

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「結合組織疾患のQOL向上に向けた包括的研究」

研究分担者 渡邊 淳
金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授・部長

研究要旨

エーラスダンロス症候群(EDS)の主症状の1つである関節可動亢進について検討を加え、新分類で病型の1つになったテネイン欠損症との関連を検討した。関節症状を主とする関節(可動亢進)型EDSは旧分類ではテネイン欠損症が含まれていた。テネイン欠損症は、新分類では類古典型に位置付けられたが、関節型EDSでは半数がテネイン低下を来していた。原因が判明していない関節型において、複数の原因により生じている可能性を示唆すると考えられた。EDSだけでなく、同じように病型分類がされている低ホスファターゼ症(HPP)での患者会の支援を通して、遺伝性疾患、希少疾患が有する周知、啓発が重要であると再認識された。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群(EDS)は、指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている。関節可動亢進はEDSの主症状の1つであり、程度に幅がありながら各病型で伴っている。主症状の1つである関節可動亢進について検討を加え、新分類で病型の1つになったテネイン欠損症との関連を検討した。また、EDSと同様に指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている低ホスファターゼ症(HPP)と比較し、診断までの経緯、とともにQOLについて検討する。引き続き、北陸地域における地域としての疾患の対応についても検討を加える。

B. 研究方法

日本医科大学付属病院遺伝診療科ならびに金沢大学附属病院で受診あるいは検査依頼を受けた。また、国内で文献報告されたEDSおよびHPPにおいて、診断までの過程、遺伝学的検査等の検査結果、臨床症状について各疾患、各病型の比較検討を行った。

HPPにおいては金沢市で第13回ALPS研究会の開催に伴い患者会を支援する機会があり、EDSと同様に複数の病型を有する本症においてQOL向上どのように支援するか検討を加えた。

(倫理面への配慮)

解析に当たっては、施設内倫理承認を得たのち、文書による同意を全例(日本医科大学付属病院)で得た。

C. 研究結果

関節症状を主とする関節(可動亢進)型EDSは旧分類ではテネイン欠損症が含まれていた。テネイン欠損症は、新分類では類古典型に位置付けられたが、関節型EDSでは半数がテネイン低下を来していた。

HPP患者会では、全国から患者家族は集まり、地域における課題があることが示唆された。

D. 考察

EDSの共通症状である関節可動亢進を通して、EDS新分類における関節型について検討を加えた。まだ、原因が判明していない関節型において、複数の原因により生じている可能性を示唆すると考えられる。重症度との関連の精査は今後の課題である。

EDSだけでなく、同じように病型分類がされているHPPと比較対照することで、遺伝性疾患、希少疾患が有する周知、啓発が重要であると再認識された。

E. 結論

エーラスダンロス症候群(EDS)においては新国際分類を日本において周知する機会が重要となる。特に、関節可動亢進という症状だけでは、原因(遺伝子)が判明していない現状で病型との関連の判断が難しくなることが示唆された。

EDS の日本における QOL 向上への要素として、診断までの過程、特に診断基準や遺伝学的検査の位置づけとともに医療体制の連携強化、書類作成につながる診断の手引きや診療ガイドラインの充実に向けた啓発活動等のサポートの改善が求められ、引き続き検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡邊淳. Ehlers-Danlos 症候群 特集診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために. 小児科臨床.73(5):219-222.2020
- 2) Togashi T., Meguro-Horike M., Nagaya S., Sugihara S., Ichinohe T., Araiso Y., Yamaguchi K., Mori K., Imai Y., Kuzasa K., Horike S. I., Asakura H., Watanabe A. and Morishita E. Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. Thromb Res.188:115-118.2020
- 3) Nagata M., Setoh K., Takahashi M., Higasa K., Kawaguchi T., Kawasaki H., Wada T., Watanabe A., Sawai H., Tabara Y., Yamada T., Matsuda F. and Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. J Hum Genet.65(3):337-343.2020
- 4) Okawa R., Kokomoto K., Kitaoka T., Kubota T., Watanabe A., Taketani T., Michigami T., Ozono K. and Nakano K. Japanese nationwide survey of

hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. PLoS One.14(10):e0222931.2019

- 5) Yamada K., Watanabe A., Takeshita H., Fujita A., Miyake N., Matsumoto N. and Matsumoto K. I. Measurement of Serum Tenascin-X in Joint Hypermobility Syndrome Patients. Biol Pharm Bull.42(9):1596-1599.2019

2. 学会発表

- 1) 小島 慎也、渡邊 淳、川村 摩耶、佐原 知子、宮川 世志幸、笠原 優子、折茂 英生、南史朗、岡田 尚巳：骨粗鬆症のリスクファクター、層別化における低 ALP 血症、ALPL 病的変異の意義—成人型低ホスファターゼ症の症状の 1 つが骨粗鬆症である。第 13 回 ALPS 研究会。金沢、2019.7、国内。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし