

CHST14/D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群（古庄型）の 発見と疾患概念の確立、それから・・・

古庄 知己

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター

エーラスダンロス症候群 (Ehlers-Danlos 症候群; EDS) は、皮膚・関節の過伸展性、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、古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型の 6 つの主病型に分類されている。いずれもコラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる。近年、大病型に属さない新たな病型が、その生化学的、遺伝学的基盤とともに相次いで発見されている。筆者らは、進行性の結合組織脆弱性（皮膚弛緩、関節弛緩・変形、巨大皮下血腫など）および先天異常（顔貌上の特徴、先天性多発関節拘縮、眼・泌尿器系・心臓血管系などの先天性合併症）を特徴とする新病型を見出した。

2000 年、筆者は勤務していた埼玉県立小児医療センター遺伝科で、皮膚・関節の過伸展性・脆弱性といった EDS の特徴に加えて、顔貌上の特徴、内転母指および内反足を含む先天性多発関節拘縮、巨大皮下血腫の反復、独特な手掌の皺など特異な症状を有する患者さんに出会った。2003 年、当院転勤後、症状の酷似した 2 人目の患者さんに出会い、新型 EDS であることを直感、論文化した (Am J Med Genet 138A: 282-7, 2005)。2 人目と EDS サポートグループの縁で出会った 3 人目の患者さんが、ともに血族婚の両親を持っていたことが原因遺伝子単離の道を拓いた。横浜市立大学松本直通教授、三宅紀子准教授との共同研究でホモ接合体マッピングにより、2008 年秋、原因遺伝子が CHST14 であることを突き止めた。獨協医科大学籀持淳教授のご協力もあり、短期間に 4~6 人目の患者さんに出会い、全員にホモ接合性又は複合ヘテロ接合性変異が同定された。CHST14 がコードするデルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 1 (D4ST1) は当時北海道大学の菅原一幸教授、山田修平准教授、水本秀二助教らがクローニングに成功したタンパク質であった。機能解析を菅原教授らに依頼、CHST14 の機能喪失型変異により、デコリンのグリコサミノグリカン鎖が通常はほぼデルマタン硫酸 (DS) のみであるところ、全てコンドロイチン硫酸に置換していることがわかった。デコリンはコラーゲン細線維の assembly を担うプロテオグリカンであり、実際皮膚の電顕観察でコラーゲン細線維が健常人とは異なりほぐれている様子が観察された。投稿準備をしていた 2009 年末、CHST14 の変異が稀な先天性多発関節拘縮症 “adducted thumb-clubfoot 症候群 (ATCS)” を引き起こすことが報告された (Am J Hum Genet 85: 873-82, 2009)。我々は至急詳細な臨床データ (Am J Med Genet 152A: 1333-46, 2010) と遺伝子単離・病態解析データ (Hum Mutat 31: 966-74, 2010) を分けて報告した (“EDS

Kosho type”)。その後間もなくゲント大からも CHST14 変異による EDS の報告が出された (Hum Mutat 31: 1233-9, 2010) (“EDS musculocontractural type”)。筆者は、埼玉県立小児医療センター清水健司医師、大阪府立母子保健総合医療センター岡本伸彦部長が新たに見出した 2 人を含め既報告の患者さんの臨床症状をまとめ、3 つの研究チームが発見した患者群は、臨床的に進行性の結合組織脆弱性および先天異常に特徴付けられる 1 つの疾患概念 “D4ST1 欠損型 EDS (DDEDS)” であると結論付けた (Am J Med Genet 155A: 1949-58, 2011)。その後、ATCS 発見チームから、本症を持つ患者さんは EDS では通常見られない臨床症状を持ち、DS 代謝異常という通常の EDS とは一見異なる分子病態を持つことから、EDS という命名は臨床医にとっても研究者にとっても混乱を招くとの指摘があった (Hum Mutat 32: 484-5, 2011)。これに対し筆者らは、前述のように臨床的にも、病因論的にも、EDS に分類されることの妥当性を改めて主張し、現在は独立した EDS の 1 病型と位置付けられている (Hum Mutat 32: 1507-9, 2011)。

その後、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業 (2009~2013 年度)、日本医療研究開発機構研究費 (難治性疾患実用化研究事業) (2015~2017 年度) などの支援を得て、国内の臨床・基礎混成の専門家チーム (遺伝科、皮膚科、整形外科、病理、遺伝子解析、糖鎖解析、細胞外マトリックス解析、蛋白質結晶構造解析、疾患モデル動物、iPS 細胞、遺伝子治療) “DDEDS 研究班” を立ち上げ、本症候群における包括的研究を展開してきた。そのなかで、従来法また CRISPR/cas9 法を用いて作出したノックアウトマウスおよび患者由来 iPS 細胞を用いて病態解析を行うとともに、アデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子治療の開発にも着手している。また、筆者は、2013 年に設立された The International Consortium for EDS のメンバーであり、本病型に関する臨床研究チームの責任者に任命され、既報告患者さんの臨床症状から診断基準および健康管理指針を提唱した (Pediatr Int 58: 88-99, 2016)。

本講演では、本症候群の臨床・研究をきっかけとしたプロテオグライカンコミュニティの方々とのすばらしい “ご縁” に感謝しながら、発見の経緯から、最近の研究成果までお伝えできればと考えている。