

エーラス・ダンロス症候群

Ehlers-Danlos Syndromes(EDS)

ー 遺伝によるコラーゲンの異常 ー

3/29/2023

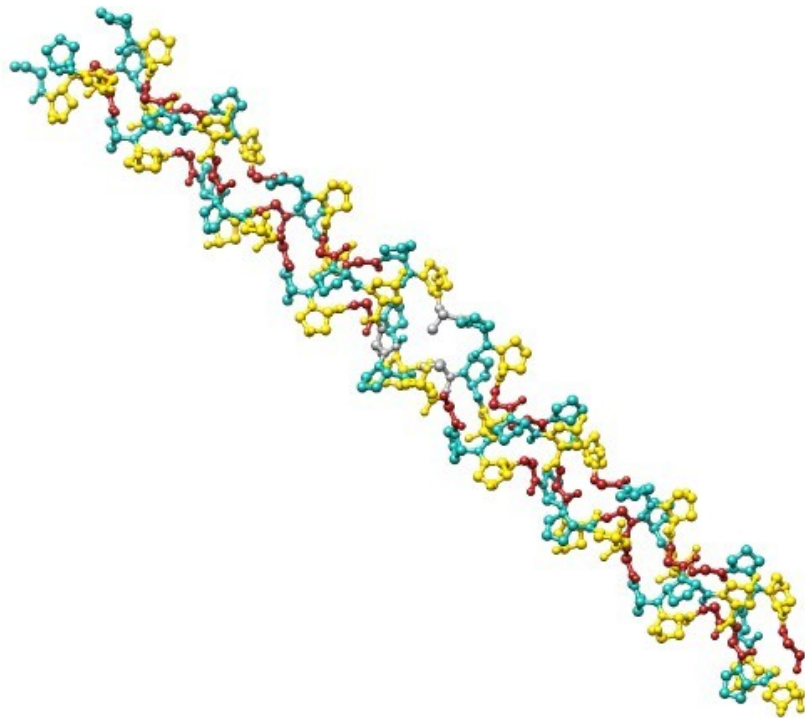
コラーゲンとは¹

動物の"ルビスコ"

- ほぼすべての多細胞生物にある
- 脊椎動物では最も大量に存在するタンパク質

コラーゲンの役割：外からの応力に抵抗する主成分

- 強く、不溶な繊維構造: 三本らせん
 - 1ポリペプチド鎖: 1回転約3残基(**Pro-Hyp-Gly**)の左ヘリックス構造
 - 1コラーゲン分子: 3本の左巻きポリペプチド鎖からなる右巻きらせん構造
- 骨、歯、軟骨、腱、皮膚や血管の繊維などの結合組織



コラーゲンのX接結晶構造(PDB id: 1CAG)

コラーゲン病¹

コラーゲンの1ポリペプチド鎖: 1回転約3残基(**Pro-Hyp-Gly**)の繰り返し構造

壊血病

- 原因: ビタミンC不足による**Hyp**の合成量が減少、コラーゲン(**Pro-Hyp-Gly**)は正しい繊維構造とれず
- 症状: 皮膚に障害、血管が壊れやすい、傷が治りにくい

ラチリズム

- 原因: スイートピーを食べすぎたことで、コラーゲンの架橋に関わるリシルオキシダーゼが失活
- 症状: 骨、関節、大きな血管に異常



スイートピー²

¹ヴォート基礎生化学 第5版 Page 92

²Lathyrus odoratus From Wikimedia Commons

遺伝病によるコラーゲンの異常¹

骨形成不全症（指定難病274）²

- 原因：コラーゲンのポリペプチド鎖の3残基(Pro-Hyp-Gly)の繰り返し構造に、アミノ酸変異が起こる
- 症状：易骨折性、骨変形

エーラス・ダンロス症候群（指定難病168）³

- 原因
 - あるタイプのコラーゲンの合成量が減る（壊血病と類似）
 - リシルヒドロキシラーゼやリシルオキシダーゼなどなどの酵素活性に異常（ラチリズムと類似）
- 症状：皮膚、関節の過伸展性、各種組織の脆弱性

手取り足取りエーラス・ダンロス症候群の体験方法（死亡率90%以上？）を教える

1. ビタミンCの含む食品を控えましょう。
2. スイートピーをたくさん食べましょう。

壊血病の症状だけでも、たとえば、マゼランの1520年の航海では230人の乗組員のうち208人が壊血病で死亡したので、体験することをやめたほうがいいです！！

¹ヴォート基礎生化学 第5版 Page 92

²難病情報センター：骨形成不全症（指定難病274）

³エーラス・ダンロス症候群（指定難病168）

遺伝性コラーゲン病の特性¹

病気の程度が人によって異なる

- **仕組み**：どのアミノ酸にどんな変異が起こるかによって、病気の程度が異なる
- **例**：コラーゲンのポリペプチド鎖の3残基(Pro-Hyp-**Gly**)の**Gly**が**Ala**に置換されていると、内部構造が乱され、致命的になることがある

進行性

- **仕組み**：個々の組織ではコラーゲン架橋の割合は年齢とともに上昇。年をとった動物の肉が若い動物の肉より硬い。
- **例**：エーラス・ダンロス症候群の患者は生涯にわたり、進行性の結合組織脆弱性関連症状²

顕性遺伝する傾向

- **仕組み**：たとえ正常なコラーゲン鎖が共存しても、変異コラーゲンがあると三本らせんやフィブリル形成に影響
- **例**：エーラス・ダンロス症候群（関節型）は原因遺伝子は不明ではあるが、AD（常染色体顕性遺伝）と推測される²

¹ヴォート基礎生化学 第5版 Page 91-92 ²エーラス・ダンロス症候群（指定難病168）

エーラス・ダンロス症候群（関節型）とは¹

- エーラス・ダンロス症候群(Ehlers–Danlos Syndromes, EDS)
- 関節型エーラス・ダンロス症候群(hypermobile Ehlers–Danlos Syndromes, *hEDS*)

歴史^{2,3}

- エーラス・ダンロス症候群は紀元前400年に初めて報告された
- デンマークの皮膚科医Edvard Ehlers（1901年）とフランスの皮膚科医Henri-Alexandre Danlos（1908年）が、それぞれ本症をさらに明確な存在として定義
- 1936年に皮膚科医Frederick Parkes-WeberがEDSという名称を提案

エーラス・ダンロス症候群（関節型）の症状^{4,5}

- 慢性疼痛、慢性疲労、関節亜脱臼の再発、自律神経失調症、機能性胃腸障害、不安感

¹[Forghani 2019](#)

²[Enersen et al. 2014](#)

³[Parapia et al. 2008](#)

⁴[Castori et al. 2012](#)

⁵[Tinkle et al. 2017](#)

診断基準（2017年）^{1,2}

2017年：エーラス・ダンロス症候群の国際分類・命名の確立

マイナー基準

- 慢性疼痛、再発性関節脱臼、家族歴

メジャー基準

- 全般的な関節の過可動性(Generalised Joint Hypermobility, GJH)
 - 5つ以上の関節(四肢と脊椎)にある過可動性

診断方法

ビーイトンスコアシステム(Beighton scoring system, スコア範囲0~9, 右表)³

- 50歳未満の成人ではカットオフ値5以上

Assessment	Point
1. Passive dorsiflexion of fifth finger beyond 90 degrees	One point for each side
2. Bilateral apposition of the thumb to the flexor aspect of the forearm	One point for each side
3. Hyperextension of elbows, beyond 10 degrees	One point for each side
4. Hyperextension of knees, beyond 10 degrees	One point for each side
5. The palm of hands can be placed fully flat on the floor with forward bending of the trunk with locked straight knees and feet together	One point

²Beighton et al. 1973

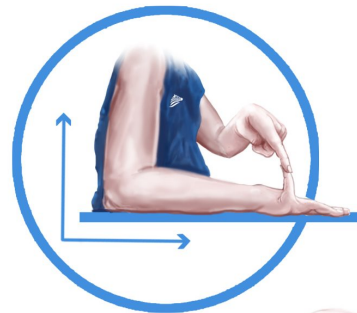
³Scheper et al. 2013

³Beighton et al. 1998

A. 小指

左右ともテストしてください

1. 平らな面に手のひらと前腕を置き
2. 手のひらを下にして指をまっすぐに伸ばし
3. 第5指を90度以上に、指の関節を上に向げたり持ち上げたりできるか
4. 「はい」の場合、両手で1点ずつ加算

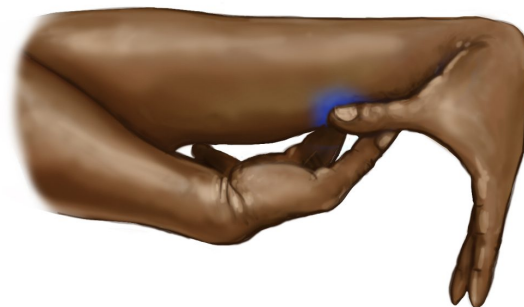


5th FINGER/'PINKIES'¹

B. 親指

左右ともテストしてください

1. 腕をまっすぐ伸ばし
2. 手のひらを下に向け
3. 手首を完全に下に曲げた状態で、親指を前腕に触れるまで押し戻すことができるか
4. 「はい」の場合、親指1本につき1ポイント加算



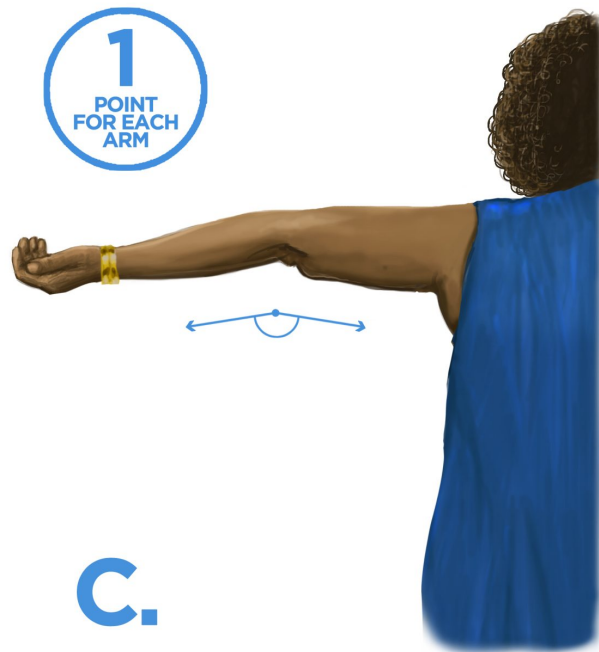
B.

THUMBS¹

C. 肘

左右ともテストしてください

1. 腕を伸ばし
2. 手のひらを上に向け
3. 肘が通常の伸ばした状態からさらに10度以上上に伸びているか（曲がりすぎているか）
4. 「はい」の場合、左右それぞれ1点ずつ加算



ELBOWS¹

D. 膝

左右ともテストしてください

1. 立っている状態で
2. 膝をロック（できるだけ後方に曲げる）し
3. どちらかの脚の下部が10度以上前方に伸びているか？
4. 「はい」の場合、左右それぞれ1点ずつ加算。



KNEES¹

E. 脊椎

一回のテストだけ

1. 膝を曲げずに前屈し
2. 足の前の床に手のひらを平らに置くことができるか？
3. 「はい」の場合、1点追加。



E.

SPINE¹

原因遺伝子は未だに不明のまま！

多様な病態表現・非特異的な表現型

原因遺伝子候補1: COL3A1遺伝子¹

COL3A1遺伝子の病理性変異

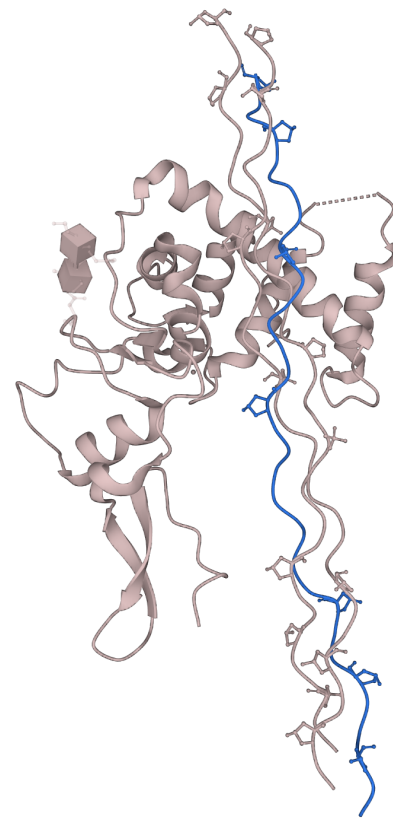
対象

hEDSの臨床的特徴を持つ家族の5人の患児

患者の特徴

- hEDSの関節の過可動性あり
- 血管脆弱性の既往なし
- 特徴的な顔貌なし
- 血管性EDS (vEDS) の他の特徴なし

しかし、このCOL3A1の変異はhEDSの他の症例では報告されていない



病理性COL3A1遺伝子の立体構造(PDB id: 2v53) ²

¹Narcisi et al. 1994. ClinVarデータベース

²PDBe-KB

原因遺伝子候補2: LZTS1遺伝子¹

ロイシンジッパー・癌抑制因子-1遺伝子 (LZTS1) のミスセンス変異

手法

ゲノムワイド連鎖解析 (Genome-Wide Association Studies, GWAS)

対象

ベルギーのhEDSの大家族

患者の特徴

- LZTS1遺伝子の211番アミノ酸残基のHisがGlnに

しかし、他の4つのhEDS家族では同じ遺伝子座の相関が報告されていない

血縁関係のない230人のhEDS患者を対象にLZTS1遺伝子の塩基配列を決定したところ、この遺伝子にさらに3つの変異があることが判明

展望

原因遺伝子の同定

スペクトラム性^{1,2,3}をもつだからこそ、多施設共同ゲノムワイド関連研究

今は多くても3桁のスケールの遺伝子解析研究しかない。

治療法（シナリオごと）

顕性遺伝で、かつ片方の酵素が正常でもう片方の酵素が異常の場合

- 阻害剤分子医薬品の開発

潜性遺伝（可能性低いかも）で、あるタイプのコラーゲンの合成量が不足の場合

- 核酸医薬

他：遺伝子治療など

¹Grahame et al. 1999

²Ross et al. 2011

³Castori et al. 2014

ご清聴いただき、ありがとうございました。