

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

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・サイリス症候群

研究分担者 古庄 知己  
国立大学法人信州大学医学部 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修正提案を行なった。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、診療として行われている（クリニカルシーケンスの臨床実装）。令和2年12月12日に第1回を行った日本EDS研究会（分担者が会長）は令和4年11月26日に第3回を開催することができ、国内の関係者（臨床医、基礎研究者）の診療連携および共同研究の展開に貢献した。分担者が世界の臨床・研究を牽引している筋拘縮型EDSについて新たな知見を発表した（Minatogawa et al. Human Mutation）。

コフィン・サイリス症候群（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。

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。EDSにおいては新潟県、群馬県を含む他県からのコンサルテーションに対応してきた。

### A. 研究目的

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

EDSは、関節の可動性亢進、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国際会議を経て、新たな命名法・診断基準（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4年度の目的は、(1) 専門家および患者・家族を含めた国内外のEDS communityとの連携を維持・発展し、国際基準のEDS診療を展開すること (指定難病・小児慢性特定疾患における命名法・診断基準作成、患者会活動支援等)、(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する、次世代シーケンスを利用したクリニカルシーケンス (遺伝学的検査) 体制を維持・発展し、新規患者の検出・自然歴情報の収集を推進すること、である。

#### コフィン・サイリス症候群 (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の研究チームにより、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)。また「Management of Genetic Syndromes 4<sup>th</sup> edition」においてCSSの章を執筆した。

令和4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の専門家として、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設置し、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。また、EDSなどの疾患においては新潟県・群馬県といった他県からの患者も受け入れている。令和4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、全世界の患者・専門家団体である The EDS Society (<https://www.ehlers-danlos.com/>) における東アジア唯一の Medical and Scientific Board Member として、その活動に参加し、EDSの臨床・研究・教育発展に関与してきた。国内では、本研究班活動に加え、患者会 (日本エーラス・ダンロス症候群協会 [JEFA]) での講演 (令和4年5月14日) などを通じ、新国際命名法・分類法の周知に努めてきた。

(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、平成29年7月より、保険収載された遺伝学的検査および非保険 (自費) でも臨床的有用性が高い遺伝学的検査の臨床運用 (クリニカルシーケンス) を行なっている。平成30年度から、他施設からの受託も行なっている。EDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対して、2017年の新命名法・分類法に準拠したカスタムパネルを用いた次世代シーケンスを、診療として実施した。

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

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・信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター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。

## 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。

EDSにおいては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションに応じてきた。

## (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。

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年6月30日施行、令和4年4月1日一部改正後施行）」を遵守する。

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臨床シークエンス」（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。

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。

## C. 研究結果

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

(1) 令和4年8月25-26日、オンラインでThe EDS SocietyのDiagnostic Pathway Meetingが開催され、参加、世界の専門家と意見・情報交換した。令和4年11月26日に、第3回日本EDS研究会を主催し（大会長、オンライン）、国内のEDS関係者（臨床医、基礎研究者）が一同に会し、熱い議論が行われた。前年度に引き続き患者会にJEFA賞を創設していただき、患者会との交流も深まった。

(2) 令和4年度、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける臨床シークエンスは院内対応・他施設からの外部受託を含め、順調に運用された。3つの小児専門病院とともに小児遺伝性疾患パネルという診断用NGSカスタムパネルを開発した。臨床シークエンスを通じて、様々な病型のEDSが見出されている。また、分担者が世界の臨床・研究を牽引している筋拘縮型EDSについて新たな知見を見出した（Minatogawa et al., Human Mutation）。

### コフィン・サイリス症候群 (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けるカスタムパネル解析を通じて、CSSの遺伝学的スクリーニングを行った結果、令和4年度、新規症例は見出せなかった。

## 上信越地区成育医療施設としての支援機能

令和4年度、小児期発症遺伝性・先天性疾患については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なってきた。EDSに関しては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションに対応した。

## 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・診断基準は、臨床現場や家族会にも浸透してきている。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には反映されていない状態が続いている。引き続き、指定難病制度における診断基準が、新国際命名法・分類法・診断基準に準じたものになるよう専門家として働きかける必要がある。

また、他の病型においても臨床シークエンスにより遺伝子診断される症例が増えており、新国際命名法・分類法・診断基準が全病型において適用されるよう活動を行う必要がある。

(2) EDSを含めた遺伝性結合組織疾患の診断および診断を通じた患者収集において、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける次世代シーケンスを用いた臨床シークエンスは、診療としても、研究としても有用と考えられる。安定的に全国展開していくため

には、検査会社への技術導出が必須であり、信州大学医学部クリニカルシーケンス学講座においてこうした社会貢献活動が推進することが期待される。

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

令和4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。EDS同様検査会社への技術導出を視野に入れて体制を整備することが求められる。

#### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

小児期発症遺伝性・先天性疾患に対しては、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。またEDSに対しては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションにも対応できている。

#### 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・啓蒙の推進に貢献し、また日本EDS研究会の会長として国内のEDS診療・研究を牽引している。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・解析面を含めた世界的拠点として機能している。2017年発表の新命名法・分類・診断基準の本邦での普及（指定難病診断基準への反映を含め）を進めていく。

EDSを含めた遺伝性結合組織疾患の診断および診断を通じた患者収集において、次世代シーケンスを用いたクリニカルシーケンスは、診療としても、研究としても有用と考えられる。

##### コフィン・サイリス症候群 (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。

#### 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) Minatogawa M, Hirose T, Mizumoto S, Yamaguchi T, Nagae C, Taki M, Yamada S, Watanabe T, Kosho T. Clinical and pathophysiological delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency (mcEDS-DSE): A detailed and comprehensive glyco-biological and pathological investigation in a novel patient. *Hum Mutat.* 2022;43(12):1829-36.
- 2) Minatogawa M, Miyake N, Tsukahara Y, Tanabe Y, Uchiyama T, Matsumoto N, Kosho T. Expanding the phenotypic spectrum of cardiospondylocarpofacial syndrome: From a detailed clinical and radiological observation of a boy with a novel missense variant in MAP3K7. *Am J Med Genet A.* 2022;188(1):350-6.
- 3) Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, Slavotinek A, Voermans NC, Lacassie Y, Mendoza-Londono R, Wierenga KJ, Jayakar P, Gahl WA, Tiffit CJ, Figuera LE, Hilhorst-Hofstee Y, Maugeri A, Ishikawa K, Kobayashi T, Aoki Y, Ohura T, Kawame H, Kono M, Mochida K, Tokorodani C, Kikkawa K, Morisaki T, Kobayashi T, Nakane T, Kubo A, Ranells JD, Migita O, Sobey G, Kaur A, Ishikawa M, Yamaguchi T, Matsumoto N, Malfait F, Miyake N, Kosho T. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *J Med Genet.* 2022;59(9):865-77.
- 4) Takeda R, Yamaguchi T, Hayashi S, Sano S, Kawame H, Kanki S, Taketani T, Yoshimura H, Nakamura Y, Kosho T. Clinical and molecular features of patients with COL1-related disorders: Implications for the wider spectrum and the risk of vascular complications. *Am J Med Genet A.* 2022;188(9):2560-75.
- 5) Yamaguchi T, Hayashi S, Hayashi D, Matsuyama T, Koitabashi N, Ogiwara K, Noda M, Nakada C, Fujiki S, Furutachi A, Tanabe Y, Yamanaka M, Ishikawa A, Mizukami M, Mizuguchi A, Sugiura K, Sumi M, Yamazawa H, Izawa A, Wada Y, Fujikawa T, Takiguchi Y, Wakui K, Takano K, Nishio SY, Kosho T. Comprehensive genetic screening for vascular Ehlers-Danlos syndrome through an amplification-based next-generation sequencing system. *Am J Med Genet A.* 2023;191(1):37-51.

##### 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