

総説

Ehlers-Danlos 症候群の真皮コラーゲン 線維の電顕的所見

¹⁾ 獨協医科大学皮膚科学

²⁾ 獨協医科大学病院病理部電子顕微鏡室

簾持 淳¹⁾ 圓谷 勝²⁾

要旨 Ehlers-Danlos 症候群 (以下 EDS) は皮膚の過伸展, 関節の過可動, 組織の脆弱性を特徴とする遺伝性結合組織性疾患の総称で, 本症候群はコラーゲン自体あるいはコラーゲンの代謝やコラーゲンの線維形成に関与する酵素の遺伝子異常によって引き起こされる. 本稿では, EDS の各病型のコラーゲン線維の電顕的所見を中心に概説した.

Key Words : Ehlers-Danlos 症候群, 電顕, コラーゲン線維, コラーゲン細線維

1. 緒言

Ehlers-Danlos 症候群 (以下 EDS) は皮膚の過伸展, 関節の過可動, 組織の脆弱性を特徴とする遺伝性結合組織性疾患の総称で^{1,2)}, 最新の分類では主な臨床病型は 6 型に分類され (1997 年, Beighton ら)³⁾, それ以外にその他の型が存在する (表 1)⁴⁾. 本症候群はコラーゲン自体あるいはコラーゲンの代謝にかかわる酵素, コラーゲン線維形成に関与する酵素の遺伝子異常によって引き起こされる^{1,2)}. 本稿では, EDS の各病型のコラーゲン線維の電顕的所見を中心に概説する.

2. EDS の各病型の概念, 病因, 臨床症状, 診断基準, 予後など

1) 古典型 EDS (classical type of EDS)

常染色体優性遺伝である. 古典型 EDS の原因遺伝子は V 型コラーゲンでこれまでに多くの症例で COL5A1 あるいは COL5A2 にその病的変異が報告されている⁵⁾. 1997 年 Beighton ら³⁾ により提唱された診断基準は大項目としては (1) 皮膚過伸展 (図 1) (2) 幅の広い萎縮性瘢痕 (図 2) (3) 関節過可動 (図 3) の 3 項目であり, 診断には 1 項目以上の存在が必要とし, 2 項目以上の存在で

強く疑われるとしている. そして分子レベルの検索が可能な場合にはその根拠を得ることが望ましいとしている. また参考になる小項目を 9 項目あげている (表 2). なおこれまでに古典型 EDS で COL5A3 の病的変異は報告されていない.

2) 関節型 EDS (hypermobility type of EDS)

常染色体優性遺伝である. 本病型の原因遺伝子については症例の大多数は不明で, 少数例でテナシン X 遺伝子の変異が報告されているのみである.

提唱された診断基準³⁾ では大項目としては (1) 皮膚病変として皮膚過伸展 (図 4) and/or 滑らかなベルベット状皮膚 (2) 汎発性に見られる関節過可動 (図 5a, b), また参考となる小項目としては (1) 再発性の関節の脱臼 (2) 慢性の関節あるいは四肢の疼痛 (3) 家族歴となっている. 臨床症状の中で関節の過可動が顕著に目立つ病型である. 皮膚の過伸展の程度は症例により異なり, 関節過可動を伴う幅の広い萎縮性瘢痕のある症例はむしろ古典型の診断が示唆される.

3) 血管型 EDS (vascular type of EDS)

常染色体優性遺伝である. 動脈, 消化管, 妊娠中の子宮の破裂など突然死をもきたしうる重篤な合併症をもつ最重症型である. III 型コラーゲンは少量成分として I 型コラーゲンと共存して多くの組織に分布し, 血管壁, 皮膚, さらに消化管などの臓器に特に多く存在する^{1,2)}. 血管型 EDS は, III 型コラーゲン遺伝子 (COL3A1) の

平成 28 年 4 月 12 日受付, 平成 29 年 1 月 5 日受理
別刷請求先: 簾持 淳

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 皮膚科学

表1 Ehlers-Danlos 症候群の分類⁴⁾

	頻度/患者数	遺伝形式	原因遺伝子
大病型			
1 古典型	1/20,000	AD	COL5A1, COL5A2
2 関節型	1/5,000~20,000	AD	大多数は不明・少数で TNXB
3 血管型	1/50,000~250,000	AD	COL3A1
4 後側彎型	1/100,000	AR	PLOD
5 多発関節弛緩型	約 30 人	AD	COL1A1*, COL1A2*
6 皮膚脆弱型	8 人	AR	ADAMTS-2
その他の病型			
Brittel cornea syndrome	11 人	AR	ZNF469
EDS-like syndrome due to tenascin -XB deficiency	10 人	AR	TNXB
Progeroid form	3 人	AR	B4GALT7
Cardiac valvular form	4 人	AR	COL1A2
EDS-like spondylocheirodysplasia	8 人	AR	SLC39A13
D4ST-1-deficient EDS : DD-EDS	44 人	AR	CHST14

AD : 常染色体優性遺伝 AR : 常染色体劣性遺伝

COL5A1 : V型プロコラーゲン $\alpha 1$ 鎖遺伝子, COL5A2 : V型プロコラーゲン $\alpha 2$ 鎖遺伝子, TNXB : テナシン X 遺伝子
PLOD : リジリドヒドロキシラーゼ遺伝子, * : スプライス異常によるエクソン 6 のスキップ

ADAMTS-2 : プロコラーゲン I N-プロテイナーゼ, ZNF469 : コラーゲン生合成・組織化に関わる転写因子の遺伝子

B4GALT7 : $\beta 4$ ガラクトース転移酵素 -7 (GalT-1) 遺伝子

SLC39A13 : 亜鉛トランスポーター機能を持つタンパクの遺伝子

D4ST-1-deficient : デルマタン 4-硫酸基転移酵素-1 欠損

CHST14 : デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 遺伝子



図1 古典型 EDS. 皮膚過伸展. 2歳女児例. 皮膚は滑らかなベルベット状, つきたての餅様を呈する.



図2 古典型 EDS. 幅の広い萎縮性瘢痕. 2歳女児例. 児童虐待との鑑別を要した症例.

変異により III 型コラーゲン分子の異常をきたし発症することが知られている (後述). 提唱された診断基準³⁾の大項目は (1) 薄く透ける皮膚 (図 6a, b) (2) 動脈 (図 7), 腸, 子宮の脆弱性または破裂 (3) 甚だしい打ち身 (顕著に見られる出血斑) (4) 特徴的顔貌. 小項目としては (1) 末端早老症 (四肢末端, 特に手が, 老人様の外観を呈し, 狭小化が見られる) (2) 小関節の過可動 (指趾に局限する場合は多い) (3) 腱や筋肉の破裂 (4) 内反足

(5) 早い年代で発症する静脈瘤 (6) 頸動脈海綿状動静脈瘻上静脈瘻 (7) 自然気胸, 血気胸 (8) 歯肉後退 (9) 血管型 EDS の家族歴, 近親者の突然死の家族歴. 大基準の 2 項目以上を有する場合は, 血管型 EDS の強い疑いが持たれるため, 生化学的検査 (図 8) を行うことが強くすすめられる. 血管型 EDS に見られる重篤な合併症としては動脈瘤 (図 7), 動脈解離, 動脈破裂, 消化管破裂, 妊娠中の子宮破裂などがある. 欧米の集計によると⁶⁾ 血



図3 古典型 EDS. 関節過可動. 8歳女児例.



図4 関節型 EDS 皮膚過伸展. 33歳女性例.



図5 関節型 EDS 関節過可動. 23歳女性例. a: 母指 b: 第5指

表2 古典型 EDS の小項目³⁾

小項目
滑らかなベルベット状皮膚
柔らかい偽腫瘍 ^{#1}
皮下の球状体 ^{#2}
関節の過可動性の合併症 ^{#3}
筋緊張低下, 粗大な運動の発達遅延
たやすく生じる打ち身
組織過伸展または脆弱性の徴候 ^{#4}
外科手術の合併症 ^{#5}
家族歴

- #1: 癬痕部位にみられる皮膚常色野病変. 肘などの圧力のかかる部位によくみられる.
- #2: 皮下の硬い小球状病変. 前腕や前脛骨部によくみられ, 触診で可動性良好である. 石灰化を伴い, 単純 X 線で同定できることもある.
- #3: 捻挫, 脱臼, 亜脱臼, 偏平足などのこと.
- #4: 食道裂孔ヘルニア, 小児の脱肛, 子宮頸管無力症などのこと.
- #5: 術後のヘルニア.

管型 EDS の患者は小児期にはこれらの合併症は少なく, 年齢と共に増加し, 20 歳までにはじめて合併症が見られた症例が 25%, 40 歳までに 1 つ以上の合併症が見られた症例は 80% 以上とされる. また全体として動脈系合併症の合併頻度が高く, 動脈解離と動脈破裂を合わせると 65% の患者に見られるとしている. 他の合併症と

して自然気胸は比較的頻度が高い.

血管型 EDS は COL3A1 のヘテロ接合変異により生じ, 報告された変異のほとんどは triple-helical domain におけるグリシンの置換変異をきたすミスセンス変異かあるいは triple-helical exon の junction における splice-site mutation である. 正常鎖と異常鎖が同じ数

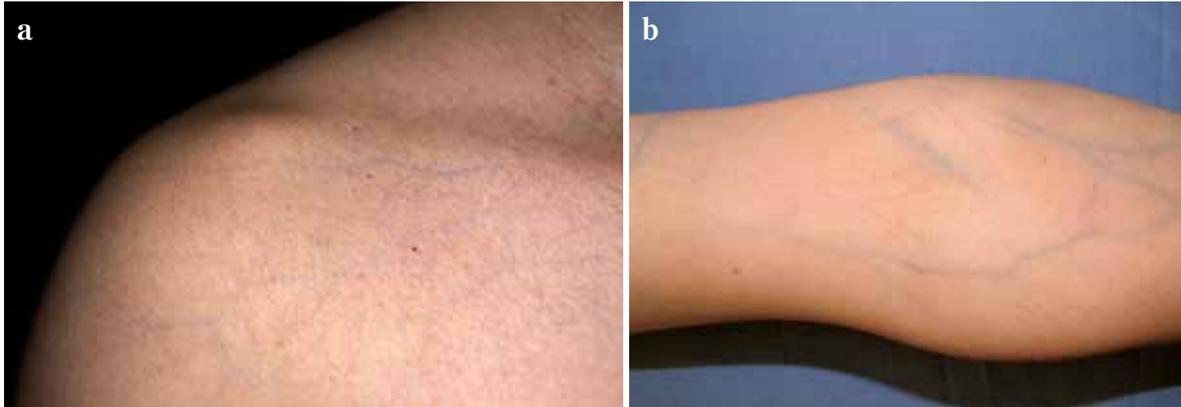


図6 血管型 EDS. 薄く透ける皮膚 a: 25 歳男性例. b: 19 歳女性例.

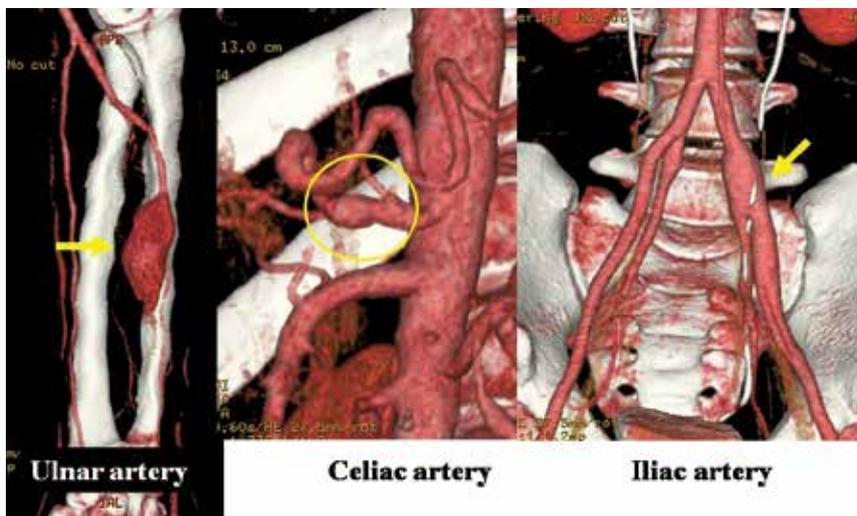


図7 血管型 EDS. 多発してみられる動脈瘤 (3D-CT angiography). 25 歳男性例.

だけ合成されるが、ホモライマーを形成する III 型コラーゲンでは dominant-negative 効果により異常鎖を 1~3 本もつ異常分子が 7/8 を占めることになる。これらが見られると、細胞外への分泌障害を含めた様々な分子機能の障害を生じ⁷⁾、結果的に III 型コラーゲンの組織蓄積量減少や欠損がおこり、疾患が引き起こされると考えられている。なお古典型 EDS のように血管型 EDS で早期終止コドンによる nonsense-mediated mRNA decay で COL3A1 mRNA のハプロ不全をきたしたとする例は極めて稀で、ほとんど報告されていない。

近年、Ong ら⁸⁾ はセリプロロール (celiprolol, β 遮断薬) が血管拡張をもたらす β_2 刺激作用を有する β_1 選択的遮断薬であることに着目して、vEDS の動脈合併症の予防におけるセリプロロールの効果に関する世界初のランダム化比較試験を行い、その結果よりセリプロロールは動脈合併症の予防効果を有すると結論付けた。セリプロロールは正常血圧の人の血圧を降下させないため、

動脈合併症の予防薬として使用しやすい⁸⁾。

4) 後側彎型 EDS (kyphoscoliosis type of EDS)

常染色体劣性遺伝である。コラーゲン分子が翻訳後に修飾されていく段階で、水酸化を受ける時に関与する酵素である lysyl hydroxylase の欠陥により引き起こされる。lysyl hydroxylase の欠陥はその遺伝子 (PLOD) のホモ接合変異あるいは複合ヘテロ接合変異により生じる⁹⁾。診断基準³⁾は大項目としては (1) 汎発性関節過可動 (2) 生下時にみられる高度の筋緊張低下 (3) 生下時より見られる進行性の脊柱側彎症 (4) 強膜の脆弱性と眼球破裂、参考となる小項目としては (1) 萎縮性瘢痕を含む組織の脆弱性 (2) たやすく生じる打ち身 (皮内・皮下の出血) (3) 動脈破裂 (4) マルファン症候群様体型 (5) 小角膜 (6) 放射線学的に認められる osteopenia (骨質量の減少) (7) 同胞の罹患など家族歴。幼児期に大項目を 3 項目有していれば診断が示唆され、生化学的分子生物学

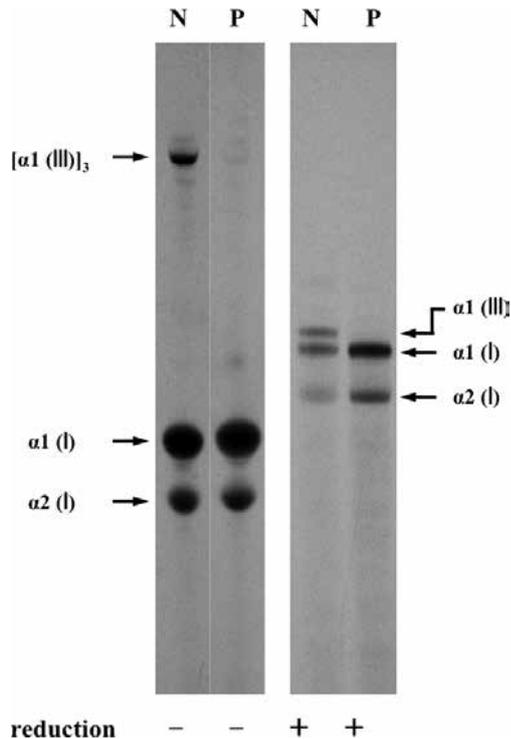


図8 血管型EDS. 患者由来培養真皮線維芽細胞のコラーゲン産生能の解析

線維芽細胞を [2, 3-³H] proline 存在下で培養し、培養上清をペプシン消化後 SDS-5% ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離、X線フィルムに露光した。III型コラーゲンは還元条件下 (reduction) で triple-helix 部の S-S 結合が解除されるためバンドの位置が移動する。患者線維芽細胞で III 型コラーゲン産生の著しい低下を認める。N: 正常, P: 患者

的検索により確定される。生化学的検索法として尿を加水分解し HPLC により測定する方法が診断の感度が高いとされている³⁾。尿中の hydroxylysyl pyridinoline (“Pyridinoline”) / lysyl pyridinoline (“Deoxypyridinoline”) の比が上昇することにより診断される。また皮膚 hydroxylysine の測定によっても診断できる³⁾。培養線維芽細胞の lysyl hydroxylase 活性の測定や lysyl hydroxylase 遺伝子 (PLOD) の変異の検索は診断に有用であるが出来る施設はより限定される。

5) 多発関節弛緩型 EDS (arthrochalasia type of EDS)

常染色体優性遺伝で、これまでに約 30 例の報告がある。Type A と type B がある。遺伝子変異により I 型コラーゲン pro α 1 (I) (type A) あるいは pro α 2 (I) (type B) 鎖のプロセッシングに障害がおこることにより発症する。遺伝子変異は主にイントロン 5 あるいは 6 のスプライスサイトの変異で、そのためエクソン 6 のエ

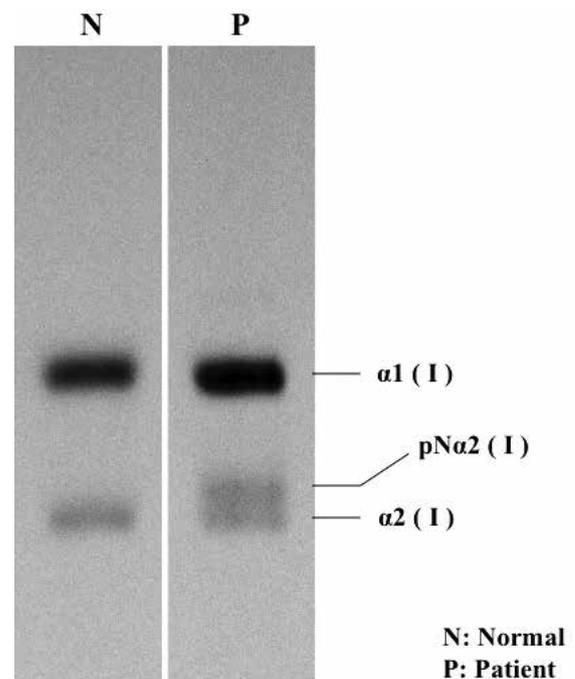


図9 多発関節弛緩型EDS. 患者レーンで pN α 2 (I) 鎖が移動度の異なるバンドとして認められる。N: 対照, P: 患者

クソンスキップがおこり、結果的に N-proteinase (procollagen I N-terminal peptidase) が認識出来ず、プロセッシングを受けない pN- コラーゲンの蓄積をおこす^{10,11)}。診断基準³⁾は大項目としては (1) 再発性の亜脱臼を伴う、高度の汎発性の関節過可動 (2) 先天性両側性股関節脱臼、小項目は (1) 皮膚過伸展 (2) 萎縮性瘢痕を含む組織の脆弱性 (3) たやすく生じる打ち身 (4) 筋緊張低下 (5) 脊椎後側彎症 (6) 放射線学的に認められる軽度の osteopenia (骨質量の減少)。診断としては、電気泳動で生化学的欠陥すなわち、皮膚あるいは培養線維芽細胞の産生する pN α 1 (I) 鎖あるいは pN α 2 (I) 鎖が移動度の異なるバンドとして検出される (図9)。完全か部分的なエクソン 6 スキップを COL1A1 あるいは COL1A2 の cDNA により証明されれば確定される。通常その場合には genomic DNA のイントロン 5 あるいは 6 のスプライスサイトの変異も検出される。なお、多発関節弛緩型 EDS は本邦ではこれまでに我々の報告した 2 例のみである^{12,13)}。

6) 皮膚脆弱型 EDS (dermatosparaxis type of EDS)

常染色体劣性遺伝である。procollagen I N-terminal proteinase (peptidase) 遺伝子 (ADAMTS-2) のホモ接合変異あるいは複合ヘテロ接合変異により procollagen I N-terminal peptidase の欠陥が生じて引き起こされ

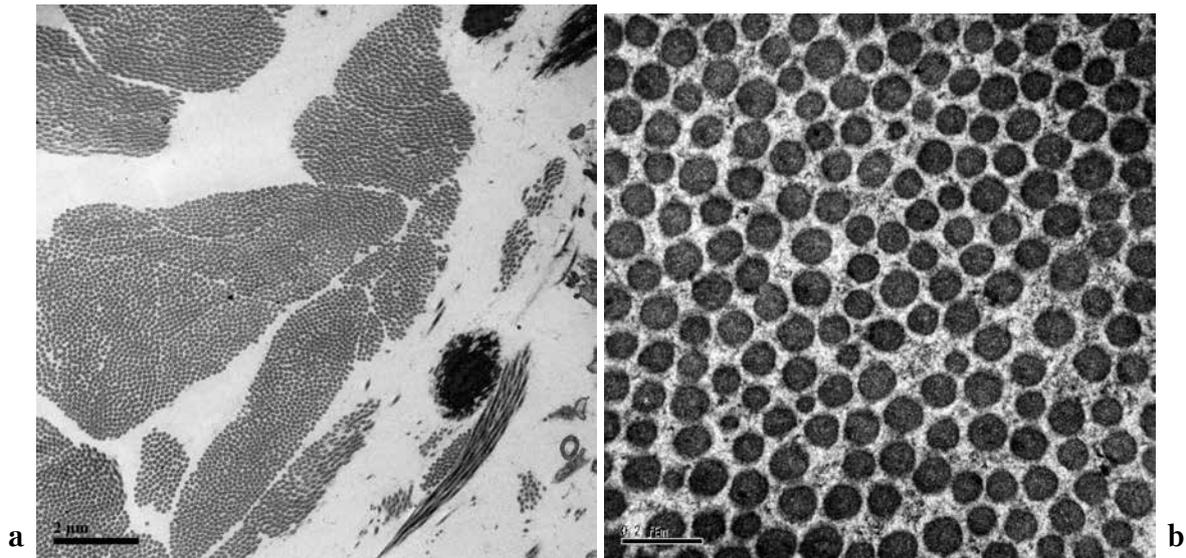


図10 健常人の真皮膠原線維の電顕像

a : 弱拡大像 (×10,000) b : 強拡大像 (×100,000)

る¹⁴⁾。これは前項の関節弛緩型 EDS と対照的で、関節弛緩型 EDS は本酵素の基質である procollagen I 鎖側の遺伝子変異によって生じる。診断基準³⁾は大項目としては (1) 高度の皮膚脆弱性 (2) 皮膚のたるみ、小項目としては (1) 柔らかく生パン生地のような (doughy) 皮膚 (2) たやすく生じる打ち身 (3) 胎児膜の早期破裂 (4) 大きなヘルニア (臍, 鼠径)。生化学的診断としては電気泳動で皮膚抽出物 (protease inhibitors 存在下) あるいは培養線維芽細胞の産生する I 型コラーゲン pN α 1 (I) あるいは pN α 2 (I) 鎖の移動度の異常の検索を行う。N-proteinase 活性の検索はかなり実験的となる。臨床的に皮膚脆弱性、たやすく生じる打ち身は重要である。創傷治癒は障害されず、瘢痕は萎縮性とならない。顔面の皮膚のたるみは皮膚弛緩症 (cutis laxa) に似るが、皮膚弛緩症では皮膚脆弱性、たやすく生じる打ち身は認められない。本症の名前はベルギーで発見された同様の表現形と生化学的欠陥を呈するウシの遺伝性疾患 (“dermatosparaxis”) に由来する。本型の患者の数は極めて少なく、これまでに 8 例のみとされる。また表現形にはかなりの幅があると思われる。

7) デルマタン 4-硫酸基転移酵素-1 欠損 EDS (DD-EDS)

最近、我々は特徴的な顔貌上の変化や先天性多発関節拘縮などの発生異常と進行性の皮膚・関節弛緩および全身脆弱性を呈し、デルマタン硫酸基転移酵素 dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST-1) の遺伝子 CHST14 の変異を証明した常染色体劣性遺伝性疾患を新病型の

EDS として報告し、D4ST-1 欠損 EDS (DD-EDS) と命名した^{15,16)}。これまでに国内外で多くの症例が報告されている (表 2)。皮膚でデルマタン硫酸基転移酵素 dermatan 4-O-sulfotransferase 1 が欠損するとデルマタン硫酸プロテオグリカンが減少あるいは消失することにより、膠原線維束形成不全が起こると考えられる^{4,16)}。

8) その他の病型の EDS

これまで大病型 EDS と DD-EDS について述べてきたが、他に原因遺伝子が明らかにされた EDS は表 1 に示した 5 病型があり、さらに、これまでにその臨床所見などから独立した疾患概念として報告された病型、すなわち X 染色体遺伝性 EDS、歯根膜炎型 EDS、フィブロネクチン不全型 EDS、家族性過可動型 EDS などが知られている¹⁾。

3. EDS の真皮コラーゲン線維の電顕的所見

真皮を電顕で観察すると健常人においては膠原線維を横断面で見ると、径が一定な横断面の膠原細線維が束となって膠原線維束を形成している (図 10ab)。一方、縦断面で観察すると膠原細線維は一定幅の横紋が観察される。健康な個体でも幼若な皮膚では横断面の径は不揃いになる傾向があるとされている^{17,18)}。

1) 古典型 EDS

本型 EDS の皮膚電顕所見としては横断面が大型で辺縁がぎざぎざした膠原細線維が認められるのが特徴である¹⁹⁾ (図 11ab)。

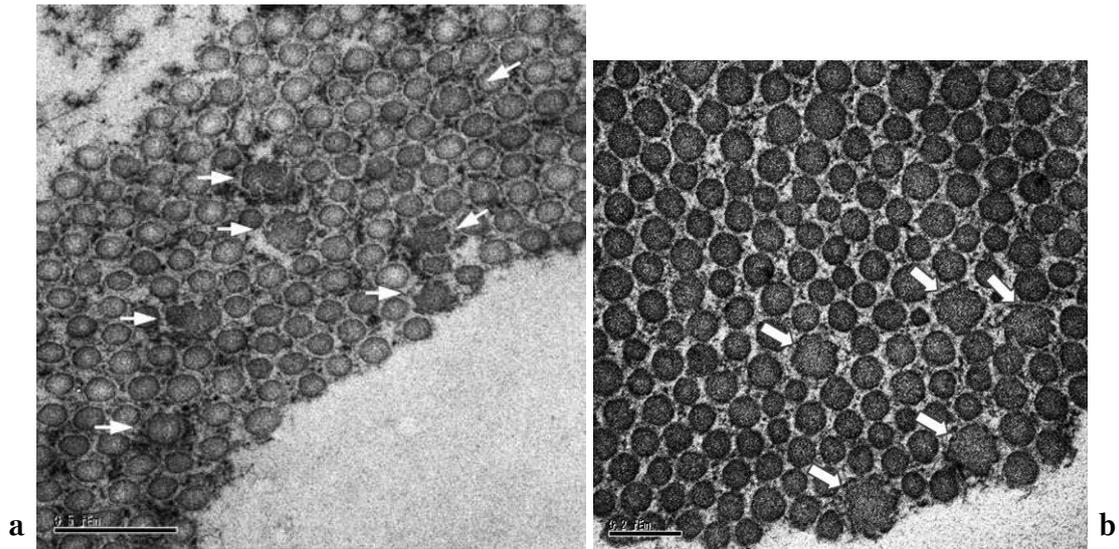


図 11 古典型 EDS の真皮膠原線維の電顕像
 辺縁がぎざぎざした大型の膠原細線維が所々に認められる (矢印).
 a : 2 歳女兒 (×60,000) b : 8 歳女兒 (×100,000)

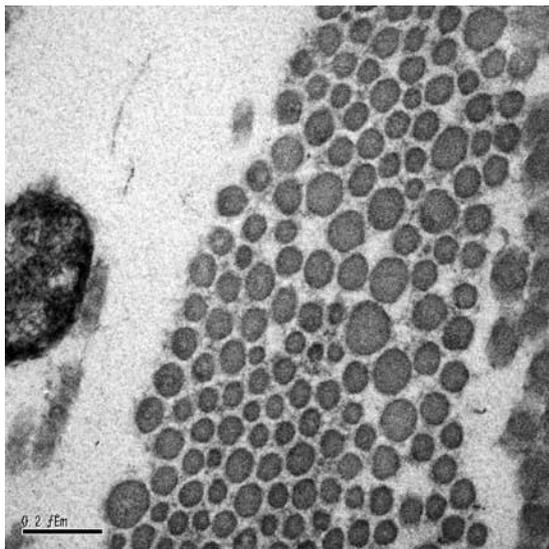


図 12 血管型 EDS の真皮膠原線維の電顕像
 (×100,000)
 膠原細線維の径の大小不同が目立つ.

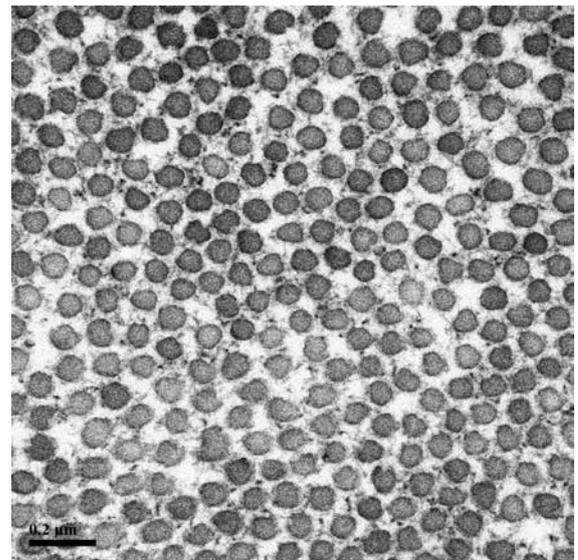


図 13 多発関節弛緩型 EDS の真皮膠原線維の電顕像
 (×80,000)
 三角形など膠原細線維が変形している像が認められる.

2) 関節型 EDS

本型で特徴的な皮膚電顕所見は知られていない.

3) 血管型 EDS

皮膚電顕で膠原細線維の横断面の径の大小不同が認められることが血管型 EDS の特徴的所見である²⁰⁾ (図 12).

4) 後側湾型 EDS

本型で特徴的な皮膚電顕所見は知られていない.

5) 多発関節弛緩型 EDS

皮膚電顕で膠原細線維の横断面が正常では円形を示すのに対し、本症では一般に辺縁が不整となる。結果的に横断面が三角形を呈するものなどもみられるようになる (図 13).

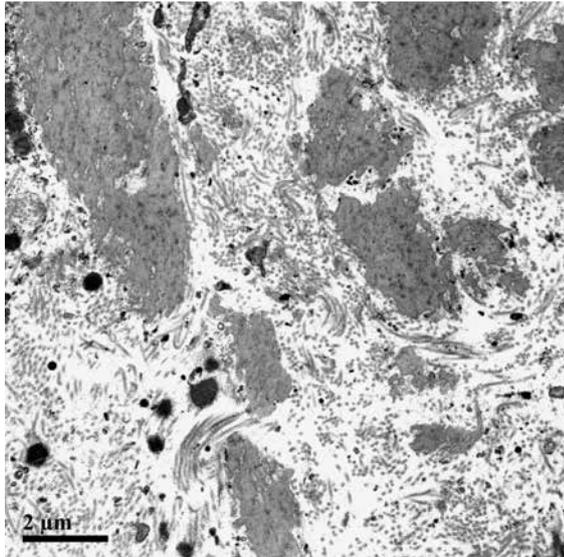


図14 デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1 (D4ST1) 欠損型EDS (DD-EDS)の真皮膠原線維の電顕像(×10,000) 膠原細線維がばらばらと解離して認められる。

6) 皮膚脆弱型EDS

本型で特徴的な皮膚電顕所見は知られていない。

7) デルマタン4-硫酸基転移酵素-1欠損EDS (DD-EDS)

皮膚電顕ではデルマタン硫酸プロテオグリカンが減少あるいは消失することの結果と考えられる膠原細線維がばらばらと束ねられていない所見が見られる^{4,16)}(図14)。

結 語

本症候群はコラーゲン自体あるいはコラーゲンの代謝にかかわる酵素、コラーゲン線維形成に関与する酵素の遺伝子異常によって引き起こされる疾患であり、電顕的にもコラーゲン細線維に多くの異常が認められる。

謝 辞 Ehlers-Danlos症候群の診断、研究にご協力頂いております本学皮膚科学教室 菅野美紀氏、本学研究支援センター・臨床医学研究部門 秋元一三氏、牧野敦子氏に深く感謝致します。

文 献

- 1) 旗持淳：Ehlers-Danlos症候群—最近の進歩。皮膚病診療 **30**：1214-1224, 2008.
- 2) 旗持淳：Ehlers-Danlos症候群と遺伝子変異。MB Derma **163**：67-76, 2010.

- 3) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al：Ehlers-Danlos syndromes：revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet **77**：31-37, 1998.
- 4) 古庄知己：デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づく新型エーラスダロス症候群の発見と疾患概念の確立。信州医学雑誌 **59**：305-319, 2011.
- 5) Sofie S, Delfien S, Fransiska M, et al：Comprehensive Molecular Analysis Demonstrates Type V Collagen Mutations in over 90% of Patients with Classic EDS and Allows to Refine Diagnostic Criteria. Human Mutation **33**：1485-1493, 2012.
- 6) Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al：Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N Engl J Med **342**：673-680, 2000.
- 7) Schwarze U, Goldstein JA, Byers PH：Splicing defects in the COL3A1 gene：marked preference for 5'(donor) splice-site mutations in patients with exon-skipping mutations and Ehlers-Danlos syndrome type IV. Am J Hum Genet **61**：1276-1286, 1997.
- 8) Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al：Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome：a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. Lancet **376**：1476-1484, 2010.
- 9) Yeowell HN, Walker LC, Farmer B, et al：Mutational analysis of the lysyl hydroxylase 1 gene (PLOD) in six unrelated patients with Ehlers-Danlos syndrome type VI：prenatal exclusion of this disorder in one family. Hum Mutat **16**：90, 2000.
- 10) Cole WG, Evans R, Silence DO：The clinical features of Ehlers-Danlos syndrome type VII due to a deletion of 24 amino acids from the pro alpha 1 (I) chain of type I procollagen. J Med Genet **24**：698-701, 1987.
- 11) Byers PH, Duvic M, Atkinson M, et al：Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen. Am J Med Genet **72**：94-105, 1997.
- 12) Hatamochi A, Hamada T, Yoshino M, et al：The first Japanese case of the arthrochalasia type of Ehlers-Danlos syndrome with COL1A2 gene mutation. Gene **538**：199-203, 2014.

- 13) 東海林 怜, 嶋岡 弥生, 籾持 淳, 他 : 椎骨脳底動脈蛇行を伴う arthrochalasia 型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 家系. 日皮会誌 **125** : 931, 2015.
- 14) Colige A, Sieron AL, Li SW, et al : Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosporaxia are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene, *Am J Hum Genet* **65** : 308-317, 1999.
- 15) Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, et al : A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am J Med Genet A* **152A** : 1333-1346, 2010.
- 16) Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, et al : Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat* **31** : 966-974, 2010.
- 17) Fleischmajer R, Fisher LW, MacDonald ED, et al : Decorin interacts with fibrillar collagen of embryonic and adult human skin. *J Struct Biol* **106** : 82-90, 1991.
- 18) Kuc IM, Scott PG : Increased diameters of collagen fibrils precipitated in vitro in the presence of decorin from various connective tissues. *Connect Tissue Res* **36** : 287-296, 1997.
- 19) Vogel A, Holbrook KA, Steinmann B, et al : Abnormal collagen fibril structure in the gravis form (type I) of Ehlers-Danlos syndrome. *Lab Invest* **40** : 201-206, 1979.
- 20) Smith LT, Schwarze U, Goldstein J, et al : Mutations in the COL3A1 gene result in the Ehlers-Danlos syndrome type IV and alterations in the size and distribution of the major collagen fibrils of the dermis. *J Invest Dermatol* **108** : 241-247, 1997.

Electron-Microscopic Findings of Dermal Collagen Fibers in Ehlers-Danlos Syndrome

Atsushi Hatamochi¹⁾, Masaru Tsumuraya²⁾

¹⁾ *Department of Dermatology, Dokkyo Medical University, School of Medicine*

²⁾ *Clinical Pathology electron microscopic laboratory*

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a hereditary connective tissue disorder characterized by skin hyperextensibility, hypermobility of the joints and fragility of tissues. It is believed to arise from abnormalities of the genes encoding collagen *per se*, or of those encoding the enzymes involved in collagen metabolism and/or formation of collagen fibers.

This paper represents an overview of the electron-microscopic findings of the collagen fibers in various types of EDS.

Key words : Ehlers-Danlos syndrome, electron-microscopic findings, collagen fibers, collagen fibrils