

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

2 型コラーゲン異常症の遺伝子変異と症状に関する研究

研究分担者 澤井 英明

研究要旨

先天性脊椎骨端異形成症は 2 型コラーゲン異常症（本疾患）に属する代表的な疾患で、一般臨床的には厳密に鑑別や分類が困難なため、2 型コラーゲン異常症と記載している。2 型コラーゲン異常症（以下、本疾患）は出生 10 万人に 1-2 例と世界的にも非常に稀な骨系統疾患であり、本邦でも 1000-1500 人程度と推定される。本症の発症機序は不明であり、原因遺伝子こそ共通であるが疾患ごとに症状は多彩で、同じ疾患でも周産期死亡を起こす重症例から小児期以降に診断される比較的軽症例まで重症度は幅広く、そのため適切な医療が受けられていない診断困難例が多数ある。遺伝子検査による診断も可能であるが、10 疾患に細分化された 2 型コラーゲン遺伝子の変異の詳細はまだ解明されていない。そこで、本疾患（疑いも含む）の患者を集め遺伝子解析を行い、表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立していく研究を現在実施している。将来の iPS 細胞を用いた治療薬の開発に有用な遺伝子変異と病態の関連を明らかにしている。

今年度は本疾患の表現型と遺伝子解析を実施しており、47 例の患者検体から遺伝子診断を実施した。これらの患者では臨床的に先天性脊椎骨端異形成症を含む 2 型コラーゲン異常症と診断されているが、表現型と遺伝子変異の関連を調べた。2 型コラーゲン異常症と診断されていても、必ずしも 2 型コラーゲン遺伝子の変異がみつからない患者もあり、厚生労働省の小児慢性特定疾病の診断基準では厳密に、先天性脊椎骨端異形成症を含む 2 型コラーゲン異常症が 2 型コラーゲン遺伝子変異を有する狭義の本疾患とは診断困難であると考え。本研究開発計画により見いだされた 2 型コラーゲン異常症治療薬を適応する際には遺伝子変異を確認する必要があると考える。

骨形成不全症や 2 型コラーゲン異常症の治療薬を開発するうえで重要な疾患レジストリの構築を進めている。AMED の難病プラットフォームを用いて、今年度は骨系統疾患の共通部分を構築した。

A．研究目的

遺伝子検査による診断も可能であるが、10疾患に細分化された2型コラーゲン遺伝子の変異の詳細はまだ解明されていない。そこで、本疾患（疑いも含む）の患者を集め遺伝子解析を行い、表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立していく研究を現在実施している。将来のiPS細胞を用いた治療薬の開発に有用な遺伝子変異と病態の関連を明らかにしている。

B．研究方法

1) 本疾患は、2型コラーゲン遺伝子の突然変異で発症し、X線に共通した所見を認めるが多彩な臨床表現型を示す一連の疾患群である。上記に示すように非常に稀な疾患で診断困難例が多数あり、成人期の疾患の病態もはっきりしていない。本研究の目的は、表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立することで、本疾患をより簡便に確定的に診断することである。

・全国の大学病院、総合周産期センター、こども病院、小児整形外科に調査協力を依頼（1398施設中、556施設の回答あり）

・本邦の患者数調査、国際分類による各疾患と表現型の調査

・本疾患患者から希望者を募り、2型コラーゲン遺伝子の遺伝子解析を実施、変異の有無や内容を調査

・患者会の協力も得て調査を希望される患者を募集

・成人期まで生存している患者の病状を把握

2) 骨形成不全症と2型コラーゲン異常症

について、AMED難病プラットフォームを用いた疾患レジストリの構築を進めている。

3) 上記の1)と2)を合わせて、本研究開発で見いだされた治療薬候補を適切な患者に投与できるようにレジストリの整備を進める。

（倫理面への配慮）

兵庫医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C．研究結果

1) 2型コラーゲン異常症

・全国の患者数は261例（2018年度調査）

・これまでに、遺伝子解析を実施した症例は47例（前年と比較し36例増）

2) AMED難病プラットフォームを用いた骨形成不全症と2型コラーゲン異常症を含む骨系統疾患の疾患レジストリを構築している。

D．考察

本疾患は2016年度に指定難病と小児慢性特定疾病に申請され、後者については認定されたが前者は認定されなかった。

その理由としては全国の患者数や疾病状況が把握できておらず、成人期の疾患病態も明確にされていないことが原因であった。

しかし、本調査で現在通院中の本疾患症例（疑いも含め）が、国内だけで200例以上も存在することが判明した。現時点では症例間での表現型や遺伝子変異に明らかな一貫性がみられていない症例が多いが、更

なる全国調査を行い、症例数を増やしていきたい。

すでに遺伝子解析を他施設で実施済の患者も調査対象とし、表現型の詳細を聴取する。

2型コラーゲン異常症と診断されていても、必ずしも2型コラーゲン遺伝子の変異がみつからない患者もあり、厚生労働省の小児慢性特定疾病の診断基準では厳密に、先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症が2型コラーゲン遺伝子変異を有する狭義の本疾患とは診断困難であると考えられる。本研究開発計画により見いだされた2型コラーゲン異常症治療薬を適応する際には遺伝子変異を確認する必要があると考えられる。

疾患レジストリを通じて対象患者の遺伝子変異を含めたデータベース化を進めている。

E . 結論

非常に稀な疾患ではあるが本研究で本邦に200例以上の本疾患症例が存在することが判明した。

同じ診断名の症例であっても遺伝子変異の有無や内容は様々で、表現型も多様であったが、ごく一部の遺伝子変異は世界のデータベースの報告と一致しており、更なる症例数の解析をすすめ関連性を調査していくことで今後、本疾患の診断をより簡便で確定的なものにできるかもしれない。

F . 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G . 研究発表

1. 論文発表

(発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年)

1) Ueda M, Tsubamoto H, Kashima-Morii M, Torii Y, Kamihigashi M, Wakimoto Y, Nakagomi N, Hashimoto-Tamaoki T, Sawai H, Shibahara H. Challenges in Managing Patients with Hereditary Cancer at Gynecological Services. *Obstet Gynecol Int.* 2019;2019:4365754.

2) Sawai H, Oka K, Ushioda M, Nishimura G, Omori T, Numabe H, Kosugi S. National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan. *Pediatr Int.* 2019 Aug;61(8):748-753.

3) Adachi S, Sawaki J, Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Takeshima Y, Shibahara H, Shima M. Paternal occupational exposure to chemicals and secondary sex ratio: results from the Japan Environment and Children's Study. *Lancet Planet Health.* 2019 Dec;3(12):e529-e538.

4) Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet.* 2020 Mar;65(3):337-343.

5) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(1):9-24. doi: 10.1297/cpe.29.9. Epub 2020 Jan 9.20200109

6) Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Kuriki H, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Yamashita T, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Tanemoto T, Fukushima A, Haino K, Tairaku S, Matsubara K, Maeda K, Kaji T, Ogawa M, Osada H, Nishizawa H, Okamoto Y, Kanagawa T, Kakigano A, Endo M, Kitagawa M, Ogawa M, Izumi S, Katagiri Y, Takeshita N, Kasai Y, Naruse K, Neki R, Masuyama H, Hyodo M, Kawano Y, Ohba T, Ichizuka K, Nagamatsu T, Watanabe A, Nishikawa N, Hamajima N, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Koide K, Hirose T, Sago H. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. Prenat Diagn. 2019 Jan;39(2):100-106.

7) Yotsumoto J, Sekizawa A, Inoue S, Suzumori N, Samura O, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Sawai H, Murotsuki J, Hamanoue H, Kamei Y, Endo T, Fukushima A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Nishizawa H,

Okamoto Y, Tairaku S, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Osada H, Ohba T, Kawano Y, Sasaki A, Sago H. Qualitative investigation of the factors that generate ambivalent feelings in women who give birth after receiving negative results from non-invasive prenatal testing. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Feb 17;20(1):112.

2. 学会発表

一般地域住民で検出された低ホスファターゼ症原因遺伝子のバリエーションと骨形質との関連：ながはまスタディ 令和元年 8 月 第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・第 26 回日本遺伝子診療学会大会合同学術集会(札幌) 永田 美穂, 山田 崇弘, 和田 敬仁, 川崎 秀徳, 澤井 英明, 瀬藤 和哉, 川口 喬久, 日笠 幸一郎, 田原 康玄, 松田 文彦, 中山 健夫, 小杉 眞司

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし