

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

「北陸地区成育医療施設としての支援機能」
「Ehlers-Danlos症候群。骨系統を主徴とする先天異常症候群」

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

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)、骨系統を主徴とする先天異常症候群として低ホスファターゼ症 (HPP) において、病型の違いによる自然歴を、ライフステージを通して検討した。北陸地区成育医療施設として支援機能の充実に繋がる課題を抽出した。EDS、HPPともに病型により、診断後の自然歴は年齢を経るに従い異なっている。自然歴は病型ごとにライフステージを通して明確化することが、今後のQOL向上に繋がると考えられる。

A. 研究目的

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)、骨系統を主徴とする先天異常症候群として低ホスファターゼ症 (HPP) において、病型の違いによる自然歴を、ライフステージを通して検討した。北陸地区成育医療施設として支援機能の充実に繋がる課題を抽出する。

B. 研究方法

金沢大学附属病院遺伝診療外来で受診、あるいは検査依頼を受けた、また、国内で文献報告された Ehlers-Danlos 症候群および低ホスファターゼ症において、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、各病型について、比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った。

C. 研究結果

EDSでは結合組織を基盤とする疾患であるが、主たる症状や原因遺伝子が異なる病型が構築されている。HPPでは原因は単一遺伝子であるが発症年齢や症状出現部位が異なり6つの病型がある。両疾患とも、診断までの過程には、診断基準、疑う主要症状や遺伝学的検査の位置づけが大きく、自然歴の把握にも影響している。病型によりライフステージにおける自然歴は異なり、

病型を踏まえた対応が必要となるが、反映していない症例が散見された。

北陸地区における支援機能の充実に繋がる課題は都市部と地域により大きく異なっていた。

D. 考察

EDS、HPP ともに病型により、診断後の自然歴は年齢を経るに従い異なっている。自然歴は病型ごとにライフステージを通して明確化することが、今後のQOL向上に繋がると考えられる。北陸地区においては、地域に合わせた支援の充実に必要と考えられた。

また、HPPでは、診断基準となる血清ALP値は、2020年からIFCC法に統一されることから、診断の手引き等のupdateが必要となる。また、小児期には成人の3倍となることから、小児期以降の診断には、年齢に合わせた基準値の設定と結果が異常（パニック）値として反映されるシステムの構築が必要である。

E. 結論

EDS、HPP ともに病型により、診断後の自然歴は年齢を経るに従い異なっている。EDS、HPPでは、病型とともにライフステージ合わせた対応、支援がQOLの向上に繋がると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1)Io S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M,

Yamada T. Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography. *Congenital anomalies*. 2020;60(6):199-200.

2)Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Fujiwara H. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(1):132-4.

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, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *Journal of human genetics*. 2020;65(3):337-43.

4)Nakamura-Takahashi A, Tanase T, Matsunaga S, Shintani S, Abe S, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Hirai Y, Okada T, Yamaguchi A, Kasahara M. High-Level Expression of Alkaline Phosphatase by Adeno-Associated Virus Vector Ameliorates Pathological Bone Structure in a Hypophosphatasia Mouse Model. *Calcified tissue international*. 2020;106(6):665-77.

5)Nishizawa H, Sato Y, Ishikawa M, Arakawa Y, Iijima M, Akiyama T, Iijima M, Akiyama T, Takano K, Watanabe A, Kosho T. Marked motor function improvement in a 32-year-old woman with childhood-onset hypophosphatasia by asfotase alfa therapy: Evaluation based on standardized testing batteries used in Duchenne muscular dystrophy clinical trials. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2020;25:100643.

6)Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, Sugihara S, Ichinohe T, Araiso Y, Yamaguchi K, Mori K, Imai Y, Kuzasa K, Horike SI, Asakura H, Watanabe A, Morishita E. Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thrombosis research*. 2020;188:115-8.

7)Tsuchiya M, Yamada T, Akaishi R,

Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Shimizu K, Tamai M, Umemura H, Watanabe A, Yoshida A, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi, S. Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: a nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan. *Journal of human genetics*. 2020;65(12):1045-53.

2. 学会発表

1)渡邊淳. 産婦人科医のための遺伝医療・ゲノム医療ー遺伝カウンセリングへの連携体制. 第48回北陸産科婦人科学会. 2020.10. オンライン.

2)渡邊淳. 遺伝診療・ゲノム診療の立場からー遺伝カウンセリング連携をぜひ!〜. 第17回日本乳癌学会中部地方会. 2020.9.12-9.15. オンライン(オンデマンド).

3)渡邊淳. 金沢大学附属病院における遺伝診療外来ー北陸地域の遺伝子診療の現状と課題. 第27回日本遺伝子診療学会大会. 2020.9.10-9.12. オンライン(オンデマンド).

4)渡邊淳. 北陸3県の遺伝診療体制の現状と課題. 第41回北陸臨床遺伝研究. 2021.2.23. オンライン(オンデマンド).

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