

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

カムラチ・エンゲルマン病の治療法の確立：新規遺伝子探索、モデル構築、分子標的治療薬の探索  
分担研究課題：カムラチ・エンゲルマン病家系の臨床的分析

研究分担者 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

当院でフォロー中の R218H 変異を有する県内大家系を中心に自然歴、とりわけ情報の少ない小児期に関するエビデンスを収集することを目的として調査を行った。罹患女性 1 人に長男が誕生、遺伝子診断されたため、本家系の罹患者（男性 2 人、女性 2 人）における乳幼児早期の成長パターンを分析した。男性患者においては軽度の成長障害がある可能性があるが、女性患者では非罹患同胞と比べて明らかな変化はないようであった。

### A．研究目的

Camurati-Engelmann disease (CED, MIM131300) は、transforming growth factor-b1 (*TGFBI*) 遺伝子の変異で発症する、長管骨や頭蓋骨の過剰な膜性骨化を特徴とする常染色体優性遺伝性骨系統疾患である。国内外で 200 例ほどの報告があるが、その自然歴には不明な部分が多い。

臨床症状の幅は同一家系内でも大きいとされるが、重症例における骨痛は深刻なものであり、著しい QOL の低下を来す。

本分担研究の目的は、当院でフォローしている長野県内大家系を中心に自然歴、とりわけ情報の少ない小児期に関するエビデンスを収集することである。

### B．研究方法

当院でフォロー中の大家系（図 1）の罹患者は、common mutation である R218H を有することが明らかにされている（Kinoshita et al., Nat Genet 26: 19-20, 2000）。今回、罹患者（-5）に長男（-1）が誕生し、経過を追ってきた。哺乳・摂食不良にて体重増加不良を来したため、5 か月時点で遺伝子解析を行ったところ、家系内罹患者と同じく R218H 変異が検出され、罹患者であることが明らかになった。本患児の乳幼児早期の成長パラメータ（身長、体重、頭囲）に加え、家系内罹患者（男

性 1 人、-2；女性 2 人、-5、-6）の乳幼児早期に成長パラメータを収集した。また、コントロールとして非罹患女性 1 人（-1）の成長パラメータを収集した。

新規に遺伝子診断された -1 については、生後 1.5 か月時に四肢のレントゲン撮影を行った。罹患者として世界的にも最も年少のレントゲン所見であり、専門家による読影を行った。

### C．研究結果

0～2 歳において、罹患男性の身長は -2～-1SD 程度で推移、体重は -2.5～-1SD で推移した（図 2）。罹患女性の身長は -1～0.5SD で推移し、体重は -0.5～0SD で推移したが、非罹患女性も身長・体重ともに -1SD 程度で推移したので、軽度成長障害が疾患特異的とは言えなかった（図 3）。

罹患男児（-1）の右腕（図 4）、左腕（図 5）、下肢（図 6）レントゲン写真に関する専門家の読影結果は、明らかな異常所見なしであった。

### D．考察

CED 罹患者の乳幼児早期の成長について、男性では軽度成長障害（身長、体重ともに）を呈する可能性があるが、同一の遺伝的背景で比較しうるコントロールがないので、確定的ではない。したがって、-1 の体重増加不良が疾患特異的かどうかは

不明である。

女性罹患者の成長パターンは同一の遺伝的背景を持つ非罹患同胞と同様であり、疾患特異的な傾向は見いだせなかった。

罹患者において乳幼児早期にはレントゲン所見上の特徴は見られないようであった。今後、成長パターン、骨痛出現の有無、レントゲン所見の変化の出現時期を慎重に観察していく必要がある。それにより、本人が深刻な苦痛を感じる前に、適切な薬物療法や生活指導を導入でき、親世代よりも QOL を向上しうると期待される。

## F . 結論

R218H 変異を有する大家系において、CED 患者特異的な成長パターンは、男性患者においては軽度の成長障害がある可能性があるが、女性患者では非罹患同胞と比べて明らかな変化はないようであった。1.5 か月時点ではレントゲン上の変化は認められなかった。

謝辞： -1 の遺伝子解析を行っていただきました信州大学医学部神経難病学講座分子遺伝学部門・吉田邦広教授、レントゲン読影を行っていただきました東京都立小児総合医療センター放射線科・西村玄部長に深謝いたします。

## F . 健康危険情報

特になし。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

**Kosho T (corresponding author)**, Mizumoto S, Sugahara K. Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14). In: Handbook of glycosyltransferases and related genes (Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T, eds), Springer (in press).

Shimizu K, Wakui K, **Kosho T (corresponding author)**, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oishi T, Kawame H,

Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet Part A [Epub ahead of print].

Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, **Kosho T (corresponding author)**. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. Am J Med Genet Part A 164(2): 324-330, 2014.

**Kosho T (corresponding author)**, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. Am J Med Genet Part A 161A(7): 1531-1542, 2013.

**Kosho T (corresponding author)**, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. Am J Med Genet Part A 161A(6): 1221-1237, 2013.

Tsurusaki Y, **Kosho T (equal contribution, corresponding author)**, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. Clin Genet 83(2): 135-144, 2013.

**Kosho T**. Discovery and delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome. In: Current Genetics in Dermatology (Oiso N, Kawada A, eds), InTech, Croatia, pp73-86, 2013.

Miyake N, **Kosho T**, Matsumoto N. Ehlers-danlos syndrome associated with

glycosaminoglycan abnormalities. *Adv Exp Med Biol* 802:145-59, 2014.

Sugiura K, Takeichi T, Tanahashi K, Ito Y, **Kosho T**, Saida K, Uhara H, Okuyama R, Akiyama M. Lamellar ichthyosis in a collodion baby caused by CYP4F22 mutations in a non-consanguineous family outside the Mediterranean. *J Dermatol Sci*, 2013 [Epub ahead of print].

Nitta H, Unoki M, Ichiyanagi K, **Kosho T**, Shigemura T, Takahashi H, Velasco G, Francastel C, Picard C, Kubota T, Sasaki H. Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 58(7): 455-460, 2013.

Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, **Kosho T**, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *J Hum Genet*. 58(8): 560-563, 2013.

Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, **Kosho T**, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet Part A* 161(9): 2234-2243, 2013.

Higashimoto K, Jozaki K, **Kosho T**, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet* [Epub ahead of print].

**古庄知己**：遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 34(1)：17-20，2013.

**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. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 34(1): 21-29, 2013.

**古庄知己**：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の臨床遺伝科医として思うこと. *日本遺伝カウンセリング学会誌* (in press)

**古庄知己**：18 トリソミー児の調査を通じて. *ネオネイタルケア* 26(5)，2013.

**古庄知己**：その他の遺伝性大動脈瘤・大動脈解離—血管型エーラスダンロス症候群. *最新医学別冊 新しい診断と治療のABC(42) 大動脈瘤・大動脈解離*，鈴木亨，永井良三(編) 最新医学社，大阪，85-92, 2013.

**古庄知己**：グリコサミノグリカンの異常と新型 Ehlers-Danlos 症候群(古庄型). *病理と臨床* 31(8): 852-860, 2013.

**古庄知己**：18 トリソミー症候群. *小児科臨床増刊号『臨床医が知っておきたい先天異常』* 66：55-60，2013.

**古庄知己**：4p-症候群，5p-症候群. *周産期医学特集『染色体異常と先天異常症候群の診療ガイド』* 43(3): 363-367, 2013.

## 2. 学会発表

### 一般演題

**古庄知己**、三宅紀子、福嶋義光、松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況 第36回日本小児遺伝学会(平成25年4月18日 於 エソール広島、広島).

**古庄知己**、三宅紀子、福嶋義光：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. 第116回日本小児科学会学術集会(平成25年4月19日 於 広島).

**古庄知己**、石川真澄、黄瀬恵美子、鳴海洋子、関島良樹、櫻井晃洋、丸山孝子、佐藤瞳、水内麻子、山下浩美、玉井真理子、河村理恵、涌井敬子、福嶋義光：遺伝性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(平成25年6月20日～23日 於 信州大学医学部附

属病院、松本).

**古庄知己**、岳鳳鳴、坂翔太、積田奈々、笠原優子、岡田尚巳、水本秀二、小林身哉、中山淳、三宅紀子、野村義宏、江良択実、籟持淳、石川真澄、涌井敬子、福嶋義光、松本直通、菅原一幸、佐々木克典、武田伸一：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST1) 欠損による Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) の疾患モデルの構築と検証．日本人類遺伝学会第 58 回大会 (2013/11/21-23 於：江陽グランドホテル).

**Kosho T**, Yue F, Saka S, Tsumita N, Kasahara Y, Okada T, Mizumoto S, Kobayashi M, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Era T, Hatamochi A, Fukushima Y, Matsumoto N, Sugahara K, Sasaki K, Takeda S: Establishment and Validation of iPS Cells and Knockout Mice for dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). American Society of Human Genetics 63<sup>rd</sup> Annual Meeting, Boston, Oct 22-26, 2013.

招待講演

**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 (DDEDS) の発見」第 11 回東北小児成長フォーラム(2014/1/30 於 ホテルメトロポリタン仙台)。

**古庄知己**：「小児科領域における遺伝学の進歩」松本市小児科医会(2014/1/25 於 松本館丸ノ内ホール)。

**古庄知己**：「遺伝性・先天性疾患を持つ人たちを診療し、支援する側から日本の出生前診断を考える～18 トリソミーの臨床研究と信州 NIPT ワーキングの取り組みを通じて～」第 156 回染色体研究会 (2013/12/14 於 東京医科大学病院)。

**古庄知己**：「新型出生前検査の実際と問題点～18 トリソミーに関する最新の知見を含めて～」第 249 回長野県周産期カンファレンス(2013/11/6 於 信州大学医学部附属病院)。

**古庄知己**：「信州での PWS ケア～信州 PWS プロジェクト～」 Meet the Specialists (2013/9/15 於 六本木アカデミーヒルズ)。

**古庄知己**：「18 トリソミーの会アンケート調査結果論文文化までの道のり」 18 トリソミーの会公開シンポジウム in 滋賀 (2013/7/14 於 ピアザ淡海 滋賀県立県民交流センター)。

**古庄知己**：「信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の遺伝科医としての関わりと意思」古庄知己 シンポジウム 2「出生前診断新時代を迎えて」第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 25 年 6 月 22 日 於 川崎市産業振興会館、川崎)。

**古庄知己**：「EDS 研究の現状」2013 年度 JEFA 総会 (2013/5/25 於 日本医科大学)。

受賞

**古庄知己**：平成 25 年度日本医師会医学研究奨励賞「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」(平成 25 年 11 月 1 日 於 日本医師会館)。

**古庄知己**、三宅紀子、福嶋義光：第 116 回日本小児科学会学術集会最優秀演題賞 (広島県知事賞)「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」(平成 25 年 4 月 19 日 於 広島)。

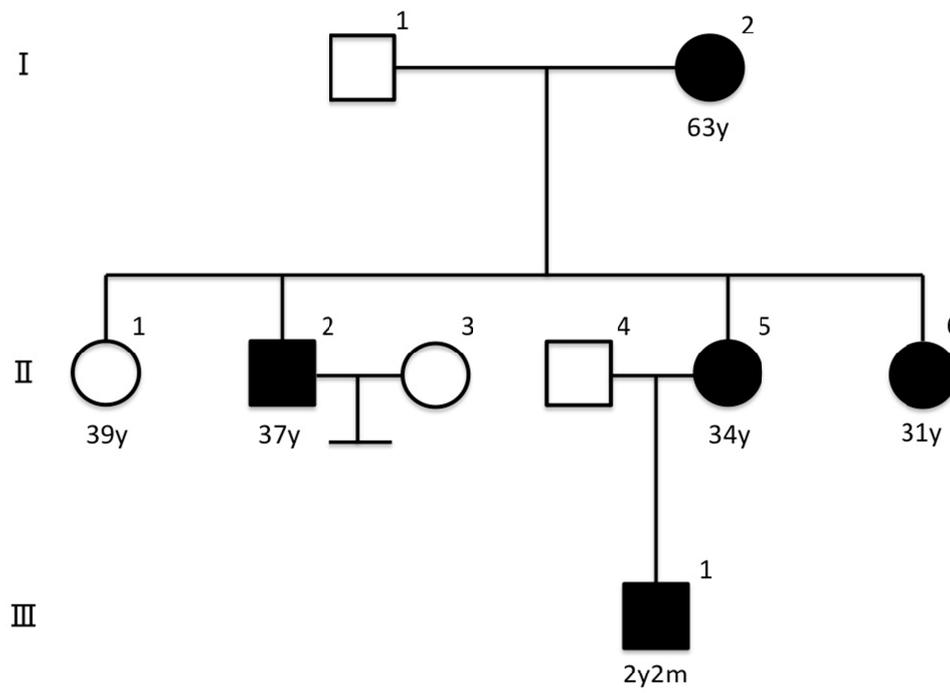
**古庄知己**、三宅紀子、福嶋義光、松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況．第 36 回日本小児遺伝学会 (平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島、広島)。

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

图 1

2014/3/3時点



I -2



II -5

図 2

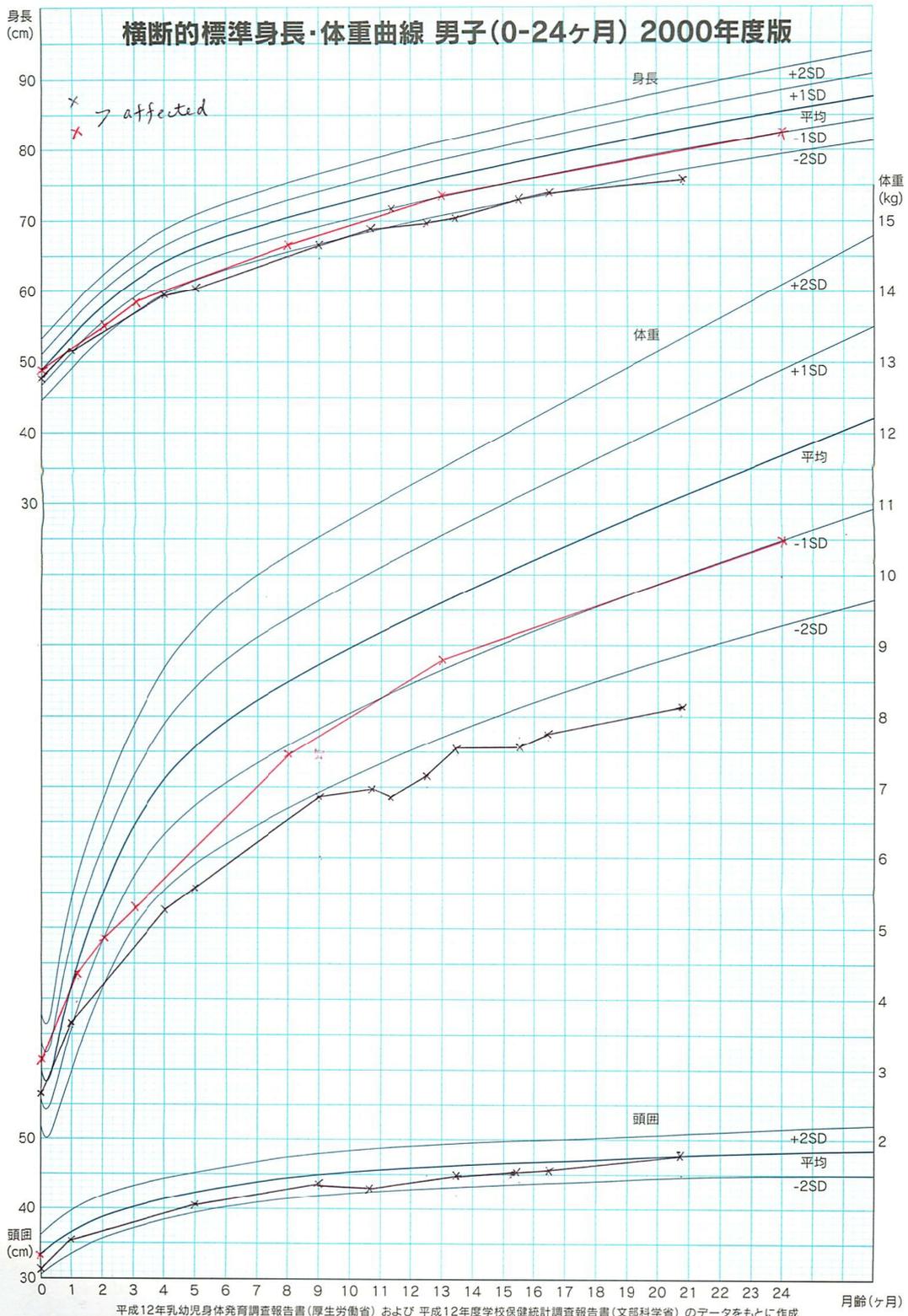


図3

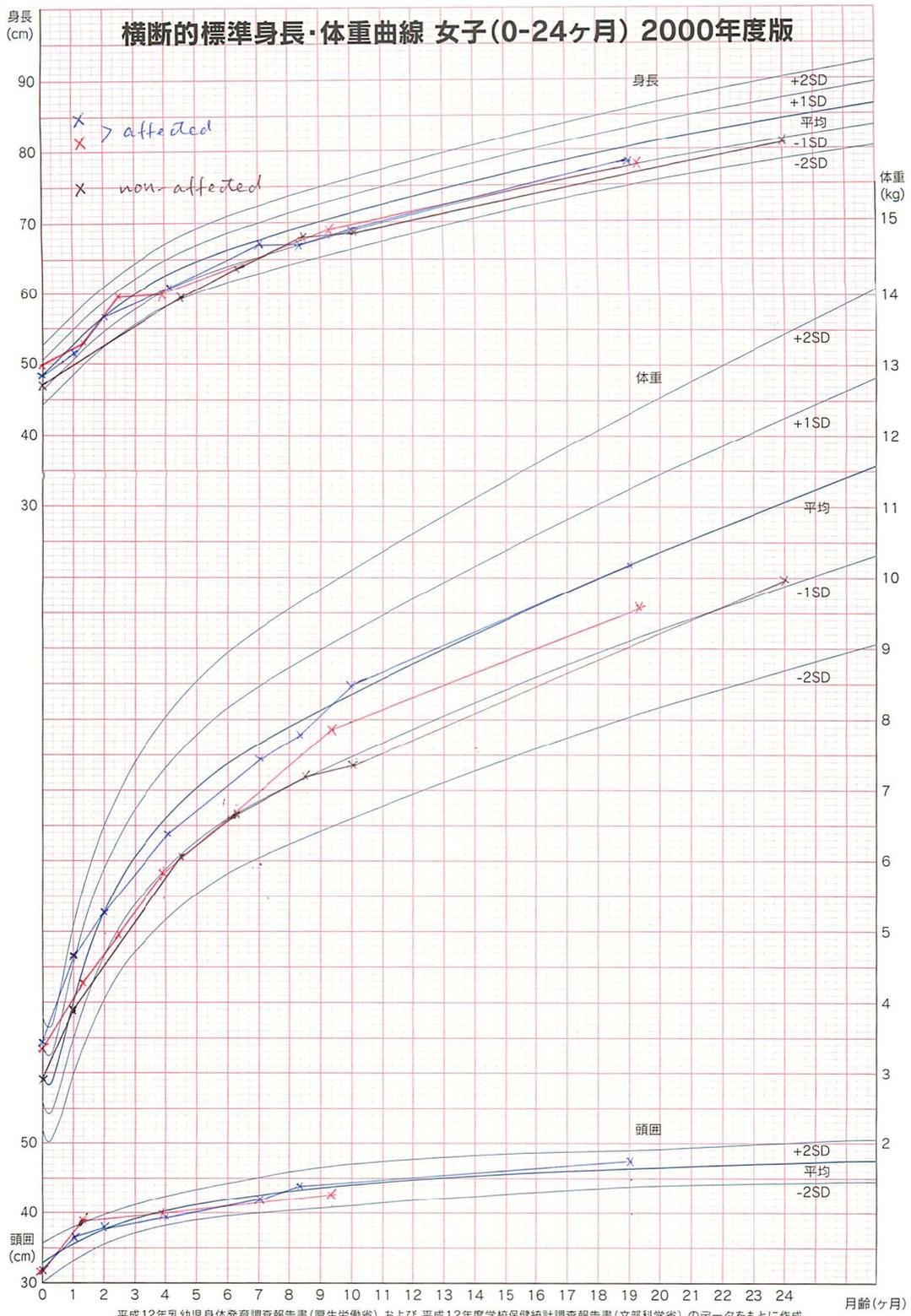


图 4

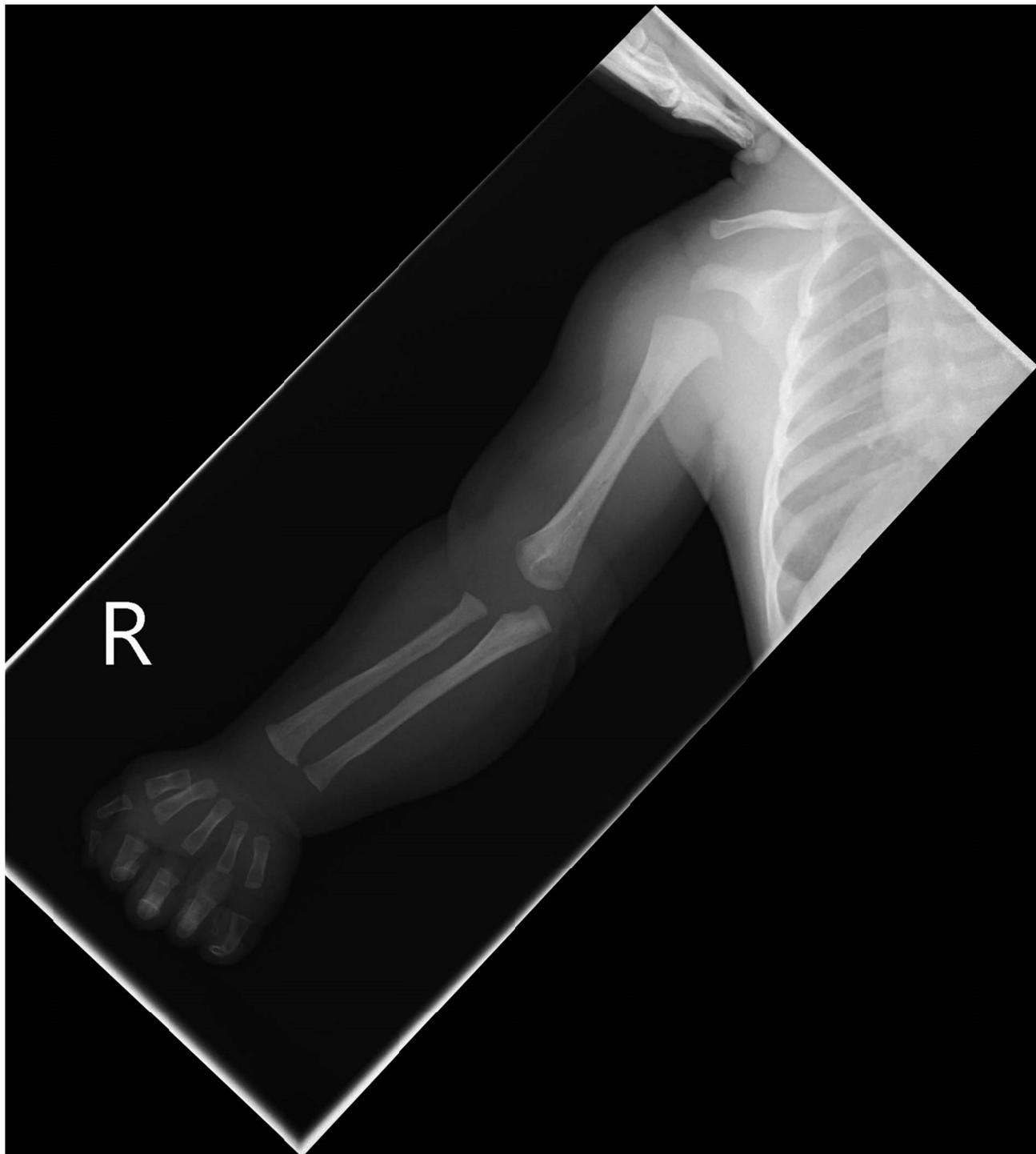


图 5



