルバ洞径の拡大速度について検討した。平均観察期間 34 ヶ月の間に 0.05 ± 0.10 mm/月の速度でバルサルバ洞は拡大し、約 13%にあたる 8 例が基部置換術の対象となった。多変量解析の結果、大動脈拡大のリスク因子として、平均血圧および BMI が有意であった。内服薬剤の種類で大動脈拡大速度を比較すると、非内服期間 0.13 ± 0.11 mm/月に対して、β 遮断薬 (代表用量 Bisoprolol 2.3 mg) 0.03 ± 0.13 mm/月、ARB (代表用量 Losartan 28.1mg) 0.11 ± 0.11 mm/月、β 遮断薬と ARB 併用 0.01 ± 0.15 mm/月であった。実臨床の場面では、β 遮断薬が非常に有効である反面、ARB は少量では効果不十分であった。

以上、本論文は日本人マルファン症候群の特徴と診断基準との適合性、遺伝子変異の特徴、実臨床の場面での降圧剤の効果についての実情と問題点を明らかにした。また、ヒト大動脈由来の細胞を用いて病態生理に関する検討を加えた。マルファン症候群に関しては、病態生理、診断基準、治療法などあらゆる面で研究が進められている。本研究もその過程に重要な貢献をなすと考えられ、また今後の実臨床における診断・治療に役立つものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。