

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立
分担研究課題：新型エーラスダンロス症候群の臨床像に関する研究

研究代表者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨：エーラスダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome; EDS）は、皮膚・関節弛緩および組織脆弱性を呈する遺伝性疾患の総称であり、6つの主病型に分類され、他にもいくつかの病型が報告されている。我々は、後側彎型に類似した臨床症状に、特徴的な顔貌および骨格徴候を伴い、後側彎型の原因である lysyl hydroxylase の欠損が見出されない2症例を見出し、後側彎型の亜型として報告した（Am J Med Genet 138A: 282-287, 2005）。これら2症例のその後の経過と新たな4症例の臨床情報から、新型 EDS は、顔貌上の特徴、先天性多発関節拘縮、進行性の皮膚・関節弛緩、および、組織脆弱性に起因する進行性の多系統合併症を呈する新しい疾患単位であると結論付けられた。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome; EDS）は、皮膚・関節弛緩および組織脆弱性を呈する遺伝性疾患の総称であり、6つの主病型に分類され、他にもいくつかの病型が報告されている。我々は、後側彎型に類似した臨床症状に、特徴的な顔貌および骨格徴候を伴い、後側彎型の原因である lysyl hydroxylase の欠損が見出されない2症例を見出し、後側彎型の亜型として報告した（Am J Med Genet 138A: 282-287, 2005）。本研究の目的は、この2例のその後の経過と新たな症例収集により、本症の臨床像を確立させることである。

B. 研究方法

既報告の2症例においては、当科または関係各科の検診時に収集しえた臨床データを用いる。新たな症例は、全国から当科に診療相談のあった EDS 症例のなかから、類似の症状を有する者に着目し、担当医の協力を得て収集した、臨床データを用いる。

C. 研究結果

2症例の親が近親婚であった。顔貌は、乳児期、大泉門開大、眼間開離、短い眼瞼、青色強膜、小さい鼻柱を伴った短い鼻、耳介低位、高口蓋、長い人中、薄い上口唇、小さい口、小さく後退した

下顎といった特徴を、思春期以降、細長い、非対称、下顎突出といった特徴を有した。骨格は、出生時、手指、手首、股関節の拘縮、内反足を呈し、小児期に、全身的な関節弛緩および変形が進行した（多発関節脱臼、外反扁平または凹足、扁平または漏斗胸、後側彎）。皮膚は、進行性の過伸展性、易出血性、脆弱性を呈し、成人期には顕著なたるみと特異な手掌の皺を呈した。心臓血管系は、心臓弁の逸脱・逆流、また、血管の破綻によると推測される反復性巨大皮下血腫を呈した。消化器系は、重度便秘、腸憩室破裂を、泌尿器系は、膀胱拡張、反復性尿路感染症を呈した。眼科的には、斜視、近視、眼圧上昇を、耳鼻科的には、高音域の聴力低下を認めた。運動発達遅滞は認められたが、明らかな精神遅滞は認められなかった。

D. 考察

近親婚の存在から常染色体劣性遺伝が想定され、進行性の病変からコラーゲンの生合成に関わる酵素の欠損が原因である可能性が示唆された。

E. 結論

収集しえた6例は症状および経過が酷似しており、臨床的に新型 EDS と考え得るとの結論に達した。責任遺伝子単離および病態解析の結果を総合し、疾患概念を確立し、発信していく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations. Am J Med Genet Part A (in press).

Muramatsu Y, Kosho T (corresponding author), Magota M, Yokotsuka T, Ito M, Yasuda A, Kito O, Suzuki C, Nagata Y, Kawai S, Ikoma M, Hatano T, Nakayama M, Kawamura R, Wakui K, Morisaki H, Morisaki T, Fukushima Y. Progressive aortic root and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys-Dietz syndrome type 1B. Am J Med Genet Part A 152A: 417-421, 2010.

Yamazaki M, Kosho T (equal contribution, corresponding author), Kawachi S, Mikoshiba M, Takahashi J, Sano R, Oka K, Yoshida K, Watanabe T, Kato H, Komatsu M, Kawamura R, Wakui K, Knappskog PM, Boman H, Fukushima Y. Cold-induced sweating syndrome with neonatal features of Crisponi syndrome: longitudinal observation of a patient homozygous for a CRLF1 mutation. Am J Med Genet Part A 152A: 764-769, 2010.

佐畑貴之, 津田聡, 山岸俊夫, 阿保昌樹, 実方一典, 青木洋子, 古庄知己, 篠持淳. 今月の症例 習慣性の腸管破裂にて Ehlers-Danlos 症候群と判明した 1 例. 日本内科学会雑誌 98 : 140-142, 2009.

古庄知己. 網膜芽細胞腫. トンプソン&トンプソン 遺伝医学 (監訳 福嶋義光), メディカル・サイエンス・インターナショナル (東京), 318-319, 2009.

古庄知己. 13 トリソミー症候群. 小児科診療増刊号「小児の症候群」 72 Sup : 15, 2009.

古庄知己. 18 トリソミー症候群. 小児科診療増刊号「小児の症候群」 72 Sup : 19, 2009.

古庄知己. 神経線維腫症 I 型. 小児科診療増刊号「小児の症候群」 72 Sup : 106, 2009.

古庄知己. 染色体異常症のファミリー・サポートグループ. 小児内科 41 : 910-915, 2009.

古庄知己. 二分脊椎の遺伝カウンセリング. 小児外科 41 : 730-735, 2009.

古庄知己. 13 トリソミー. 小児内科 41 増刊号「小児疾患診療のための病態生理 2」 233-235, 2009.

古庄知己. 18 番染色体異常症. 小児内科 41 増刊号「小児疾患診療のための病態生理 2」 240-242, 2009.

古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群, Marfan 症候群. 小児内科 41 増刊号「小児疾患診療のための病態生理 2」 973-980, 2009.

古庄知己. SGA の疫学と発症要因 胎児側の要因. 周産期医学「特集 : SGA をめぐる諸問題」

40 : 170-173, 2010.

古庄知己. 18 トリソミーの自然歴およびマネジメントの確立をめざして. 小児科学会誌 114 : 637-645, 2009.

2. 学会発表

古庄知己. 周産期医療における臨床遺伝の関わりー染色体異常症を中心にー. 2009 年度総合周産期母子医療センター研修会 (平成 21 年 6 月 26 日 於 沖縄県立中部病院) (招待講演)

古庄知己. 難聴の遺伝カウンセリング. 第 1 回難聴遺伝子の研究会 (平成 21 年 10 月 23 日 於 新横浜プリンスホテル, 横浜) (招待講演)

古庄知己. 信大病院におけるマルファン症候群の遺伝子診療. 第 15 回信州遺伝子診療研究会 (平成 22 年 1 月 22 日 於 信州大学医学部附属病院, 松本) (招待講演)

古庄知己. 酵素補充療法が可能となったファブリー病の診療における遺伝子診療部の役割. 長野県酵素補充療法研究会 (第 10 回信州ハート倶楽部との合同開催) (平成 21 年 5 月 30 日, 於 信州大学医学部附属病院新外来棟 4 階大会議室) (一般演題)

古庄知己, 赤澤陽平, 元木倫子, 清水 隆, 高橋 淳, 相澤万象, 伊澤淳, 笠井宏樹, 池田宇一, 和田有子, 天野 純, 山下浩美, 玉井真理子, 和田敬仁, 関島良樹, 櫻井晃洋, 河村理恵, 涌井敬子, 森崎裕子, 森崎隆幸, 福嶋義光. 遺伝子検査を活用した Marfan 症候群のマネジメント. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 21 年 7 月 24 日~26 日, 於 兵庫医科大学 平成記念会館) (一般演題)

古庄知己, 福井大祐, 越川めぐみ, 田口智博, 永井英雄, 國井英治, 倉谷徹, 金田眞理, 鳴海洋子, 櫻井晃洋, 関島良樹, 河村理恵, 涌井敬子, 渡邊 淳, 簀持 淳, 福嶋義光. 血管型エーラスダンロス症候群 9 症例の臨床的検討. 第 54 回日本人類遺伝学会 (平成 21 年 9 月 24 日~26 日, 於 高輪プリンスホテル, 東京) (一般演題)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立
分担研究課題： 新型エーラスダンロス症候群の責任遺伝子単離に関する研究

研究分担者 松本直通 横浜市立大学医学研究科遺伝学

研究要旨：既知のいずれの病型に属さない新しいタイプのエーラスダンロス症候群（EDS）2症例を端緒に同様の症例をこれまでに計6家系集積した。その遺伝的原因を探るため血族婚を認める2家系を対象にホモ接合性マッピングを行い、8.1Mbの責任遺伝子候補領域（Lod score 2.885）を同定した。マイクロサテライトマーカーを用いたハプロタイプ解析で候補領域を6.3Mbまで狭め、この領域に存在する遺伝子Aが本疾患の責任遺伝子であることを突き止めた。さらに機能的解析により遺伝子異常が惹起する発症メカニズムや分子病態の一端を明らかにした。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群（EDS）は関節と皮膚の弛緩ならびに組織脆弱性を特徴とする多様な結合組織疾患である。少なくとも6つのタイプに分類され、さらに亜型が複数存在する。研究代表の古庄は、いずれのタイプにも属さない新たなタイプのEDSを2家系に見出し(Kosho et al. AJMG 2005)、さらに4家系を加えて計6家系の集積を行った。本研究はこれら6家系を遺伝学的に解析し責任遺伝子を同定することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

①血族婚家系を用いたホモ接合性マッピングによる遺伝子座の探索

集積した6家系のうち2家系で両親の血族婚を認めた。常染色体劣性遺伝性疾患を想定し血族婚家系2家系に於いてAffymetrix社のSNP 10Kアレーを用いたホモ接合性マッピングを行って責任遺伝子座を決定する。ホモ接合性領域がマップ出来たら情報性の高いマイクロサテライトマーカー解析を追加し責任領域を狭める。

②責任遺伝子座の候補遺伝子スクリーニング

特定された責任遺伝子座内にマップされる候補遺伝子群の機能情報を基にして優先度を付け変異スクリーニングを行う。タンパク翻訳領域とエクソンイントロン境界領域をカバーするよう

PCRプライマーを設計しPCR-ダイレクトシーケンスで変異を同定する。

③責任遺伝子の機能解析

変異が同定された責任遺伝子の機能に応じた機能解析を展開し変異のもたらす影響を調査し病態メカニズムの解明を目指す。

C. 研究結果

①血族婚家系を用いたホモ接合性マッピングによる遺伝子座の探索

血族婚家系2家系を用いたホモ接合性マッピングにより常染色体領域に8.1 Mbの責任領域を1カ所同定した（Lod score 2.885）。責任領域内と近傍の7つのマイクロサテライトマーカー解析を行い責任領域を6.3 Mbにまで狭小化した。

②責任遺伝子座の候補遺伝子スクリーニング

6.3 Mbの候補領域内の109遺伝子の中から機能的に関連性の疑われる7つの遺伝子を選択し変異解析を行った。この結果遺伝子A（未発表のため仮称とする）においてホモ接合性変異あるいは複合ヘテロ接合性変異を全例で認め、遺伝子Aが本疾患の責任遺伝子で常染色体劣性遺伝性疾患であると結論した。

③遺伝子Aの機能解析

遺伝子Aはタンパク翻訳後修飾を司る酵素をコードする。同定されたナンセンス変異1種とミス

センス変異3種における酵素活性を検討し、いずれの変異も酵素活性が欠如し機能喪失性変異であることが強く示唆された。

D. 考察

新型 EDS の責任遺伝子はタンパク翻訳後修飾を司る酵素をコードしていた。この異常により EDS の中核的異常であるコラーゲン繊維異常が惹起されることが推察された。

E. 結論

新型 EDS の責任遺伝子単離に成功した。本遺伝子のコードする酵素の機能障害によりコラーゲン繊維の病的異常を来たし新型 EDS が発症すると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamanoue H, Rahayuningsih SE, Hirahara Y, Itoh J, Yokoyama U, Mizuguchi T, Saitsu H, Hirahara F, Matsumoto N. Gene screening of 104 patients with congenital heart disease revealed a fresh *GATA4* mutation in atrial septal defect. *Cardiol Young* 19: 482-485, 2009.

Shiihara T, Maruyama K-i, Yamada Y, Nishimura A, Matsumoto N, Kato M, Sakazume S. A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings of pachygyria, subcortical band heterotopia and periventricular heterotopias. *Brain Dev* (in press).

Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, Shiga A, Mizuguchi T, Tokunaga J, Ohno T, Miyashita

A, Kuwano R, Matsumoto N, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T. Identification of Independent *APP* Locus Duplication in Japanese Patients with Early-Onset Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 1050-1052, 2009.

Yoshida K, Shimizu Y, Morita H, Okano T, Sakai H, Ohata T, Matsumoto N, Katsuya Nakamura K, Tazawa K-i, Ohara S, Tabata K, Inoue A, Sato S, Shimojima Y, Hattori T, Ushiyama M, Ikeda S-i. Severity and progression rate of cerebellar ataxia in 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia (16q-ADCA) in the endemic Nagano area of Japan. *Cerebellum* 8: 46-51, 2009.

Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Fumiki H, Matsumoto N. A locus for Ophthalmo-acromelic syndrome mapped to 10p11.23. *Am J Med Genet* 149A: 336-342, 2009.

Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 54: 304-309, 2009.

Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano H, Miyake N, Toda T, Matsumoto N. Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split foot malformation and hearing loss. *Am J Med Genet* 149A: 1224-1230, 2009.

Matsumoto N. Gene analysis of Marfan syndrome.

Proceedings of VIII annual international symposium on advances in understanding aortic diseases. 23-27, 2009.

2. 学会発表

松本直通. 年齢依存性てんかんの最近の話題. 第 44 回遺伝医学研究会 (東京女子医科大学) (平成 21 年 6 月 5 日, 於 東京女子医科大学・早稲田大学連携生命科学研究教育施設) (招聘講演)

松本直通. 疾患ゲノム解析の新戦略. 第 44 回日本小児腎臓病学会学術集会 (平成 21 年 6 月 26 日, 於 一橋記念講堂・東京) (特別講演)

松本直通. 疾患ゲノム解析の新戦略. 第 26 回グライコノミクス研究会 (平成 21 年 7 月 30 日, 於 北海道大学先端生命科学研究院) (招聘講演)

松本直通. メンデル遺伝病のアプローチ. 理研・医科研・先端研合同開催 2009 遺伝医学夏期集中セミナー (平成 21 年 8 月 28 日, 於 東京大学医科学研究所) (講師)

松本直通. 年齢依存性てんかん性脳症の最近の話題. 第 51 回日本小児神経学会関東地方会 (平成 21 年 9 月 19 日, 於 横浜市開港記念会館) (特別講演)

松本直通. 疾病の遺伝学研究. 先端医科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題についての調査研究 (ゲノム・遺伝子研究の実施に関わる諸問題についての調査研究) の研究会 (平成 21 年 10 月 4 日, 於 上智大学) (講師)

Matsumoto N. Evaluation of Affymetrix® Cytogenetics Whole-Genome Array Using Clinical Sample. Asin Cytogenetics Community Workshop (by Affymetrix Inc.) (Oct 24, 2009 at

Honolulu, Hawaii, HI) (invited lecture)

Matsumoto N. *STXBPI* mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern. The International Symposium in the 9th Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetic Society (Nov 19, 2009, Soel, Korea) (oral presentation).

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2009-219304・松本直通／三宅紀子・エーラス・ダンロス症候群患者又は保因者の検出方法・横浜市立大学・平成 21 年 9 月 24 日

実用新案登録：なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Igou A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N	New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations.	Am J Med Genet Part A		in press	2010
Ishiguro T, Takayanagi N, Kawabata Y, Matsushima H, Yoshida Y, Harasawa K, Yamaguchi S, Yoneda K, Miyahara Y, Kagiya N, Tokunaga D, Aoki F, Saito H, Kurashima K, Ubukata M, Yanagisawa T, Sugita Y, Okita H, Hatamochi A	Ehlers-Danlos Syndrome with recurrent spontaneous pneumothoraces and cavity lesion on chest X-ray as the initial complication.	Intern Med	48	717-722	2009
Okita H, Ikeda Y, Mitsuhashi Y, Namikawa H, Kitamura Y, Hamasaki Y, Yamazaki S, Hatamochi A	A novel point mutation at donor splice-site in intron 42 of type III collagen gene resulting in the inclusion of 30 nucleotides into the mature mRNA in a case of vascular type of Ehlers-Danlos syndrome.	Arch Dermatol Res [Epub ahead of print]			
Ohkuchi A, Matsubara S, Takahashi K, Inoue S, Saito T, Mitsuhashi T, Yamagata T, Takahashi N, Watanabe A, Shimada T, Suzuki M	Ehlers-Danlos type IV in pregnancy with a history of myocardial infarction.	J Obstet Gynaecol Res	35	797-800	2009
Muramatsu Y, Kosho T (corresponding author), Magota M, Yokotsuka T, Ito M, Yasuda A, Kito O, Suzuki C, Nagata Y, Kawai S, Ikoma M, Hatano T, Nakayama M, Kawamura R, Wakui K, Morisaki H, Morisaki T, Fukushima Y	Progressive aortic root aneurysm and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys-Dietz syndrome type 1B.	Am J Med Genet Part A	152	417-421	2010
Yamazaki M, Kosho T (equal contribution, corresponding author), Kawachi S, Mikoshiba M, Takahashi J, Sano R, Oka K, Yoshida K, Watanabe T, Kato H, Komatsu M, Kawamura R, Wakui K, Knappskog PM, Boman H, Fukushima Y	Cold-induced sweating syndrome with neonatal features of Crisponi syndrome: a longitudinal observation of a patient homozygous for a CRLF1 mutation.	Am J Med Genet Part A	152	764-769	2010
佐畑貴之, 津田聡, 山岸俊夫, 阿保昌樹, 実方一典, 青木洋子, 古庄知己, 篠持淳	習慣性の腸管破裂にてEhlers-Danlos症候群と判明した1例.	日本内科学会雑誌	98	140-142	2009

古庄知己	Ehlers-Danlos症候群, Marfan症候群	小児内科増刊号「小児疾患診療のための病態生理2」	41	973-980	2009
松下文, 高柳昇, 石黒卓, 原澤慶次, 土屋典子, 米田紘一郎, 宮原庸介, 山口昭三郎, 矢野量三, 徳永大道, 斉藤大雄, 倉島一喜, 生方幹生, 柳沢勉, 杉田裕, 河端美則, 沖田博, 篠持淳	肺裂傷に伴う肺気腫が診断契機となったEhlers-Danlos症候群の1例	日本呼吸器学会雑誌	47	704-710	2009
渡邊淳、島田隆、大木由加志	Ehlers-Danlos 症候群	小児科	50	1177-1181	2009

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の
実態把握および診療指針の確立
平成21年度 総括・分担研究報告書

発行 平成22年5月

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の
実態把握および診療指針の確立 EDS班
研究代表者 古庄 知己

信州大学医学部附属病院・遺伝子診療部
長野県松本市旭3-1-1
電話 0263-37-2618（直通）

