

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

エーラス・ダンロス症候群など結合織の異常を主徴とする奇形症候群  
およびコフィン・シリリス症候群

研究分担者 古庄知己  
信州大学医学部遺伝医学教室・教授

**研究要旨**

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; EDS）は、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。本分担研究者も参画しているThe EDS Societyの国際会議を経て、13の病型分類からなる新たな命名法（The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes）が作成され（Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017）、これまで患者会での講演、各種学会・研究会での講演の機会を通じて、この普及に取り組んできた。唯一原因遺伝子が同定されていない関節（過可動）型EDSでは、新国際分類と本邦における指定難病の診断基準に重大な齟齬（本邦の診断基準にある *TNXB*変異は、新分類ではClassical-like EDSと分類されており、異なる病型を示すものとなっている）があり、指定難病システムにおける認識の修正に向けた活動を行ってきた。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、平成29年度、保険収載された遺伝学的検査および保険収載されていないが指定難病等臨床の有用性が高い遺伝学的検査（自費）の臨床運用（クリニカルシーケンス）に取り組み、平成30年度からは他施設からの受託も行なっている。この中で、EDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する次世代シーケンスによるカスタムパネル解析が、診療として実施されている（クリニカルシーケンス）。令和2年12月12日に、第1回日本EDS研究会を主催、国内の関係者（臨床医、基礎研究者）の診療連携、共同研究につながる機会となった。The EDS SocietyのMedical and Scientific Board Memberで協力し、Nature Reviews Disease Primers誌にEDS全体の総説を発表した（Maifait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers P. The Ehlers-Danlos Syndromes. Nat Rev Dis Primers 6: 64, 2020）。

コフィン・シリリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）は、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低（無）形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。平成24年、横浜市立大学の研究チームらにより、CSSがBRG1-およびBRM-関連因子（BAF）複合体構成タンパクをコードする遺伝子群のヘテロ接合性変異により発症することが示され、研究分担者ら日本の共同研究チームにより遺伝子型・表現型の概要が提唱された。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成29年度から、全CSS原因遺伝子を含むカスタムパネルを用いた次世代シーケンス解析を継続している。遺伝性・先天性疾患に関する世界的著書である「Management of Genetic Syndromes」に総説執筆の機会を得た（Kosho T, Miyake N. Coffin-Siris Syndrome. In: Management of Genetic Syndromes 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, pp185-194, 2021）。

信州大学医学部附属病院（遺伝子医療研究センター、小児科）は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を置いている。これにより、長野県を中心とした上信越地区の地域中核病院からのコンサルテーションに対応できる体制を構築している。

## A. 研究目的

### エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

EDSは、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。1997年に Villefrancheで開催された国際命名会議により、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)、皮膚弛緩型

(Dermatosparaxis type) の6つの主要病型およびその他の病型に分類された (Beighton et al., Am J Med Genet 77: 31-37, 1998)。

その後、新たな病型が、その遺伝学的、生化学的基盤とともに相次いで発見され、それらが必ずしも主要病型よりも低頻度という訳ではないことが明らかになってきた。こうしたことを背景に、本分担研究者も参加している International Consortium on EDS and Related Disorders (現在は The EDS Society) のweb会議 (Board Member会議、Rare Type Committee会議) および平成28年5月開催のNew Yorkでの国際会議

(2016 International Symposium) を経て、新たな命名法 (The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes) が作成された (Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017)。以下、新分類を示す。

1. Classical EDS (古典型EDS)
2. Classical-like EDS (類古典型EDS)
3. Cardiac-valvular EDS (心臓弁型EDS)
4. Vascular EDS (血管型EDS)
5. Hypermobility EDS (関節可動亢進型)
6. Arthrochalasia EDS (多発関節弛緩型)
7. Dermatosparaxis EDS (皮膚脆弱型)
8. Kyphoscoliosis EDS (後側彎型)
9. Brittle Cornea Syndrome (脆弱角膜症候群)
10. Spondylodysplastic EDS (脊椎異形成型EDS)
11. Musculocontractural EDS (筋拘縮型)
12. Myopathic EDS (ミオパチー型)
13. Periodontal EDS (歯周型EDS)

令和2年度の目的は、(1) 全世界のEDS communityとの連携を維持・発展し、患者会活動や指定難病および小児慢性特定疾患の診断基準に反映させる活動などを通じて、同命名法および分類基準の国内への浸透をはかること、(2) 臨床的にEDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対して次世代シーケンスによるカスタムパネル解析を行い、新規患者を見出し、自然歴情報を収集することである。

### コフィン・シリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

CSSは、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴 (粗な顔貌と称される)、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低 (無) 形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。2012年、横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 (松本直通教授、三宅紀子准教授) を中心とした ALL JAPAN の臨床的・基礎的研究により、CSSが BRG1-およびBRM-関連因子 (BAF) 複合体構成タンパクをコードする遺伝子 *SMARCB1* (22q11.23)、*SMARCA4* (19p13.2)、*SMARCE1* (17q21.2)、*ARID1A* (1p36.11)、*ARID1B* (6p25.3) のヘテロ接合性変異により発症することが明らかになった (Tsurusaki et al., Nat Genet 44: 376-378, 2012)。同時に、*ARID1B* に関しては、オランダの Santen 博士を中心とした欧州のチームによっても明らかになった。その後、BAF複合体に関連する *PHF6*、*SOX11* などの変異も CSS を引き起こすことが示された (Wieczorek et al., Hum Molec Genet 22: 5121-5135, 2013; Tsurusaki et al., Nat Commun 5: 4011, 2014)。

本分担研究者は、CSS患者における遺伝子型-表現型相関を明らかにした (Kosho et al., Am J Med Genet A 161: 1221-1237, 2013)。さらに、国際共同研究に基づく CSS および類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、American Journal of Medical Genetics Part C の特集号を編者 (三宅紀子准教授と共同) として企画出版した (Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 241-251, 2014; Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 262-275, 2014)。

令和2年度の目的は、(1) 次世代シーケンスによるカスタムパネル解析を通じて新規患者を見出すこと、(2) CSS研究者として、世界の臨床・基礎研究をリードすることである。

### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

信州大学医学部附属病院 (遺伝子医療研究センター、小児科) は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を置いている。これにより、県全体の地域中核病院からの紹介に対応できる体制を構築している。

新潟県における小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核として、新潟大学小児科が機能しており、同大学に集積する新潟県内患者のコンサルテーションに対応する体制を構築してきた。

令和2年度の目的は、こうした上信越地区成育医療施設として地区全体の遺伝性・先天性疾患患者に対する医療向上のための体制を維持・発展することである。

## B. 研究方法

### エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 本分担研究者は、International Consortium on EDS and Related Disorders (現在は The EDS Society) における東アジア唯一の Medical and Scientific Board Member として

(<https://www.ehlers-danlos.com/>)、その活動に参加し、最先端の問題点を共有・検討してきた。国内では、患者会、大会長として主催した第1回日本EDS研究会等で、2017年策定の新たな命名法・分類法を発信するとともに、診療連携や共同研究のための交流を行なった。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、EDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する次世代シーケンスによる網羅的な候補遺伝子解析を、2017年の新分類に準拠したカスタムパネルを用いて、引き続き診療として実施してきた(クリニカルシーケンス)。

### コフィン・シリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

(1) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター、信州大学小児科、長野県立こども病院を中心に、臨床的にCSSが疑われる患者の収集を継続した。一次スクリーニングは、信州大学医学部遺伝医学教室におけるカスタムパネルを用いた次世代シーケンス解析において行った。二次スクリーニングは、横浜市立大学の研究チーム(三宅紀子博士との共同研究)による網羅的解析である。

(2) CSS研究者として、世界のCSS研究推進に貢献する。遺伝性・先天性疾患のバイブルとして世界中で利用されているManagement of Genetic Syndromesの第4版におけるCSSの章を、横浜市大の三宅博士とともに執筆し、発行された。

### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

信州大学医学部附属病院(遺伝子医療研究センター、小児科)において、長野県立こども病院と共同して、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療を推進した。

新潟大学小児科からのコンサルテーションに応じられる連携を維持してきた。

(倫理面への配慮)

本研究は、遺伝性・先天性疾患に関する、人を対象とした臨床研究及び遺伝子解析研究からなる。研究全体として、ヘルシンキ宣言の遵守を大原則とする。分担研究者は、APRINによるe-learningを通じて研究者の行動規範教育を受けている。

【臨床研究】文部科学省・厚生労働省による「人を対象とする医学的研究に関する倫理指針(平成26年12月22日改正、平成29年5月30日一部改正)」を遵守する。患者の臨床情報収集、遺伝子解析、病態解析研究においては、その生命・健康・プライバシー(個人情報)・尊厳を守ること、十分に説明し自由意志による同意を得ることを徹底する。

【遺伝子解析研究】文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年2月8日全部改正、平成29年5月30日一部改正)」を遵守する。個人の尊厳、プライバシー(個人情報)の保護、十分な説明と自由意志による同意を得ることを徹底する。関連の遺伝子解析研究は、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会において、「遺伝性・先天性疾患に対するクリニカルシーケンス」(代表者:古庄知己)(受付番号583)、「遺伝性結合組織疾患の病態解明」(代表者:古庄知己)(承認番号628)として承認されている。

## C. 研究結果

### エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 令和2年4月25日、オンラインでThe EDS SocietyのMedical and Scientific Board Meetingが開催され、参加した。令和2年12月12日に、第1回日本EDS研究会を主催した(大会長、オンライン)。国内の関係者(臨床医、基礎研究者)が参加、患者会との交流も実現した。また、Medical and Scientific Board Memberで協力し、Nature Reviews Disease Primers誌にEDS全体の総説を発表した(Maifait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers P. The Ehlers-Danlos Syndromes. Nat Rev Dis Primers 6: 64, 2020)。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成29年7月より、保険収載された遺伝学的検査および保険収載されていないが指定難病等臨床的有用性が高い遺伝学的検査(自費)の臨床運用(クリニカルシーケンス)を運用中である。平成30年度に始まった、他施設からの受託体制も順調に動いており(長野県立こども病院、東京女子医大、千葉大、北里大、金沢医大、鳥取

大、三重大、鳥取大、島根大)、様々な病型のEDSが見出されている。

#### コフィン・シリシ症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

(1) 信州大学医学部遺伝医学教室・信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、カスタムパネル解析によるCSSの遺伝学的スクリーニングを行ってきた。令和2年度、新規症例は見出せなかった。

(2) CSSの章を共同執筆した Management of Genetic Syndromes第4版が令和3年1月27日に出版された (Kosho T, Miyake N. Coffin-Siris Syndrome. In: Management of Genetic Syndromes 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, pp185-194, 2021)。

#### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

長野県内全域からのコンサルテーションに対応する形で支援を行ってきた。

#### D. 考察

##### エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 2017年出版の新国際命名法・分類法は、臨床現場や家族会にも浸透してきていると思われる。しかしながら、13病型のなかで唯一原因遺伝子が同定されていない関節 (過可動)

(Hypermobility) 型の臨床診断において、国内の指定難病制度の中で規定された診断基準とこの間の齟齬が修正されないために深刻化しているのが現状である。診療の中でも、患者会 (JEFA) においても、現場の混乱や患者の苦しみが続いている。最も重大な問題は次のとおりである。国内の指定難病制度における診断基準には、*TNXB* 変異が必須と記載されているが、新国際命名法・分類法では、*TNXB* 変異を有するのは類古典型

(Classical-like) EDS と整理され、関節型 EDS とは全く異なる疾患概念になっている。なお、新国際命名法・分類法では、従来診断されてきた患者が含まれなくなったという事態は確かにあった

(家族歴がない場合、「基準 2」の「症状 A」が 5 項目を満たさなければならないが、満たさない患者がしばしばいるため)。新国際命名法・分類法における関節型および類古典型の診断基準を下記に示す。

##### 【関節型 EDS の診断基準】

基準 (Criterion) 1 および基準 2 および基準 3

基準 1 : 全身関節過可動 (Generalized Joint Hypermobility : GJH)

Beighton スコア : 思春期前では 6 以上、思春期男性および 50 までの女性では 5 以上、50 歳以上では 4 以上

基準 2 : 以下の症状を 2 つ以上、例えば

- A および B
- A および C
- B および C
- A および B および C

症状 A : より全身的な結合組織疾患を示す系統的な症状群 (合計 5 項目が必須)

- ・通常ではない柔らかさを持った、または、ベルベット状の皮膚
- ・軽度の皮膚過伸展性
- ・説明のつかない皮膚線条、例えば青春期 (思春期~成人期)、男性または思春期前の女性、における背部、鼠径部、大腿部、乳房および/または腹部の広い線条 (striae distensae) や赤い線条 (rubrae) のようなもの (明らかな体脂肪や体重の増加や減少に関する病歴・自然歴・経過がある)
- ・踵における両側の圧迫性丘疹 (piezogenic papules)
- ・反復性または多発性の腹壁ヘルニア (臍、鼠径、すね等)

・2 か所以上の萎縮性瘢痕があるが、古典型 EDS に見られるような真に紙のような (papyraceous)、および/または、血鉄素様の瘢痕はない

・病的肥満、あるいは、他の背景となる医学的状態の病歴がない状況での、小児、男性、出産経験のない女性における骨盤臓器脱、直腸脱、および/または、子宮脱

- ・歯の叢生、および、高くまたは狭い口蓋
- ・以下の 1 つ以上の所見で示されるくも状指、(i) 両側の手首サイン (Steinberg サイン) 陽性、(ii) 両側の親指サイン (Walker サイン) 陽性
- 腕の長さ (arm span) /身長比 $\geq 1.05$
- ・厳密な心エコー基準に基づく軽度以上の僧帽弁逸脱
- ・Z-スコア $>+2$ の大動脈基部拡張

症状 B : 本診断基準を独立に満たす 1 人以上の一度近親者の罹患を伴う家族歴

症状 C : 筋骨格系の合併症 (少なくとも 1 項目が必須)

毎日繰り返され、最低 3 か月以上持続する、2 つ以上の四肢筋骨格系の疼痛

3 か月以上持続する慢性で広範囲な疼痛

外傷のない状態での関節脱臼の反復、または、明らかな関節の不安定さ (a または b)

- a. 同一関節における3回以上の非外傷性脱臼、または、2つの異なる関節において異なる時に生じた2回以上の非外傷性脱臼
- b. 外傷とは無関係な2つ以上の部位における、医学的に確定した関節不安定性

基準3：全て満たさなければならない前提条件  
皮膚脆弱性がないこと、あれば他の病型を考慮自己免疫性リウマチ疾患を含め、他の遺伝性または後天性結合組織疾患を除外。後天性の結合組織疾患を持つ患者において、hEDSとの追加診断には、基準2における症状Aおよび症状B両方を満たすことが必要であり、症状C（慢性疼痛およびまたは不安定性）は考慮されない

神経筋疾患（ミオパチー型EDS、Bethlemミオパチーなど）、他の遺伝性結合組織疾患（他のEDS病型、Loeys-Dietz症候群、Marfan症候群など）、骨異形成症（骨形成不全症など）を含め、筋緊張低下や結合組織弛緩に伴い関節可動亢進を呈する他の診断の除外。これらの除外診断は、病歴、身体所見、および/または、分子遺伝学的検査に基づく。

#### 【類古典型EDS (clEDS) の診断基準】 大基準

- (1) ベルベット様の感触を伴うが、萎縮性瘢痕を伴わない皮膚過伸展性
- (2) 反復性脱臼（最も頻度が高いのは肩と足首）を伴うこともあれば、伴わないこともある全身関節過可動
- (3) 易出血性

#### 小基準

- (1) 足の変形：幅広い肉付きのよい足先（forefoot）、過剰皮膚を伴った単趾症、扁平足、外反母趾、圧迫性丘疹（piezogenic papules）
- (2) 心不全を伴わない下肢の浮腫
- (3) 軽度の遠位および近位筋力低下
- (4) 軸索型ポリニューロパチー
- (5) 手足の筋萎縮
- (6) 早老症様の手、マレット指（mallet fingers）、屈指症、単指症
- (7) 膣/子宮/直腸脱

#### clEDSを示唆する最小限の診断基準

上記3つの大基準および常染色体劣性遺伝に矛盾しない家族歴

最終診断には分子遺伝学的検査が必須  
*TNXB*

また、Medical and Scientific Board Memberで協力し、Nature Reviews Disease Primers誌にEDS全体の総説を発表しえたことは、本疾患の

世界における認知度向上のみならず当該領域における日本の貢献についても発信することにつながったと考える。

(2) 遺伝性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析はクリニカルシーケンスとして、引き続き診療的運用が安定的に行われている。世界の診療および遺伝子解析拠点施設の1つとして機能しているといえる。

#### コフィン・シリリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）

(1)令和2年度、新規のCSS患者は見出せなかったが、カスタムパネル解析によるCSSの遺伝学的スクリーニングは、CSS患者を見出す有用なリクルート方策であると考えられ、引き続き実施していく。

(2) Management of Genetic Syndromes 第4版への執筆の機会を得たことは、世界においてCSS診療・研究を牽引する立場であることを物語っている。引き続き、国内外の専門家と共同し、貢献していくことが求められる。

#### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

長野県内全域からのコンサルテーションに対応できており、充実した支援体制を維持できていると考えられる。今後、新潟大学ともさらなる連携の進化をしていくことが求められる。

## E. 結論

#### エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; EDS）

本研究分担者は、The EDS Societyの一員として、世界のEDS診療、研究の推進に貢献してきた。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、EDSを含めた遺伝性結合組織疾患の臨床面・解析面含めた世界的拠点に成長してきた。2017年公開の新命名法・分類法において、関節型は原因不明であることが明示され、詳細な臨床診断基準が示されているが、本邦の指定難病診断基準においては新命名法・分類法では類古典型の原因遺伝子と位置付けられている*TNXB*を現在も原因遺伝子として必須項目にしている。この齟齬が現場の深刻な混乱を招いており、早急な修正へ向けて活動を進めていくことが求められている。

Nature Reviews Disease Primersへの執筆を通じて、本疾患の認知度向上および当該領域における日本の貢献についても発信しえた。

#### コフィン・シリリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）

CSS の責任遺伝子を含めたカスタムパネル解析により、CSS 患者を見出す体制が維持されている。Management of Genetic Syndromes 第 4 版への執筆を通じて、本研究分担者を含めた日本の研究者が世界において CSS 診療・研究を牽引していることを示した。

#### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

長野県内を中心に上信越地域の小児遺伝性・先天性疾患の医療に貢献できた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, Giovannucci Uzielli ML, Giunta C, Johnson DS, Kosho T, Neas K, Pope F M et al. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. American journal of medical genetics Part A. 2020;182(5):994-1007.

2) Ishikawa S, Kosho T, Kaminaga T, Miyamoto M, Hamasaki Y, Yoshihara S, et al. Endoplasmic reticulum stress and collagenous formation anomalies in vascular-type Ehlers-Danlos syndrome via electron microscopy. The Journal of dermatology. 2021;48(4):481-5.

3) Lautrup CK, Teik KW, Unzaki A, Mizumoto S, Syx D, Sin HH, Nielsen IK, Markholt S, Yamada S, Malfait F, Matsumoto N, Miyake N, Kosho T. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. Molecular genetics & genomic medicine. 2020;8(5):e1197.

4) Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. Nature reviews Disease primers. 2020;6(1):64.

5) Uehara M, Oba H, Hatakenaka T, Ikegami S, Kuraishi S, Takizawa T, Munakata R, Mimura, T, Yamaguchi T, Kosho T, Takahashi J. Posterior Spinal Fusion for Severe Spinal Deformities in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome: Detailed Observation of a Novel Case and Review of 2 Reported Cases. World neurosurgery. 2020;143:454-61.

6) 古庄知己. 特集 難病研究の進歩 エーラス・ダンロス症候群. 生体の科学. 2020;71((5)):488-

9.

7) 古庄知己. 特集・研修医と指導医に贈る小児科学研究・論文のスズメ I. 研修医に贈る研究の仕方・論文の書き方 症例報告の書き方. 小児科診療. 2020;83((7)):861-8.

8) 古庄知己. 特集・臨床研究のための指針・法令を知る ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針. Precision Medicine 2020;3((7)):19-22.

### 2. 学会発表

なし

## 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