

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20044

研究課題名（和文）早期発症側彎症のモデルD4ST1欠損型エーラスダンロス症候群の臨床的・基礎的検討

研究課題名（英文）Clinical and basic studies of D4ST1-deficient Ehlers-Danlos syndrome, a model of early-onset scoliosis

研究代表者

上原 将志 (Uehara, Masashi)

信州大学・医学部附属病院・助教（診療）

研究者番号：30748108

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：D4ST1欠損型エーラスダンロス症候群の12患者における脊椎病変の特徴および頸椎異常に関する特徴を明らかにした。また患者手術検体から得られた骨組織の観察及び骨形態計測を行い、骨代謝回転が低下していることが示された。これらの結果を総合して、D4ST1欠損型エーラスダンロス症候群における進行性脊柱変形の病態として、石灰化異常を伴わない骨代謝回転の低下、結合組織脆弱性から推定される靭帯弛緩、が関与している可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

D4ST1欠損型エーラスダンロス症候群における進行性脊柱変形の特徴及び組織学的評価を進めることができ、病態解明に向けて研究をすすめることができた。
D4ST1欠損型エーラスダンロス症候群患者が進行性脊柱変形によりQOL・ADLを低下を来さないようするために手術加療も有用であることもしめすことができた。

研究成果の概要（英文）：The characteristics of spinal lesions and features related to cervical spine abnormalities in 12 patients with D4ST1-deficient Ehlers-Danlos syndrome were determined. In addition, observation of bone tissue obtained from patient surgical specimens and bone morphometry showed that bone turnover was reduced.

Taken together, these results suggest that the pathogenesis of progressive spinal deformity in D4ST1-deficient Ehlers-Danlos syndrome may involve (1) reduced bone metabolic rotation without calcification abnormalities and (2) ligament laxity presumed to be caused by connective tissue weakness.

研究分野：整形外科

キーワード：エーラスダンロス症候群 脊柱変形

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素 1 (D4ST1) 欠損に基づくエーラスダンロス症候群は、進行性結合組織脆弱性と発生異常を特徴とする重症型エーラスダンロス症候群である。これまで全世界で 40 名 (27 家系) が報告されている。D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群における早期発症の後側弯は、変形が高度となることが多く、体幹バランスの悪化、呼吸機能障害、摂食障害などを生じ、患者の QOL/ADL を低下させる最も重要な症状の一つであり適切な矯正治療を行う必要がある。しかし、その発症頻度、自然歴、発症機序、カーブパターン、変形進行速度、装具療法及び外科的治療の成績については未解明であり、診療指針も確立されていない。本症は進行性の結合組織脆弱性を特徴とする疾患であり、治療において易出血性による大量出血や骨脆弱性によるインプラント脱転や偽関節が生じることが懸念される。また後側弯の発症が比較的早期であり高度変形を生じる可能性があるため、装具療法や外科的治療の適応時期を逸しないことが重要である。そこで、下記のように、本症における脊椎病変の包括的な臨床的・基礎的研究を行う。

2. 研究の目的

D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (古庄型、DDEDS) は、進行性結合組織脆弱性と発生異常を特徴とする症候群である。研究協力者の古庄知己博士が発見、原因遺伝子を同定、疾患概念を確立した。本研究は、患者の QOL/ADL を低下させる最も重要な症状である脊柱後側弯症に関する臨床的・基礎的研究からなる。臨床的研究として、本症における脊椎病変の特徴及び自然歴を調査する。基礎的研究として、骨組織を組織学的に評価する。これらの結果を総合し、本疾患における脊椎病変の病態にせまる。

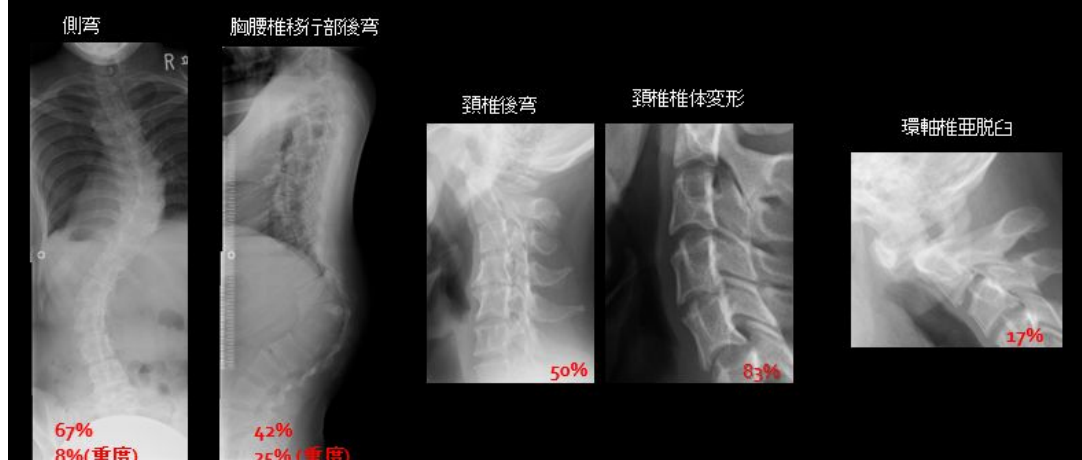
3. 研究の方法

当院で D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群と診断された 12 名 (11 家系) の患者 (男性: 5 名、女性: 7 名、平均年齢 13.4 歳) を対象とした。全脊椎 X 線を含めた脊椎画像検査 (正面・側面) を行い、脊柱変形の程度及び継時的変化、その他脊椎病変の有無について調査を行った。また手術中に得られた患者骨組織の形態および骨代謝計測を行った。

4. 研究成果

12 例中 8 例 (66.7%) に側弯を認めた。そのうち 45° を超えるような側弯は 1 例のみであった。また 12 例中 5 例 (41.7%) に胸腰椎以降部における後弯を認め、12 例中 3 例で 50° 以上の高度胸腰椎移行部後弯を認めた。胸腰椎移行部高度後弯を認めた全例で胸椎前弯を認めた。自然経過では、成人後に後弯角 20° 未満であったが、その後後弯が増強した症例があった。頸椎についての検討では、12 例中 6 例 (50.0%) で頸椎後弯を認めた。20° 以上の胸腰椎移行部後弯を認めた全例で頸椎後弯を認めた。12 例中 2 例 (16.7%) に環軸椎亜脱臼を認めた。12 例中 10 例 (83.3%) に頸椎の椎体縦長変形を認めた。

D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の脊椎病変の特徴



患者から得られた骨組織の形態観察では、正常な層板構造を持つ石灰化骨で未熟な叢状骨は認めなかった。骨代謝計測では骨量減少、骨形成低下、骨吸収低下を認め、石灰化障害は認めなかった。

手術検体の解析：計測値

Bone volume	骨代謝回転の低下		Range (Mean ± SD)
Bone volume/Total volume (%)		18.2 ↓	27.8 ± 4.5
Trabecular thickness (μm)	骨量減少	126.91 ↓	153 ± 24.0
Wall thickness (μm)		37.29 ↓	41.1 ± 2.5
Osteoid bone parameters			
Osteoid volume/Total volume (%)		0.11 ↓	0.42
Osteoid volume/Bone volume (%)	骨形成低下	0.62 ↓	1.57 ± 0.67
Osteoid surface/Bone surface (%)		6.20 ↓	16.5 ± 5.4
Osteoid thickness (μm)	石灰化障害なし	6.24 →	6.9 ± 1.2
Osteoblast surface/Bone surface (%)		1.37 ↓	3.8 ± 1.7
Bone absorption parameters			
Osteoclast surface/Bone surface (%)	骨吸収低下	0.62 ↓	1.04 ± 0.41

本研究は D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の脊椎病変に関する世界発のシリーズであり、その特徴は側弯、胸腰椎移行部後弯、頸椎後弯、頸椎椎体縦長変形であった。ヒトの椎体形成および脊椎カーブの維持においてデルマトン硫酸が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uehara M, Kosho T, Yamamoto N, Takahashi HE, Shimakura T, Nakayama J, Kato H, Takahashi J.	4. 巻 176
2. 論文標題 Spinal manifestations in 12 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Med Genet A.	6. 最初と最後の頁 2331-2341
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ajmg.a.40507.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 デルマタン4-0 -硫酸基転移酵素1欠損に基づくエーラスダンロス症候群（Musculocontractural EDS-CHST14）の脊椎病変
2. 発表標題 上原将志、古庄知己、高橋 淳、倉石修吾、池上章太、二木俊匡、大場悠己、滝沢 崇、加藤博之
3. 学会等名 日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上原将志、古庄知己、高橋 淳、倉石修吾、池上章太、二木俊匡、大場悠己、滝沢 崇、加藤博之
2. 発表標題 デルマタン4-0 -硫酸基転移酵素1欠損に基づくエーラスダンロス症候群（Musculocontractural EDS-CHST14）の脊椎病変
3. 学会等名 日本整形外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部雪穂、高橋 淳、上原将志、倉石修吾、池上章太、大場悠己、滝沢 崇、宗像 諒、畠中輝枝、加藤博之、古庄知己
2. 発表標題 デルマタン4-0 -硫酸基転移酵素1欠損に基づくエーラスダンロス症候群（Musculocontractural EDS-CHST14）における高度後側弯症の1例
3. 学会等名 中部整形災害外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上原将志、古庄知己、高橋 淳、池上章太、倉石修吾、二木俊匡、大場悠己、滝沢崇、加藤博之
2. 発表標題 デルマタン4-0-硫酸基転移酵素1 (D4ST1) 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (Musculocontractural EDS-CHST14) の脊椎病変
3. 学会等名 第51回日本側彎症学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古庄知己、上原将志、中山 淳、島倉剛俊、高橋榮明、山本智章、加藤博之、高橋 淳
2. 発表標題 Musculocontractural EDS-CHST14における脊椎病変の包括的検討
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kosho T, Uehara M, Kato H, Takahashi J.
2. 発表標題 Spinal manifestations of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14).
3. 学会等名 ASHG 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----