

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

先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究
研究分担者 氏名 役職

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 兵庫医科大学教授

研究要旨：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。

本疾患の表現型と遺伝子解析を実施しており82例の患者検体から遺伝子診断を実施した。その結果2型コラーゲン遺伝子の病的バリエーションは45例（58.4%）に認められた。2型コラーゲン異常症のうち先天性脊椎骨端異形成症(SEDIC)については合計25例あり、うち21例に遺伝子変異を認めた。遺伝子変異の有無については病型による明確な差異は確認できなかったがイントロンの変異を認めた3例は表現型がすべてKnies骨異形成症であった。

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見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する。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る。

A. 研究目的

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。本疾患は2016年度に指定難病と小児慢性特定疾病が申請され、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とされた。これらを背景として、我々は2型コラーゲン異常症 (type 2 collagenopathy: THIC) の診断に必要な疾

患概念の解明につながる情報を収集することを目的として全国調査を実施した。

B. 研究方法

本研究はTHICの診断区分、遺伝子変異、症状及び重症度を収集し、本邦における本疾患の病態の把握を目的とした。2018年5月に全国の大学病院、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し、疑例を含むTHIC患者について、性別、年齢、家族歴、発症年齢、診断年齢、出生時身長/体重、現在身長/体重、診断名（2015年国際分類）、遺伝子変異、症状、重症度についてデータを収集した。

本研究はヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り、厚生労働省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する

倫理指針に準拠して実施した。被験者には十分な説明を実施し、文書による同意を取得した。本研究は兵庫医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会による承認を得て実施した。

評価項目

THIC症例について患者背景、2015年国際分類における診断型・重症度、遺伝子変異の有無及び変異部位、症状について集計した。また、病型別、遺伝子変異の有無別、発症年齢別に患者背景及び病態を比較した。

統計

記述統計量はn (%), 平均±標準偏差、中央値[範囲]を用いて表記した。連続変数の比較にはWilcoxon検定を用い、カテゴリ変数の比較には χ^2 乗検定を用いた。有意水準は両側で5%未満とした。

(倫理面への配慮)

兵庫医科大学倫理審査委員会にて承認された研究である。

C. 研究結果

全国の36医療機関よりTHIC と診断(疑い含む)された82例のデータを収集した。45例(58.4%)にCOL2A1の変異を認めた。同じ表現型でも遺伝子変異は様々で、また同じ遺伝子変異でも文献報告を含め表現型や重症度は様々であった。表現型ごとの明らかな共通点はなかった。イントロンの変異を認めた3例は表現型がすべてKniest骨異形成症であった。82例のうち死亡例の4例あった。それらを除く78例を解析対象とした。男性が44.9%で平均年齢は12.0歳、年齢は0歳から72歳で、10歳未満が60.6%を占めた。家族歴は20例(30.8%)にみられ、発症年齢は平均1.8歳、診断年齢は平均4.8歳であった。出生時身長SDは平均-1.6、現在身長SDは平均-3.2であった。

病型として、最も多かったのはSEDCで25例(32.1%)、次いでStickler症候群1型が13例(16.7%)であった。最重症型に区分される病型では軟骨低発生症が4例(5.1%)みられたが、軟骨無発生症2型および扁平椎異形成症 Torrance型はみとめられなかった。その他、診断名不明及び診断名なしは計21例で全体の26.9%を占めた。遺伝子変異を認めた45例の変異部位はExon 40-54が16例(20.8%)、Exon 1-39が28例(36.4%)であった。症状として最も多かったのは低身長で55例(67.9%)、次いで、関節異常の42例(53.8%)、四肢短縮の39例(47.4%)であった(症状の重複あり)。骨格系以外の主な症状として口蓋裂(28.2%)、呼吸障害(14.1%)、精神運動発達遅滞(17.9%)、眼疾患(33.3%)などがみられた。

D. 考察

分析した患者78例のデータ解析において、男性は44.9%、家族歴ありは30.8%であった。THIC患者93例を対象としたTerhalらの報告では男性比は45%であり、本研究とほぼ同率であった。THICの国内の正確な患者数は不明であるが、日本整形外科学会骨系統疾患全国登録と発生頻度からの推計では患者数は約1500人で成人患者が約1000人とされている¹¹。本研究では患者の年齢の中央値は0歳、平

均年齢は12.0歳で10歳未満が全体の60%以上を占めた。THICの有病率については患者の年齢による影響を受けることが報告されている。本研究では重症型の病型と比較して、中等症以下の病型では患者の年齢が高い傾向がみられることから、本研究の対象患者は、周産期や新生児期から異常が明らかなケースが相対的に多く、集積されている可能性が示唆された。

本研究における病型は、SEDCが最も多く25例(32.1%)で、次いで、Stickler症候群1型が13例(16.7%)、SEMD strudwick型が6例(7.7%)、Kniest骨異形成症が4例(5.1%)であった。Barat-Ho uariらはTHICの病型は、Stickler症候群が最も多く52.2%を占め、次いでSEDC(15.4%)、Kniest異形成症(8.1%)、その他(25.0%)であったとしている³。また、GregersenらもTHICにおいて、Stickler症候群1型は最も高頻度に見られるとしている。本研究においてStickler症候群1型の割合が相対的に低い理由としては、重症型ではないStickler症候群1型は他の病型と比較して診断される確率が低い可能性が考えられる。出生時身長SDは全体では-1.6SDで、病型別にみると最も重症型のひとつである軟骨低発生症では平均-4.0SDで、重症～中等症型のKniest骨異形成症、SEDC、SEMDでは平均-2.0～-2.8SD、中間型のStickler症候群1型では平均-0.3SDであり、重症型の病型であるほど低身長が著明であり、現在身長についても同様の傾向がみられた。これらの結果はこれまでの知見と同様であった。

E. 結論

THICは稀な疾患で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。

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

Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M. Analyzing the relationship between feelings about pregnancy and mother-infant bonding with the onset of maternal psychological distress after childbirth: The Japan Environment and Children's Study. J Affect Disord. 2023 May 15;329:531-538.

Katada C, Ohashi K, Okada K, Sawai H. Factors related to indecisive attitudes toward non-invasive prenatal testing among women of reproductive age in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2023 Mar;49(3):794-802.
Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Sh

ibahara H. Development of individuals with th
anatophoric dysplasia surviving beyond infanc
y. Pediatr Int. 2022 Jan;64(1):e15007.

澤井英明、タナトフォリック骨異形成症、2型コラ
ーゲン異常症、日本整形外科学会小児整形委員会骨
系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ編
骨系統疾患マニュアル改訂第3版、南江堂、
東京、2022年、頁26-29、頁34-37

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表
該当なし

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
3. その他
該当なし