

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	武田良淳
論文審査担当者	主査 中沢洋三 副査 駒津光久・高橋淳・澤井英明
論文題目	Clinical and molecular features of patients with <i>COL1</i> -related disorders: Implications for the wider spectrum and the risk of vascular complications (COL1 関連症候群における分子遺伝学的・臨床的検討)
(論文の内容の要旨)	<p><b>【背景】</b></p> <p>I型コラーゲンは<math>\alpha 1</math>鎖2本と<math>\alpha 2</math>鎖1本のヘテロ三量体による triple helix 構造によって構成され、骨・軟骨、皮膚、心筋、血管壁などの結合組織に広く分布する。<math>\alpha 1</math>鎖と<math>\alpha 2</math>鎖はそれぞれ <i>COL1A1</i>、<i>COL1A2</i>によりコードされ、転写、翻訳、翻訳後修飾の過程を経て成熟コラーゲン繊維を形成する。<i>COL1A1</i>、<i>COL1A2</i>変異により骨脆弱性を主徴とする骨形成不全症(OI)、皮膚脆弱性や関節過伸展を主徴とする Ehlers-Danlos 症候群(EDS)、OI と EDS の中間的な疾患概念である <i>COL1</i>-related overlap disorder (C1ROD)など複数の先天性結合組織異常症を発症する。本研究では、臨床的に OI または EDS が疑われ、<i>COL1A1</i>または <i>COL1A2</i>に病的バリエントを検出し確定診断した <i>COL1</i> 関連症候群の臨床像および遺伝学的特徴を検討した。</p> <p><b>【対象と方法】</b></p> <p>臨床的に OI または EDS が疑われ、次世代シーケンサーを用いた <i>COL1A1</i>/<i>COL1A2</i> 遺伝子解析で病的バリエントを検出した 15 家系 23 症例を対象とした。末梢白血球よりゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーおよび結合組織疾患パネルによる解析と PCR ダイレクトシーケンス法によりバリエントを検出、ACMG/AMP ガイドラインによる評価で pathogenic または likely pathogenic を病的バリエントと判定した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>&lt;症例&gt;</p> <p>性別は男性 8 例(35%)、女性 15 例(65%)、年齢分布は 3 歳から 67 歳(中央値 26)で、20 歳未満の小児例は 10 例(43%)、20 歳以上の成人例は 13 例(57%)であった。臨床診断は骨脆弱性を主徴とする OI 群が 18 例(78%)、関節・皮膚症状を主徴とする EDS 群が 5 例(22%)で、EDS のサブタイプは多発関節弛緩型(aEDS)2 例、古典型(cEDS)1 例、血管型(vEDS)1 例、vEDS または OI が 1 例であった。遺伝子解析による確定診断は、OI type I または分類不能型 OI が 17 例、4 例が C1ROD、1 例が <i>COL1</i> 関連 cEDS であった。臨床像は極めて多彩であり、同一家系内においても多発骨折および青色強膜から OI と臨床診断される場合や先天性股関節脱臼や関節過伸展から aEDS と臨床診断される場合が認められた。</p> <p>&lt; <i>COL1A1</i>/<i>COL1A2</i> 遺伝子解析 &gt;</p> <p>15 家系中 11 家系が <i>COL1A1</i> のミスセンス・ナンセンス/フレームシフト・スプライスバリエント、4 家系が <i>COL1A2</i> のミスセンス・スプライス・4 塩基欠失バリエントであり、全て triple helical domain 内に位置していた。<i>COL1A1</i> の 7 家系と <i>COL1A2</i> の 3 家系は既報バリエントであり、このうち <i>COL1A1</i> の 2 家系と <i>COL1A2</i> の 1 家系は既報とは異なる臨床像を示していた。</p> <p>&lt;心臓・血管合併症&gt;</p> <p>心臓・血管合併症は 23 例中 7 例(22%)に合併し、1 例が死亡した。脳動脈瘤、くも膜下出血、脳動脈解離、腹部大動脈瘤、心臓弁疾患、動静脈奇形と多彩であり、発症年齢は全例が 20 歳以上であった。</p>

#### 【考察】

*COL1* 関連症候群は、骨脆弱性を主徴とする OI、関節・皮膚症状を主徴とする *COL1* 関連 EDS、両者の中間的な症状をもつ C1ROD と幅広い表現型を示した。*COL1* 関連 EDS と C1ROD の EDS 群は OI 群と比較して皮膚症状が顕著な傾向を示したが、OI 群では骨折歴を除いて EDS 群と大きな差を認めなかった。同一家系内でも臨床像は極めて多彩であり、骨折回数や心臓血管合併症などの年齢依存性の症状や、初発症状など年齢被依存性の症状の多様性を認めた。

C1ROD で確認された 3 つのバリエーションはすべて triple helical domain 内の N 末端アンカー領域に位置し、同部位に生じる病的バリエーションの結果、triple helix 構造の安定化や蛋白 folding が阻害され C1ROD の症状を呈すると考えられた。C1ROD における遺伝型-表現型相関は低く、epigenetic などさまざまな修飾因子が影響する可能性が考えられた。

I 型コラーゲンは、心臓弁や動脈壁に高度に発現し、壁の構造と引張強度の維持に極めて重要である。脳動脈瘤において壁内に分布する I 型コラーゲンのリモデリングが促進していること、OI に合併する大動脈解離において組織学的に嚢胞性内膜変性を認めることから、血管合併症の発症に I 型コラーゲンの障害が関与している可能性が示唆された。今回の検討では確認されなかったが、*COL1* 関連 cEDS においても重篤な血管合併症を発症することが報告されている。また、脳動脈瘤の合併頻度は 31%(4/13 例)と一般成人集団コホートにおける未破裂動脈瘤の有病率である 0.5~3%と比較して有意に高値であった。これらの所見より、*COL1* 関連症候群における I 型コラーゲンの生合成障害が血管合併症の発生に強く関与する可能性が考えられた。

$\beta$ -blocker は心拍出量の減少による降圧効果に加え、動脈壁に対する脈動性ストレスを緩和させ動脈瘤や解離の形成と進展を抑制する。同じ結合組織異常症である Marfan 症候群や Loyes-Diez 症候群、vEDS の血管合併症に対して  $\beta$ -blocker の有効性が報告されており、*COL1* 関連症候群の血管合併症に対しても有効である可能性が考えられた。

#### 【結語】

本研究では、C1ROD を含む *COL1* 関連症候群の新規症例を報告し、OI および *COL1* 関連 EDS との臨床的・分子遺伝学的オーバーラップと同一家系内における表現度の多様性を示した。背景とする表現型に関わらず重篤な血管合併症を発症する可能性があるため、生涯にわたるサーベイランスおよび適切な治療介入が必要と考えられた。