

表3 D4ST1-deficient EDS (DDEDS) の臨床症状

頭蓋顔面	泉門開大(乳幼児期)	心臓血管	先天性心疾患(ASD)
	眼間開離		弁の異常(MVP, MR, AR, ARD)
	小眼瞼, 眼瞼裂斜下	胃腸	便秘
	青色強膜		憩室穿孔
骨格	鼻柱低形成を伴った短い鼻	呼吸器	(血) 気胸
	耳介異形成(大きい, 後傾, 低位)	泌尿生殖器	腎/膀胱結石
	口蓋異常(高口蓋, 口蓋裂)		水腎症
	長い人中, 薄い上口唇		膀胱拡張/弛緩
皮膚	小さい口/下顎低形成・後退(乳児期)	眼	斜視
	下顎突出し面長となる(学童期以降)		屈折異常(近視, 乱視)
	非対称な顔(学童期以降)	耳	緑内障/眼内圧亢進
	Marfan 症候群様体型	中枢神経	小角膜/小眼球
皮膚	先天性多発関節拘縮(指, 手首, 股関節, 足)	発達	網膜剝離
	反復性/慢性関節脱臼		
	胸郭変形(平坦, 漏斗胸)		
	脊椎変形(側彎, 後側彎)		
皮膚	独特な形態の手指(先細り, 細い, 円筒状)		
	進行性の足変形(外反, 扁平, 凹)		
	過伸展性/弛緩		
	易出血性		
皮膚	脆弱性/萎縮性瘰癧		
	細かい/早老症様の手掌の皺		
	圧迫に対する過敏性		
	反復性皮下感染症/膿瘍		

ASD : 心房中隔欠損, MVP : 僧帽弁逸脱, MR : 僧帽弁閉鎖不全, AR : 大動脈弁閉鎖不全, ARD : 上行大動脈拡張.

健康管理指針を提案している。

新生児期, 多発関節拘縮(特に内転母指と内反足)と顔貌上の特徴から疑い, *CHST14* 遺伝子解析で診断確定できる。乳幼児期, 内反足に対する整形外科的治療(装具, 手術), 運動発達遅滞に対する理学療法を行う。便秘に対して緩下剤投与, 浣腸を行う。男児では停留精巣に対する固定術を行う。整形外科検診(足部変形, 脊椎変形), 眼科検診(斜視, 屈折異常, 緑内障), 耳鼻科検診(滲出性中耳炎, 難聴), 泌尿器科検診(排尿障害, 膀胱拡張), 循環器科検診(弁の異常, 僧帽弁逸脱などあれば感染性心内膜炎の予防, 上行大動脈拡張)を継続する。転倒などの外傷により, 皮膚裂傷, 関節脱臼, 巨大皮下血腫を生じやすい。巨大皮下血腫については, DDAVP(デスマプレシン)点鼻療法が有効である。思春期以降, 二次性徴の観察(女性では乳房発育不全, 男性では性腺機能低下の可能性), また(血)気胸や憩室穿孔を発症すればその治療を行う。皮膚の過敏性のため, 採血時のゴム駆血, 上腕での血圧測定が著しい苦痛を伴うので配慮する(幅広いゴムや徒手的駆血, 手首式血圧計)¹⁴⁾。

おわりに

我々は現在, 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業(2012-2013年度)「デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群(DDEDS)の病態解明と治療法の開発」(DDEDS班)の支援を受けて, より多くの患者を見出し, 本症のより詳細かつ包括的な自然歴, および健康管理指針をアップデートしていく計画である。そして, 全身臓器における臨床病理学的特徴の解明, 患者皮膚線維芽細胞由来 iPS 細胞から誘導した各種細胞を用いた機能解析, ノックアウトマウスを用いた表現型解析を行うことにより, DSの欠乏が身体に与える影響を明らかにする。さらに, 根本的治療としてアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の開発を目指して研究を進めている。

文 献

- 1) Kosho, T., Mizumoto, S., Sugahara, K. : Carbohydrate (N-acetyl-D-galactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (*CHST14*) or dermatan 4-O-sulfo-

- transferase-1 (D4ST1). Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M. et al. eds.), Springer, Heidelberg (in press)
- 2) 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 2011, 59 : 305-319
 - 3) Kosho, T., Takahashi, J., Ohashi, H. et al. : Ehlers-Danlos syndrome type VIB with characteristic facies, decreased curvatures of the spinal column, and joint contractures in two unrelated girls. Am J Med Genet Part A 2005, 138A : 282-287
 - 4) Miyake, N., Kosho, T., Mizumoto, S. et al. : Loss-of-function mutations of *CHST14* in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. Hum Mutat 2010, 31 : 966-974
 - 5) Evers, M.R., Xia, G., Kang, H.G. et al. : Molecular cloning and characterization of a dermatan-specific *N*-acetylgalactosamine 4-*O*-sulfotransferase. 2001, J Biol Chem 276 : 36344-36353
 - 6) Mikami, T., Mizumoto, S., Kago, N. et al. : Specificities of three distinct human chondroitin/dermatan *N*-acetylgalactosamine 4-*O*-sulfotransferases demonstrated using partially desulfated dermatan sulfate as an acceptor : implication of differential roles in dermatan sulfate biosynthesis. J Biol Chem 2003, 278 : 36115-36127
 - 7) Dündar, M., Müller, T., Zhang, Q. et al. : Loss of dermatan-4-sulfotransferase I function results in adducted thumb-clubfoot syndrome. Am J Hum Genet 2009, 85 : 873-882
 - 8) Kosho, T., Miyake, N., Hatamochi, A. et al. : 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 2010, 152A : 1333-1346
 - 9) Malfait, F., Syx, D., Vlummens, P. et al. : Musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding *CHST14* gene. Hum Mutat 2010, 31 : 1233-1239
 - 10) Shimizu, K., Okamoto, N., Miyake, N. et al. : Delineation of dermatan 4-*O*-sulfotransferase I deficient Ehlers-Danlos syndrome : observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. Am J Med Genet Part A 2011, 155A : 1949-1958
 - 11) Janecke, A.R., Baenziger, J.U., Muller, T. et al. : Letter to the Editors. Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (*D4ST1/CHST14*) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect. "Dermatan sulfate-deficient adducted thumb-clubfoot syndrome". Hum Mutat 2011, 32 : 484-485
 - 12) Kosho, T., Miyake, N., Mizumoto, S. et al. : 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, 32 : 1507-1509
 - 13) Kosho, T. : Discovery and delineation of dermatan 4-*O*-sulfotransferase-1 (*D4ST1*)-deficient Ehlers-Danlos syndrome. Current Genetics in Dermatology (Naoki, O. ed.), InTech, Croatia, 2013, 73-86
 - 14) 古庄知己：結合組織疾患—Marfan症候群とEhlers-Danlos症候群, 内分泌・糖尿病・代謝内科 2012, 34 : 210-220

