

201128265A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における
病態解明

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 淳

平成24(2012)年 5月

目 次

I.	平成 23 年度研究班構成員名簿	-- 3
II.	総括研究報告 過剰運動<hypermobility>症候群における病態解明 渡邊 淳	-- 5
III.	分担研究報告	
	1. 過剰運動<hypermobility>症候群における診断システムの確立、解析 島田 隆	--12
	2. 当施設受診症例の臨床的研究 ～神経症状および発達障害を伴い、進行性の経過をたどる重症例は 関節型エーラスダンロス症候群の 1 サブタイプである～ 古庄知己	--14
	3. 過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患の分子遺伝学的解析 松本直通・三宅紀子	--21
	4. 過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患患者の血清中のテネイシンX濃度の測定 松本健一	--25
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	--29
	(資料)	
	1. 遺伝性結合織病市民公開セミナー	--37

I 平成 23 年度研究班構成員名簿

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における病態解明研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	渡邊 淳	日本医科大学医学部生化学・分子生物学、附属病院遺伝診療科	准教授
研究分担者	古庄知己	信州大学附属病院 遺伝子診療部	講師
	松本健一	島根大学総合科学研究支援センター	教授
	松本直通	横浜市立大学医学研究科環境分子医科学・人類遺伝学・ゲノム医学	教授
	島田 隆	日本医科大学医学部生化学・分子生物学	教授
研究協力者	畠山未来	お茶の水女子大学大学院ライフサイエンス専攻 遺伝カウンセリング領域	大学院生
	池川志郎	理化学研究所ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チーム	チームリーダー
	浅原弘嗣	国立成育医療研究センター研究所 システム発生・再生医学研究部	部長
	角田 隆	日本医科大学附属病院 整形外科	病院講師
	坪 宏一	日本医科大学附属病院 集中治療室	病院講師
	中西一浩	日本医科大学附属病院 緩和ケア科	教授
	堺 則康	日本医科大学附属病院 遺伝診療科	非常勤講師
	永山 寛	日本医科大学附属病院 神経内科	講師
	二神生爾	日本医科大学附属病院 消化器内科	病院講師

II 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告

「Hypermobility（過剰運動）症候群類縁疾患における病態解明」

研究代表者 渡邊淳 日本医科大学准教授

研究要旨：過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類728.5, ICD-10 分類M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低いが、平成22年度に行った過剰運動症候群に関わる類縁疾患の全国調査からは、関節可動性とそれに伴う脱臼と疼痛の改善が課題の中心であり、疼痛管理により患者のQOLは向上すると考えられた。平成23年度は、過剰運動症候群による症状に関連する診療科の課題の抽出と、原因として考えられるテネイン欠損症のTNXB遺伝子解析系を構築し変異を同定した。

A. 研究目的

過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類728.5, ICD-10 分類M35.7）は、全身にわたる複数の関節過可動を来す症候群である。本症候群は、乳幼児から青年期に関節周辺の不定愁訴から発症し、全身の複数の関節過可動から関節脱臼、亜脱臼、関節の変形へと進行することがある。関節症状だけ、あるいは関節以外の皮膚症状、自律神経症状を有することがある。他の結合組織疾患である Ehlers-Danlos 症候群や Marfan 症候群などの類似性も高く、特定疾患調査研究指定でないことから、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。そのため、診療現場での認知度はきわめて低く、病型に合った適切な診療指針も確立されていない。平成22年度の研究では、日本で初めて過剰運動症候群における診療実態の把握を行った。日本医科大学を受診した22名の内、8割は女性であり、青年期より原因不明の複数の関節過可動が進行する。関節症状以外に疼痛、自律神経症状、消化器症状を呈している者も多くみられた。一方で、男性のみの家系もあり原因が複数あることが示唆され

た

今年度継続して、過剰運動症候群類縁疾患として、独立して調査研究を行うことは、本邦において本症候群の認知度の向上に繋がり、本症候群の位置づけを本邦において高めることになり、疾患を周知ならびに分類できることで、予防対策を確立し、的確な治療への結びつくことが期待される。

B. 研究方法

本研究（平成23-24年度）は、平成22年度に行った過剰運動<hypermobility>症候群の実態調査ならびに診療指針構築に基づき、本症候群の「臨床像・自然歴の解明」、「原因の解明」、「診断方法の確立」の3つめざし、診断、治療を目指した本症候群の病態解明を目標とする。

（平成23年度）

1. <臨床像・自然歴解明>（日本医科大学渡邊、信州大学古庄）

罹患者が集積している病院（日本医科大学、信州大学）ならびに調査施設の罹患者診療情報を中心に経過を精査し、本症候群の臨床像・自然歴を明確にした。

2. <原因遺伝子の解明>

平成22年度に集積した患者さんの臨床症状とゲ

ノムDNA（罹患者60名、30家系）を用いて、原因・関連遺伝子を探索する。原因遺伝子を探索として、候補遺伝子、探索遺伝子の2つのアプローチを行う。

1) 候補遺伝子アプローチ（日本医科大学渡邊/島田、島根大学松本）：罹患者60名
近年、hypermobilityで劣性遺伝形式をとる場合にTenascin-X欠損を来す報告がなされた（Schalkwijk J et al. N Engl J Med 345:1167-1175, 2001）。平成22年度は、本研究の罹患者に対して分担研究者である松本（島根大学）が開発したTenascin-Xタンパク検出法を用いて解析したが、欠損する罹患者はいなかった。さらにゲノムレベルでTenascin-X遺伝子解析するシステムを構築した。平成23年度は症状、遺伝子解析結果の相関を検討する。また、研究協力者（浅川、池川）の指導の下にMKX、TNMDなどの最近同定された腱、靭帯の分化で中心的な役割をなす遺伝子解析システムを構築し解析を行う。

2) 探索遺伝子アプローチ（横浜市立大学松本）：罹患者20家系

疾患遺伝子の単離を目指し、疾患情報や家族情報が得られているゲノムDNAを用いて、家系内の罹患者・非罹患者リンケージ解析や次世代シーケンサーを用いたExome解析を行う。

1)、2)それぞれのアプローチで構造異常が判明した遺伝子を同定した際には、病因かどうかを確認するために遺伝子機能解析系を構築し構造異常による機能変化の有無を検討する。

倫理面への配慮

本研究には診療情報を扱う臨床研究の側面と遺伝子解析研究の2つの側面があり、それぞれに該当するガイドラインを遵守するとともに、当該倫理委員会の承認を得て行った。

1. 本研究は、過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における診療の実態を調査するものである。ヒトを対象とした臨床研究であるため、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）などを遵守するとともに、

日本医科大学付属病院倫理委員会において承認を得た。具体的には、診療施設から臨床情報を収集する際に、結果の公表方法を含めた十分な説明を行い、同意を得ること、プライバシーの保護に留意することである。

2. 本研究は、(1) 過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患の確定診断としての遺伝子解析、そして、(2)原因遺伝子単離を目的とした遺伝子解析を含む。ヒトを対象とした遺伝子研究であるため、ヒトゲノムを対象とした遺伝子研究であるため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（厚生労働省・文部科学省・経済産業省）、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン（厚生労働省）などを遵守するとともに、日本医科大学遺伝子研究倫理審査委員会において承認を得た。新たに遺伝子解析を行う患者・家族に対しては、研究代表者またはそのガイダンスを受けた患者主治医が患者・家族に十分な説明を行い、同意を得ることを原則とした。

C. 研究結果

1) <臨床像・自然歴解明>

（信州大学 古庄 項 参照）

過剰運動<hypermobility>症候群は様々な診療科に関わることから、本年度は関わる診療科（整形外科、緩和ケア科（麻酔科）、循環器内科、消化器内科、神経内科）の方を研究協力者に加え、診療システムの構築を検討した。特に、昨年の研究調査でも出ていた、疼痛管理ならびに症状の進行については不明な点も多く、各科の連携を基に経過を通じた長期的な経過観察研究が必要であると考えられた。

啓蒙に関しては、関節過可動を来す遺伝性結合織病4研究班による、遺伝性結合織病市民公開セミナーを開催した。

（血管型・新型エーラスダンロス症候群研究班、マルファン症候群研究班などの過剰運動を来す疾患の研究班と連携して研究を行った。）

2) <原因遺伝子の解明>

候補遺伝子アプローチ

過剰運動<hypermobility>症候群に関わる診断システムの確立、解析

(島根大学 松本 項参照)

欧米では、過剰運動<hypermobility>症候群の約5-10%に血清テネイン X (TNXB)の低値を認めている(Zweers et al, 2005)。研究協力者である島根大学の松本博士が血清テネインを測定したが(主に日本医科大学の受診者を中心に)、関節可動性亢進で皮膚所見がみられる方に欠損を同定した。続けて、テネイン X 遺伝子の遺伝子解析システムで解析を進めたところ、1塩基欠失による早期に終始コドンを来す例を同定した。

さらに、研究協力者である国立成育医療センターの浅原博士、理化学研究所の池川博士のご指導を受け、腱、靭帯の発生で重要な遺伝子である MKX、Tenomodulin(TNMD)、Scleraxis(SCX)を候補遺伝子として遺伝子解析システムを構築し解析を進めている。

探索遺伝子アプローチ

(横浜市立大学 松本・山本の項参照)

D. 考察

過剰運動<hypermobility>症候群は、関節の可動更新(過可動、不安定性)を中心とする症候群であるが、疼痛、立ちくらみ、消化器症状などの症状を伴い、特に関節症状とともに疼痛対策が課題の中心であることが明らかになった。家系調査からは複数の原因があることが示唆された。その中で、本年度は欧米で報告されているテネイン欠損の本邦例を同定した。テネイン欠損の過剰運動<hypermobility>症候群での位置づけを検討し、他の原因についても更なる検討を進める。

本疾患は日本において周知されておらず、結合組織疾患の所見として医師に広く知られている皮膚症状が少ない一方で、関節症状・疼痛・消化器症状などの症状に幅が広く、関わる診療科も多

く、連携を踏まえた診療システムの構築が必要である。

今後、本症候群を1つのカテゴリーとして「臨床像・自然歴の解明」、「原因の解明」を中心とした研究を継続して進めることで本症候群の病態を明らかにし、本症候群の症状進行の予防、治療方法の開発に結びつけたい。本症候群は1施設あたりの罹患者は少ないが統括して検討することで、本症候群の実態が明らかになると期待している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

渡邊淳, 島田隆: Ehlers-Danlos 症候群の基礎.
日本胸部臨床 70: 319-328, 2011

Mitsuo Masuno, Atsushi Watanabe, Banyar Than Naing, Takashi Shimada, Wataru Fujimoto, Shinsuke Ninomiya, Yasunori Ueda, Kazushige Kadota, Tatsuya Kotaka, Eisei Kondo, Yasuko Yamanouchi, Kazunobu Ouchi, Yoshikazu Kuroki Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Novel Missense Mutation in the COL3A1 Gene. Congenital Anomalies (in press)

2. 学会発表

渡邊 淳. 遺伝子診療の現場では-遺伝情報を医療現場で適切に扱うには 今, 臨床の現場で起こりつつあること. 第3回遺伝医学夏期集中セミナー(平成23年7月, 於東京大学医科学研究所)

升野光雄, 渡邊 淳, 藤本 亘, 二宮伸介, 上田
恭典, 近藤英生, 山内泰子, 尾内一信, 黒
木良和. COL3A1 遺伝子新規ミスセンス変異
による血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例.
日本人類遺伝学会 第 56 回大会 (平成 23
年 11 月, 於幕張メッセ)

Banyar Than Naing, 渡邊 淳, 佐々木 元子,
坏 宏一, 小齊平 聖治, 弦間 昭彦, 島
田 隆. イントロンの塩基置換から新規ス
プライシングを来した血管型
Ehlers-Danlos 症候群の 1 例. 日本人類遺
伝学会 第 56 回大会 (平成 23 年 11 月,
於幕張メッセ)

Atsushi WATANABE, Miki HATAKEYAMA, Ryu TSUNODA,
Ken-ichi MATSUMOTO, Hiroshi KAWAME,
Takashi SHIMADA. Hypermobility syndrome
in Japan. European Human Genetics
Conference 2011 (May, 2011. Amsterdam RAI,
The Netherlands)

古庄知己, 鳴海洋子, 関島良樹, 福嶋義光, 水内
麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 櫻井晃洋,
渡邊淳. 下肢の痙性で発症、広汎性発達障
害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関
節型エーラスダンロス症候群. 第 35 回日本
遺伝カウンセリング学会 (遺伝医学合同学
術集会) (平成 23 年 6 月 16-19 於 京都大
学、京都)

古庄知己, 鳴海洋子, 三宅紀子, 関島良樹, 渡邊
淳, 松本直通, 福嶋義光. 下肢の痙性で発
症、発達障害を伴い急速進行性の経過をた
どる重症関節型エーラスダンロス症候群.
第 34 回日本小児遺伝学会学術集会 (平成 23
年 8 月 11 日 於 パシフィコ横浜、横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

III. 分担研究報告

分担研究報告書

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における病態解明

分担研究課題：過剰運動<hypermobility>症候群に関わる診断システムの確立、解析

分担研究者 島田 隆 日本医科大学医学部生化学・分子生物学

研究要旨：過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類 728.5, ICD-10 分類 M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低く、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。Tenascin-X 欠損である関節過可動と皮膚脆弱性を伴う方を同定し、*TNXB* 変異部位を同定した。過剰運動症候群は複数の原因があることが推定され、原因の解明としては、候補遺伝子アプローチだけでは難しく、新たなアプローチについて検討が必要と考えられ、今後の病態解明に基づく研究の進展が期待される。

A. 研究目的

過剰運動<hypermobility>症候群は、関節過可動を主症状とし、他に、全身性難治性疼痛、自律神経・消化器・心血管症状、精神的問題を有する深刻な例もある。少数例にテネイシン X 遺伝子（*TNXB*）の変異が見出されているが、大多数の例では原因不明である。そのため、診断は臨床症状からなされるが、わが国の医療現場での認知度はきわめて低いため、正確な診断をされていない例が多いと推測される。正確な診断、病態に即した治療法の開発には、原因遺伝子の究明が必須であるが、過剰運動<hypermobility>症候群では、少数例において *TNXB* 遺伝子変異が発見された後、研究が進展していない。この理由の一つは、本症の遺伝的異質性によるためと推測される。この仮説が正しいとすれば、遺伝的に共通のサブタイプの探索が原因究明には重要なアプローチといえる。

B. 研究方法

過剰運動<hypermobility>症候群は優性遺伝

形式をとり、家族歴を有すると従来考えられていた。近年、劣性遺伝形式をとる場合に Tenascin-X 欠損を来す報告がなされた (Schalkwijk J et al. N Engl J Med 345: 1167-1175, 2001)。Tenascin-X 遺伝子などの関連遺伝子をゲノムレベルで解析するシステムを構築する。

C. 研究結果

欧米では、過剰運動<hypermobility>症候群の約 5-10%に血清テネイシン X (*TNXB*)の低値を認めている (Zweers et al, 2005)。研究協力者である島根大学の松本博士が血清テネイシンを測定したが（主に日本医科大学の受診者を中心に）、関節過可動ならびに皮膚脆弱性を来す方で欠損を来していた（松本項参照）。*TNXB* 遺伝子解析では、exon 25 の fibronectin type III repeat 領域に 1 塩基 欠失をホモ接合で来し、早期に終始コドンになる。本変異の臨床症状への関わり、過剰運動<hypermobility>症候群における本遺伝子の位置づけについては更なる検討を進める。

さらに、研究協力者である国立成育医療セン

ターの浅原博士、理化学研究所の池川博士のご指導を受け、腱、靭帯の発生で重要な遺伝子である MKX、Tenomodulin(TNMD)、Scleraxis(SCX)を候補遺伝子として遺伝子解析システムを構築し解析を進めている。

E. 結論

過剰運動<hypermobility>症候群では原因も含め不明な点が多い。今後、本症候群を1つのカテゴリーとして「臨床像・自然歴の解明」、「原因の解明」、「診断方法の確立」を中心とした研究を継続して進めることで本症候群の病態を明らかにし、本症候群の症状進行の予防、治療方法の開発に結びつけたい。原因の解明としては、複数の原因があることが推定され、候補遺伝子アプローチだけでは難しく、新たなアプローチについて検討が必要である。本症候群は1施設あたりの罹患者は少ないが統括して検討することで、本症候群の実態が明らかになると期待している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

渡邊淳, 島田隆: Ehlers-Danlos 症候群の基礎. 日本胸部臨床 70: 319-328, 2011

Mitsuo Masuno, Atsushi Watanabe, Banyar Than Naing, Takashi Shimada, Wataru Fujimoto, Shinsuke Ninomiya, Yasunori Ueda, Kazushige Kadota, Tatsuya Kotaka, Eisei Kondo, Yasuko Yamanouchi, Kazunobu Ouchi, Yoshikazu Kuroki Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Novel Missense Mutation in the *COL3A1* Gene. Congenital Anomalies (in press)

2. 学会発表

Banyar Than Naing, 渡邊 淳, 佐々木 元子, 坏 宏一, 小齊平 聖治, 弦間 昭彦, 島田 隆. イントロンの塩基置換から新規スプライシングを来した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例. 日本人類遺伝学会 第56回大会 (平成23年11月, 於幕張メッセ)

Atsushi WATANABE, Miki HATAKEYAMA, Ryu TSUNODA, Ken-ichi MATSUMOTO, Hiroshi KAWAME, Takashi SHIMADA. Hypermobility syndrome in Japan. European Human Genetics Conference 2011 (May, 2011. Amsterdam RAI, The Netherlands)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成23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

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における病態解明

分担研究課題：当施設受診症例の臨床的研究

～神経症状および発達障害を伴い、進行性の経過をたどる重症例は
関節型エーラスダンロス症候群の1サブタイプである～

分担研究者 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、皮膚の過伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性を持つ先天性疾患の総称であり、全体としての頻度は1/5000人程度と推定されている。6大病型の一つである関節型EDSは、関節過動性を主症状とし、一般に最も軽症のEDS病型と認識されているが、全身性難治性疼痛、自律神経・消化器・心血管症状、精神的問題を有する深刻な例もある。信州大学医学部附属病院遺伝子診療部では、これまでに関節症状（過伸展、反復性脱臼、動揺）、慢性疼痛、皮膚症状（過伸展、脆弱性、易出血性）、自律神経症状（起立性低血圧）といった関節型EDSの主要症状に加えて、発達障害（Asperger症候群）、神経症状（嚥下障害、深部腱反射亢進、意識消失）、耳鼻科症状、内分泌症状、および進行性の経過といった特徴を兼ね備えた5家系（11人）を見出した。これらは、特異な臨床的特徴から関節型EDSの1つのサブグループを構成する新しい疾患概念と推測される。発端者の現在までの臨床経過からは、数か月の単位で多系統の症状が増悪する深刻な病型であると考えられた。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome；EDS）は、皮膚の過伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性を持つ先天性疾患の総称であり、全体としての頻度は1/5000人程度と推定されている。1997年、Villefrancheで開催された専門家による命名会議において、古典型（Classical type）、関節型（Hypermobility type）、血管型（Vascular type）、後側彎型（Kyphoscoliosis type）、多発関節弛緩型（Arthrochalasia type）、皮膚脆弱型（Dermatosparaxis type）の6病型に分類された。いずれも、コラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる（Am J Med Genet 77:31-37, 1998）。

関節型EDSは、関節過動性を主症状とし、一般に

最も軽症のEDS病型と認識されているが、全身性難治性疼痛、自律神経・消化器・心血管症状、精神的問題を有する深刻な例もある。頻度は1/5000～20,000とされる。少数例にテネインX遺伝子（TNXB）の変異が見出されているが、大多数の例では原因不明である。そのため、診断は臨床症状からなされるが、わが国の医療現場での認知度はきわめて低いいため、正確な診断をされていない例が多いと推測される。

Beightonの基準で4/9以上の関節過動および4つ以上の関節の3か月以上の疼痛を特徴とするhypermobility syndromeという疾患があるが、現在は関節型EDSと同一疾患と位置づけられることが多い。

正確な診断、病態に即した治療法の開発には、原因遺伝子の究明が必須であるが、少数例において

TMXB 遺伝子変異が発見された後、研究が進展していない。この理由の一つは、本症の遺伝的異質性によるためと推測される。この仮説が正しいとすれば、遺伝的に共通のサブタイプの探索が原因究明には重要なアプローチといえる。

信州大学医学部附属病院は、EDS、マルファン症候群を中心に、遺伝性結合組織疾患患者の包括的診療を行う、わが国有数の施設である。これまでに、関節型 EDS を 6 家系見出したが、そのうち 5 家系は、深部腱反射亢進などの神経症状および発達障害を伴い、その後急速に多系統の合併症が重症化する、という点できわめて類似した臨床像を呈していた。本分担研究の目的は、これらの症例の臨床的検討を行うことである。

B. 研究方法

平成 22 年 4 月から平成 24 年 3 月年間に、当診療部に受診した関節型 EDS 6 家系のなかで、類似した臨床像を呈する 5 家系を見出した。

本研究では、これら 5 家系の臨床症状を診療録から収集し、分析した。なお、本研究は、信州大学医学部 医倫理委員会において承認された「先天性結合組織疾患の病態解析」の一環として行われた。

C. 研究結果

以下、収集しえた患者の症状を示す。

家系 1

- ・ 発端者 (24 歳女性) : 重度関節過伸展・反復性脱臼・動揺、重症慢性疼痛、皮膚中等度過伸展・易出血性・脆弱性、重度起立性低血圧、軽度呼吸不全、重度過敏性腸炎、重度排尿障害、滲出性中耳炎様症状、中等度嚥下障害、重度深部腱反射亢進、重度意識消失、重度易疲労感、発達障害、症状は急速進行性。神経内科医による精査が行われるが、異常なし。
- ・ 母 (50 歳) : 中等度の関節過伸展、軽度の脱臼、

中等度慢性疼痛、症状は進行性。

家系 2

- ・ 発端者 (29 歳女性) : 中等度の関節過伸展・反復性脱臼・動揺、重症慢性疼痛、軽度皮膚過伸展・脆弱性・易出血性、中等度起立性低血圧、気胸の既往・上気道炎後の咳遷延、便秘・胃食道逆流、耳管開放と狭窄とを反復・滲出性中耳炎、甲状腺機能亢進症の既往、軽度嚥下困難、軽度深部腱反射亢進、意識消失、中等度疲労感、学校適応障害の既往、症状は進行性。神経内科医による精査が行われるが、異常なし。
- ・ 妹 (23 歳) : 肩・顎関節脱臼の反復・股関節のずれ、慢性疼痛。
- ・ 甥 (3 歳) : 全身関節弛緩・反復性脱臼。

家系 3

- ・ 発端者 (28 歳女性) : 中等度関節過伸展・反復性脱臼・動揺、中等度慢性疼痛、軽度皮膚過伸展、中等度起立性低血圧、中等度深部腱反射亢進、軽度意識消失、中等度易疲労感、発達障害 (Asperger 症候群)、症状は進行性。
- ・ 兄 (29 歳) : 反復性肩関節脱臼、手指関節過伸展、手首痛。

家系 4

- ・ 発端者 (39 歳女性) : 中等度関節過伸展・反復性脱臼・動揺、重症慢性疼痛、軽度皮膚過伸展・易出血性・脆弱性、耳鳴り・低音域の聴力低下、甲状腺機能亢進症の既往、中等度深部腱反射亢進、中等度易疲労感、症状は進行性。

家系 5

- ・ 発端者 (11 歳男児) : 重度関節過伸展・反復性脱臼・動揺、中等度皮膚過伸展・易出血性、中等度嚥下障害、発達障害 (Asperger 症候群)、症状は急速進行性。神経筋疾患専門医療機関で、筋生検、筋電図、神経伝導速度、脳 MRI 施行さ

れるが、異常なし。

- ・ 姉（16歳）：軽度関節過伸展、発達障害（Asperger症候群）。
- ・ 母（43歳）：軽度関節過伸展、重症慢性疼痛、易疲労感、発達障害（Asperger症候群様）、症状は進行性。

典型的な経過（家系1発端者、症例1）

生来全身の関節弛緩あり、小学校時代から転倒、下痢、立ちくらみをしやすい、などの症状があった。また、つま先立ちで歩くことが得意であった。中学校時代、1週間、両足が内反し、立てなくなることがあった。膝関節に始まり、足・股関節、背部の疼痛が出現した。高校時代にも右足が内反し、1週間立位不能となった。また、胃痛、黒色便あり、胃内視鏡で慢性胃炎と診断された。19歳、踵クローヌスが出現した。全身性の関節弛緩、動揺、筋萎縮が進行し、20歳で杖歩行、21歳には車椅子での移動となった。22歳、当科初診時、座位がとれたが、数か月の経過で急速に、体幹維持機能不全、全身性難治性疼痛、呼吸困難、排尿障害、低血圧、意識消失発作などの症状が進行。また、小学校時代より対人関係の困難さがあり、中学校時代に発達障害と診断された。

定期検診を行っている3症例の最近の経過（家系2発端者、症例2；家系5発端者、症例3）

【呼吸】症例1は咽頭筋力低下による上気道狭窄および呼吸筋力低下による呼吸困難が進行、在宅酸素では二酸化炭素の貯留や呼吸困難感が目立ってきており、気管切開の可能性を視野に入れている。症例2、3も呼吸困難感あり。

【循環】症例1は意識消失を伴う低血圧、頻脈あり、メトリジン、エホチール、ヘルベッサ、ワソラン内服。症例2は起立性低血圧あり、症例3は意識消失を伴う低血圧あり、リズムック内服。

【神経】症例1は下肢の痙性に対し、クロナゼパム内服。症例2はむずむず脚症候群様の異常感覚

あり、ピ・シフロール内服。

【消化管】症例1は便秘と下痢を反復、水分のみ消化、逆流性食道炎も疑われタケプロン内服。症例2は難治性便秘で酸化マグネシウム内服。

【耳鼻科】症例2は耳管開放症に伴う聴力の変動あり、鼓膜処置。

【整形外科】症例1は手指装具、体幹支持機能付き電動車椅子を使用、ほぼ寝たきり。症例2は手指、手首、膝、足に装具。症例3は手首装具と座位保持椅子を使用、ほぼ寝たきり。

【泌尿器】症例1は尿カテーテル留置。

【栄養】症例1は経口栄養摂取不良のため埋め込み型IVH管理中。全例において咀嚼・嚥下困難あり。

【疼痛】麻酔科管理により、症例1はオキシコンチン、アセトアミノフェン内服、ロピオン点滴。症例2は塩酸モルヒネ、アセトアミノフェン、トリプタノール、リリカ内服、またノイトロピン、ロピオン点滴。

【心理社会的支援】定期受診で不安や困り感などをじっくり傾聴。症例1の両親、院内関係者、在宅支援者で月1-2回の面談。症例2、3では軽症罹患の家族に対する相談。

D. 考察

当科診療中の患者のなかで、関節症状（過伸展、反復性脱臼、動揺）、慢性疼痛、皮膚症状（過伸展、脆弱性、易出血性）、自律神経症状（起立性低血圧）といった関節型EDSの主要症状に加えて、嚥下障害、深部腱反射亢進、意識消失などの神経症状、および、発達障害（Asperger症候群）を呈し、進行性の経過をたどるという特徴を兼ね備えた5家系（11人）を見出した。以下、系統ごとの特徴をまとめる。

関節症状

過伸展性・反復性脱臼・動揺は、軽度から重度まで様々である。家系 5 の発端者は 10 歳未満で、家系 1 の発端者は 20 歳前後で歩行不能となった。既知の神経筋疾患の存在は否定的であり、関節不安定性（動揺）が運動機能低下の主因であると推測された。

慢性疼痛

軽度から中等度まで様々である。家系 1、2、4 の発端者が麻薬系鎮痛薬を使用していた。関節運動に伴った関節痛が主である様子であったが、天候や疲労などにも影響を受けるようであった。

皮膚症状

過伸展性は軽度から中等度であり、古典型のように顕著ではなかった。しかしながら、経過中に徐々に伸展性が進行する例もあった（家系 1 発端者、家系 2 発端者）。

自律神経症状

発端者のうち 3 人（家系 1、2、3）が、明らかな起立性低血圧を認め、うち 2 人が投薬を受けていた。

消化器症状

家系 1 の発端者が、下痢と便秘を繰り返す過敏性腸炎症状および慢性胃炎症状を呈していた。家系 2 の発端者が便秘と胃食道逆流を認めた。

泌尿器症状

家系 1 の発端者が、排尿障害を呈し、尿カテーテル留置を要していた。

耳鼻科症状

家系 1、2、3 の発端者が、滲出性中耳炎症状を呈していた。家系 2 の発端者においては、詳細な耳鼻科診察により、耳管の開放と狭窄を併発している状態であることがわかった。

内分泌症状

家系 2、3 の発端者が甲状腺機能亢進症の既往を有し、投薬を受けていた。

神経症状

家系 1、2、5 の発端者が嚥下障害/困難を呈していた。家系 1、2、3、4 の発端者において深部腱反射亢進が認められたが、脳・脊髄 MRI にて病巣を同定することはできなかった。家系 1、2、3 の発端者が突然の意識消失を起こしていた。

発達障害

家系 1、3、5 の発端者および家系 5 の姉が、Asperger 症候群と診断されていた。家系 1、5 では発達障害としても重症であり、身体症状と相関していると推測された。

経過

発端者は全員進行性の経過をたどっていた。家系 2、3、4 の発端者も関節不安定性および易疲労性のため、早晚歩行困難になる可能性があるかと推測された。

遺伝形式

世代をこえて伝達されており、常染色体優性遺伝乃可能性が推測される。しかしながら、同一家系内において発端者の症状が他の罹患者に比べてあまりに重いことから、ヘテロ接合体では軽症罹患、複合ヘテロ接合体またはホモ接合体では重症罹患、というモデルである可能性もある。

E. 結論

関節症状（過伸展、反復性脱臼、動揺）、慢性疼痛、皮膚症状（過伸展、脆弱性、易出血性）、自律神経症状（起立性低血圧）といった関節型 EDS の主要症状に加えて、発達障害（Asperger 症候群）、神経症状（嚥下障害、深部腱反射亢進、意識消失）、耳鼻科症状、内分泌症状など多彩な症状を呈し、進行性の経過をたどるといった特徴を兼ね備えた 5 家系（11 人）を見出した。これらは、特異な臨床的特徴から関節型 EDS の一つのサブグループを構

成する新しい疾患概念と推測される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Omori H, Hatamochi A, Koike M, Sato Y, Kosho T, Kitakado Y, Oe T, Mukai T, Hari Y, Takahashi Y, Takubo K. Sigmoid colon perforation induced by the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome: report of a case. *Surg Today*. 2011 May;41(5):733-6.

Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T (equal contribution, corresponding author). Delineation of Dermatan 4-O-sulfotransferase 1 Deficient Ehlers-Danlos Syndrome: Observation of Two Additional Patients and Comprehensive Review of 20 Reported Patients. *Am J Med Genet Part A*. 2011 Aug;155A(8):1949-58.

Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T (corresponding author). Implantable Cardioverter Defibrillator for Progressive Hypertrophic Cardiomyopathy in a Patient with LEOPARD Syndrome and a Novel *PTPN11* Mutation Gln510His. *Am J Med Genet Part A*. 2011 Oct;155A(10):2529-33.

Kosho T (corresponding author), Miyake N,

Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. A response to: loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, "dermatan sulfate-deficient Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome". Which name is appropriate, "Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome" or "Ehlers-Danlos syndrome"? *Hum Mutat*. 2011 Dec;32(12):1507-9.

Saitsu H, Igarashi N, Kato M, Okada I, Kosho T, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N. De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe intellectual disability and early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2011 Nov;155A(11):2879-84.

Narumi Y, Shiohara M, Wakui K, Hama A, Kojima S, Yoshikawa K, Amano Y, Kosho T, Fukushima Y. Myelodysplastic syndrome in a child with 15q24 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb;158A(2):412-6.

古庄知己. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立. *信州医学雑誌* 59(5):305-319, 2011.

古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群の臨床・疫学. 特集「Weak connective tissue disease の肺病変」*日本胸部臨床* 70 巻 4 号:329-337, 2011 (4 月)

古庄知己. 保因者診断とその進め方. 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), メディカルドゥー (大阪), 70-71, 2011. 7月.

古庄知己. 検査実施の妥当性 (カンファレンスと倫理委員会). 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), メディカルドゥー (大阪), 162-163, 2011. 7月.

古庄知己. 健康管理 (遺伝カウンセリングから地域の医療や福祉へ). 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), メディカルドゥー (大阪), 204-205, 2011. 7月.

古庄知己. 遺伝カウンセリング. 周産期医学必修知識第7版, 『周産期医学』編集委員会編, 41巻増刊号, 971-972, 2011.

古庄知己. 18トリソミー症候群. 今日の小児治療指針15版 (総編集: 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅), 医学書院 (東京), 180-181, 2012 (2月)

古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群. 今日の小児治療指針15版 (総編集: 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅), 医学書院 (東京), 186, 2012 (2月)

2. 学会発表

古庄知己, 三宅紀子, 水本秀二, 籠持淳, 高橋淳, 鳴海洋子, 福嶋義光, 菅原一幸, 松本直通. デルマタン4-0 硫酸基転移酵素欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群. 第3回 日

本小児科学会長野地方会 (平成23年6月5日 於 長野県佐久勤労者福祉センター, 佐久)

古庄知己, 鳴海洋子, 関島良樹, 福嶋義光, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 櫻井晃洋, 渡邊淳. 下肢の痙性で発症, 広汎性発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群. 第35回日本遺伝カウンセリング学会 (遺伝医学合同学術集会) (平成23年6月16-19 於 京都大学, 京都)

古庄知己, 鳴海洋子, 三宅紀子, 関島良樹, 渡邊淳, 松本直通, 福嶋義光. 下肢の痙性で発症, 発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群. 第34回日本小児遺伝学会学術集会 (平成23年8月11日 於 パシフィコ横浜, 横浜)

古庄知己, 水内麻子, 鳴海洋子, 玉井真理子, 山下浩美, 涌井敬子, 高津亜希子, 田中恭子, 菊地範彦, 大平哲史, 岡賢二, 塩沢丹里, 金井誠, 福嶋義光. 出生前遺伝カウンセリングを起点とする遺伝性疾患のフォローアップ. 第13回遺伝性疾患に関する甲信越・北陸出生前診断研究会 (平成23年10月1日 於 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 松本)

古庄知己, 鳴海洋子, 関島良樹, 坂本明之, 成田信代, 高橋⁴⁾, 加藤博之, 渡邊淳, 三宅紀子, 松本直通, 福嶋義光. 下肢の痙性, 発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群. 日本人類遺伝学会第56回大会 (平成23年11月9日~12日 於 幕張メッセ, 千葉)

招待講演「エーラスダンロス症候群研究班」 古庄知己 遺伝性結合織病 市民公開セミナー

ー in 東京 (平成 23 年 11 月 20 日 於
日本医科大学教育棟, 東京)

招待講演「エーラスダンロス症候群研究班」 古
庄知己 遺伝性結合織病 市民公開セミナ
ー in 大阪 (平成 23 年 12 月 10 日 於
大阪府医師協同組合 大ホール, 大阪)

招待講演「ジストロフィン異常症児および家族
への早期介入の試み」古庄知己. 第 17 回
信州遺伝子診療研究会 (平成 24 年 1 月 20
日 於 信州大学医学部第 1 臨床講堂, 松
本)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成23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

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における病態解明

分担研究課題：過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患の分子遺伝学的解析

研究分担者 松本直通・三宅紀子 横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学

研究要旨：過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患の責任遺伝子同定を目的とする。まず、臨床症状から本症候群と診断された典型例5症例にエキソーム解析を行い、機能的に候補遺伝子である可能性が高いと考えられた31遺伝子に関して詳細に検討したが病的変異は同定されなかった。

A. 研究目的

関過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患は、時に脱臼・亜脱臼、変形性関節症、慢性疼痛等の深刻な合併症を呈し、著しいQOL低下をきたす場合がある。本症候群の責任遺伝子を同定し疾病病態を解明することはきわめて重要である。本年度は、本症候群患者である典型例5症例に対してエキソーム解析を行い有力な候補遺伝子と考えられた31遺伝子について詳細に検討した。

B. 研究方法

本症候群と診断された、典型例5症例に対して次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析を施行した。5症例のうち、症例1はSeqCap Ez (target size 36.5Mb, Roche Diagnostics 社)、残りの4症例はSureSelect^{XT} ALL Human exome (50Mb) (Agilent Technology 社)を用いてゲノム分画を行い、GAIIx (Illumina 社)にて塩基配列解読を行った。変異解析は、Mapping and Assembly with Qualities (MAQ: <http://maq.sourceforge.net/maq-manpage.shtml>), BWA (<http://bio-bwa.sourceforge.net/bwa.shtml>), NextGENe (Soft Genetics 社) の3種類のソフトウェアを用いて、バリエントコールを行った。次に機能的に関連性のある候補遺伝子を選出しエキソーム解析のデータを用いて変異の有無を確認した。コンドロイチン硫酸/デルマタン硫酸/ヘパラン硫酸の生合成、プロテオグリカンおよび骨形成に関わる遺伝子として、UDP-糖合成酵素、PAPS合成酵素、PAPS代謝酵素 (*UGDH*, *UXS1*, *PAPSS1*, *PAPSS2*, *IMPAD1*), トランスポーター (*SLC26A2*, *SLC35D1*, *SLC35D2*, *SLC35B2*), GAG生合成に関与する糖転移酵素 (*XYLT1*, *XYLT2*, *B4GALT7*, *B3GALT6*, *B3GAT3*,

CHSY1, *CHSY3*, *CHPF2*, *CHPF*, *CSGALNACT1*, *CSGALNACT2*), GAG生合成に関与する修飾酵素 (*FAM20B*, *UST*, *CHST11*, *CHST12*, *CHST13*, *CHST14*, *CHST3*, *CHST7*, *CHST15*, *DSE*, *DSEL*) の計31遺伝子について検討した。

C. 研究結果

MAQ, BWA, NextGENeの3つのソフトウェアのうち二つ以上のソフトウェアで同時に検出された陽性率の高い変異は、4遺伝子5バリエントであった。そのうち、サンガー法により確認できたバリエントは3遺伝子4バリエントであった。しかしながら、家系内において罹患状況と変異のsegregationが一致せず、いずれのバリエントも病的な変化とは考えられなかった。

D. 考察

今回、1症例に対し36.5Mb、4症例に対して50Mbのターゲットサイズのゲノム分画を行い、計5症例に対して超高速シーケンサーによる塩基配列解読を行ったが、責任遺伝子の同定には至っていない。今後の方針としては、① 遺伝学的異質性が高いことを考慮し、複数症例を追加してエキソーム解析を行う、② より多くのターゲットサイズを持つゲノム分画技術(51~71Mb)が登場しているので、それらを利用して再解析を行う、③ 新しいバリエントコールのアルゴリズムを用いて、再解析を行う、④ 家系例に対しては、連鎖解析などの遺伝学的解析を併用する、などの工夫を行う。