

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

北陸地区成育医療施設としての支援機能・Ehlers-Danlos症候群

研究分担者 渡邊 淳

金沢大学附属病院 遺伝診療部・遺伝医療支援センター 特任教授・部長・センター長

**研究要旨**

Ehlers-Danlos症候群の自然歴を重症度に合わせ検討を加えた。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。EDSは病型により、診断後の自然歴や重症度は年齢を経るに従い異なっていた。自然歴や重症度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、レジストリーや今後のQOL向上に繋がると考えられる。原因遺伝子が判明していない病型では、症状にも幅があり自然歴や重症度の把握は診断にも影響していた。

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。北陸地域の成育医療施設の支援機能の充実にに向けた課題は都市部と郊外という地域・施設により大きく異なっていた。

**A. 研究目的**

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)において、病型の違いによる自然歴を重症度に合わせて検討する。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基に方策を検討する。

**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 症候群において、診断までの過程、保険適用の標的遺伝子解析や網羅的解析を用いた遺伝学的検査等の検査結果、臨床症状について各病型や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と比較検討を行った。

北陸地域の成育医療施設の支援機能の充実にに向けた課題の抽出と、課題に合わせた方策を検討した。

(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。

**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。

診断までの過程には、EDSでは血管型、古典型EDSは遺伝学的検査が保険適用され、診断基準および疑う主要症状と共に結果が反映され、位置づけが大きい。関節型EDSには類縁疾患もあり、網羅的解析をしても関連遺伝子は検出されないケースが散見され、以前関節型研究班で解析したときと同様であった。

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。北陸地域の成育医療施設においては、難病や遺伝性疾患を周知・啓発する方策としては、臨床遺伝専門職の在籍が少ないことから、フライヤーの掲示等が効果的であった。

**D. 考察**

EDSは、病型により原因遺伝子も異なる。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た。関節型EDSのように原因遺伝子が判明していない病型では、症状にも幅があり自然歴や重症度の把握は診断にも影響していた。症状や重症度に合わせた分類による自然歴の調査も重要と考えられる。

北陸地域の成育医療施設の支援機能の充実ににおいては、各医療施設に合わせた対応が必要と考えられた。

## E. 結論

EDS は病型により、診断後の自然歴や重症度は年齢を経るに従い異なっている。EDS は、病型とともに重症度に合わせた対応、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. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(6):199-200.
- 2) Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. *J Obstet Gynaecol*. 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. *J Hum Genet*. 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. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(6):665-77.
- 5) Nishizawa H, Sato Y, Ishikawa M, Arakawa Y, 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. *Mol Genet Metab Rep*. 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. *Thromb Res*. 2020;188:115-8.
- 7) Tsuchiya M, Yamada T, Akaishi R, Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Imoto I, Kosho T, Kurosawa K, Murakami H, Nakatani K, Nomura F, Sasaki A, 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. *J Hum Genet*. 2020;65(12):1045-53.
- 8) Aizawa Y, Watanabe A, Kato K. Institutional and Social Issues Surrounding Genetic Counselors in Japan: Current Challenges and Implications for the Global Community. *Front Genet*. 2021;12:646177.
- 9) Ishisaka E, Watanabe A, Murai Y, Shirokane K, Matano F, Tsukiyama A, Baba E, Nakagawa S, Tamaki T, Mizunari T, Tanikawa R, Morita A. Role of RNF213 polymorphism in defining quasi-moyamoya disease and definitive moyamoya disease. *Neurosurg Focus*. 2021;51(3):E2.
- 10) Murai Y, Ishisaka E, Watanabe A, Sekine T, Shirokane K, Matano F, Nakae R, Tamaki T, Koketsu K, Morita A. RNF213 c.14576G>A Is Associated with Intracranial Internal Carotid Artery Saccular Aneurysms. *Genes (Basel)*. 2021;12(10).
- 11) Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Inoue YU, Saka S, Posadas-Herrera G, Nakamura-Takahashi A, Takahashi Y, Hashimoto A, Konishi K, Miyata S, Masuda C, Matsumoto E, Maruoka Y, Yoshizawa T, Tanase T, Inoue T, Yamada S, Nomura Y, Takeda S, Watanabe A, Kosho T, Okada T. A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9-mediated genomic editing. *Dis Model Mech*. 2021;14(12).
- 12) Peter H Byers M, 日本語訳者：池田 和美 渡邊 淳. Ehlers-Danlos Syndrome, Type IV, Vascular Type 血管型エーラス-ダンロス症候群. *GeneReviewsJapan*. 2021.
- 13) 渡邊 淳. 【小児遺伝子疾患事典】骨系統疾患 ALPL(関連疾患:低ホスファターゼ症). *小児科診療*. 2021;84(11):1712-4.
- 14) Nagaya S, Maruyama K, Watanabe A, Meguro-Horike M, Imai Y, Hiroshima Y, Horike SI, Kokame K, Morishita E. First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism. *Haematologica*. 2022;107(1):330-3.
- 15) 渡邊 淳, 池田 和, 関屋 智. FOCUS 認定遺伝カウンセラー(CGC). *検査と技術*. 2022;50(4):418-21.
- 16) Akutsu K, Watanabe A, Yamada T, Sahara T, Hiraoka S, Shimizu W. Vascular Involvements Are Common in the Branch Arteries of the Abdominal Aorta Rather Than in the Aorta in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *CJC Open*. 2023;5(1):72-6.

### 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, オンライン, 2020.10, 国内
  - 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, オンライン(オンデマンド), 2020.09, 国内
  - 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, オンライン(オンデマンド), 2020.09, 国内
  - 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会, オンライン(オンデマンド), 2021.02, 国内
  - 5) 渡邊 淳, 仁井見 英樹, 福田 令, 小林 泰子, 野原 淳, 高橋 和也, 井川 正道, 畑 郁江, 米田 誠, 朝本 明弘, 新井田 要, 北陸3県の遺伝診療体制の現状と課題, 第45回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 盛岡(オンライン), 2021.7, 国内
  - 6) 関屋 智子, 野正 佳余, 藤田 香央里, 須坂 洋子, 徳永 恵美子, 渡邊 淳, 柗中 智恵子, 難病医療における遺伝のケア Part 2 医療/ケアを受ける方々の目線から考える遺伝のケア, 第27回 日本難病看護学会学術集会, 熊本(オンライン), 2021.7, 国内
  - 7) 中込 さと子, 野間口 千香穂, 北村 千章, 佐々木 規子, 鈴木 智恵子, 渡邊 淳, 個人・家族・社会への遺伝看護的アプローチ 小児看護, 第21回日本遺伝看護学会学術大会, 東京(オンライン), 2021.9, 国内
  - 8) 渡邊 淳, 臨床・研究, 第23回日本骨粗鬆症学会, 神戸(オンライン), 2021.1, 国内
  - 9) 関屋 智子, 渡邊 淳, 難病をもつ患者・家族が有する遺伝的課題・遺伝医療への要望に関する実態調査, 第46回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京(オンライン), 2022.7, 国内
  - 10) 渡邊 淳, IRUD でわかることー難病医療における位置づけ 北陸 IRUD の経験を通して, 第346回 日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会, 金沢(オンライン), 2023.3, 国内
  - 11) 渡邊 淳, 難病の遺伝学的検査の現状と IRUD, 第62回日本臨床化学会年次学術集会, 富山(オンライン), 2022.1, 国内
- 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