

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組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

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の国際会議およびその後の検討を経て、14の病型分類からなる新たな命名法（The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes）が提唱されている（Malfait, Kosho, et al, Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017; Malfait, Kosho, Nat Rev Dis Primers 6: 64, 2020）。本分担研究者は、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、新分類では類古典型 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てきた。本研究班でのこうした活動により令和6年度の改訂では、関節型EDSを含め2017年の国際分類に準拠した指定難病の診断基準が導入されることになった。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）に着手し、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5年度、同解析の検査企業への技術導出が完了し、同社での受託が開始された。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5年12月2日に第4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。こうした活動の中で様々な病型のEDS患者を見出してきた（14病型中10病型）。令和5年度、類古典型EDS（1型）について、Long-PCRとNGSパネル解析を組み合わせた画期的解析法を開発し、それを用いて世界3番目の規模でアジア初の患者シリーズを報告した（Yamaguchi, Kosho, Front Genet 14: 1234804, 2023）。この報告を含め、研究開発分担者は、*Frontiers in Genetics*誌の特集号「Ehlers-Danlos Syndrome: from bedside to bench」を編纂した。また、研究開発者が発見し、現在世界最大の患者コホートを有する筋拘縮型EDSに関して、新たに見出した臨床的知見および病態解析研究（in vitroモデル、iPS細胞）成果を、研究開発分担者が編纂した*Genes*誌特集号「Musculocontractural EDS and the Biological Role of Dermatan Sulfate」などに報告した。

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、群馬県を含む全国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。

本研究分担者も参画した国際会議を経て、新たな命名法 (The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes) が作成された。その後の報告も含め、現在EDSは以下の14病型に分類されている (Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017; Malfait, Kosho, Nat Rev Dis Primers 6: 64, 2020)。

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)
14. AEBP1 遺伝子に関連した類古典型EDS2型

令和5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)。2014年、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2021年に出版された遺伝性・先天性疾患に関する世界的著書である「Management of Genetic Syndromes 4th edition」においてCSSの章を執筆した。

令和5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・群馬県を含む全国からの患者も受け入れている。

令和5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 5 年 5 月 20 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・群馬県を含む全国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。

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5年8月30-31日にハイブリッドで The EDS Society 主催の国際研究会 Genetically Defined EDS Conference が開催され、筋拘縮型EDSにおけるiPS細胞研究の最前線について講演した。令和5年10月13-15日、ハイブリッドでThe EDS Societyの Medical and Scientific Board Meetingが開催され、参加した。令和5年12月2日に、第3回日本EDS研究会を主催した (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、有意義な議論が行われた。令和5年度も患者会に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5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クリニカル・シーケンスは院内対応・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。クリニカル・シーケンスを通じて、様々な病型のEDSが見出されている。令和5年度、榊ビー・エム・エルへの

技術導出が完了し、同社での受託が開始された。

(3) その中で様々な病型のEDS患者を見出してきた(14病型中10病型)。令和5年度、類古典型EDS1型に関しては、Long-PCRとNGSパネル解析を組み合わせた画期的解析法を開発し、それを用いて世界3番目の規模でアジア初の患者シリーズを報告した(Yamaguchi, Kosho, Front Genet 14: 1234804, 2023)。この報告を含め、研究開発分担者は、*Frontiers in Genetics*誌の特集号「Ehlers-Danlos Syndrome: from bedside to bench」を編纂した。また、研究開発者が発見し、現在世界最大の患者コホートを有する筋拘縮型EDSに関して、新たに見出した臨床的知見および病態解析研究(in vitroモデル、iPS細胞)成果を、研究開発分担者が編纂した*Genes*誌特集号「Musculocontractural EDS and the Biological Role of Dermatan Sulfate」などに報告した。

(4) 唯一原因遺伝子が同定されていない関節型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、新分類では類古典型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)が指摘されていた。これに対し、本研究班では、修正提案を行なってきた。指定難病システムにおける修正提案を行なってきた。こうした活動により令和6年度の改訂では、関節型EDSを含め2017年の国際分類に準拠した指定難病の診断基準が導入されることになった。

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5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5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・群馬県を含む全国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。13病型(その後の研究成果から14病型に改訂)のなかで唯一原因遺伝子が同定されていない関節型EDS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たが、本研究班において継続的に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働きかけた結果、令和6年度の改訂に反映されることになった。他病型においても2017年国際命名法・分類法・診断基準に準じた改訂が指定難病システムに反映されることになった。これは、本研究班の大きな成果であり、全国の患者の悲願が達成されたことになった。

(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。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った。令和5年度に(株)ビー・エム・エルへの技術導出および同社での受託が開始され、普及への道筋が立った。信州大学医学部クリニカル・シーケンス学講座における社会貢献活動の重要な成果と位置づけられる。

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

令和5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いる。またEDSに対しては新潟県・群馬県を含む全国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・診断基準に準拠した指定難病診断基準の改訂に貢献した。

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、研究としても有用であり、普及に向けた企業導出を達成した。

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。

上信越地区育成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) Furuhashi-Yoshimura M, Yamaguchi T, Izu Y, Kosho T. Homozygous splice site variant affecting the first von Willebrand factor A domain of COL12A1 in a patient with myopathic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2023;191(10):2631-9.
- 2) Kawakita M, Iwasaki S, Moteki H, Nishio SY, Kosho T, Usami SI. Otological Features of Patients with Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Pathogenic Variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *Genes (Basel)*. 2023;14(7).
- 3) Kobayashi T, Fujishima F, Tokodai K, Sato C, Kamei T, Miyake N, Matsumoto N, Kosho T. Detailed Courses and Pathological Findings of Colonic Perforation without Diverticula in Sisters

with Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Pathogenic Variant in CHST14 (mcEDS-CHST14). *Genes (Basel)*. 2023;14(5).

- 4) Yamaguchi T, Hayashi S, Nagai S, Uchiyama A, Motegi SI, Fujikawa T, Takiguchi Y, Kosho T. Case report: further delineation of AEBP1-related Ehlers-Danlos Syndrome (classical-like EDS type 2) in an additional patient and comprehensive clinical and molecular review of the literature. *Front Genet*. 2023; 14: 1102101.
- 5) Yamaguchi T, Yamada K, Nagai S, Nishikubo T, Koitabashi N, Minami-Hori M, Matsushima M, Shibata Y, Ishiguro H, Sanai H, Fujikawa T, Takiguchi Y, Matsumoto KI, Kosho T. Clinical and molecular delineation of classical-like Ehlers-Danlos syndrome through a comprehensive next-generation sequencing-based screening system. *Front Genet*. 2023;14: 1234804.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし