

201024233A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の
実態把握および診療指針の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古庄 知己

平成23（2011）年 5月

目 次

I. 平成22年度構成員名簿	-----	1
II. 総括研究報告		
エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立	-----	4
古庄知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）		
III. 分担研究報告		
1. 血管型エーラスダンロス症候群の実態把握	-----	22
福嶋義光、古庄知己（信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）		
2. 血管型エーラスダンロス症候群の遺伝子解析に関する研究	-----	26
簗持 淳（獨協医科大学皮膚科）		
3. 血管型エーラスダンロス症候群の新規遺伝子変異解析法の開発ならびに nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す変異における臨床像の解析	-----	28
渡邊 淳（日本医科大学附属病院遺伝診療科、同生化学・分子生物学）		
4. 新型エーラスダンロス症候群の責任遺伝子単離に関する研究	-----	32
三宅紀子、松本直通（横浜市立大学医学部遺伝学）		
5. 新型エーラスダンロス症候群の臨床的研究	-----	37
古庄知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）		
6. エーラスダンロス症候群の診療および遺伝子解析	-----	47
森崎裕子（国立循環器病研究センター研究所・分子生物学部）		
7. その他の病型の臨床的・分子遺伝学的調査	-----	51
鳴海洋子、古庄知己（信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）		
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	55

I. 平成22年度構成員名簿

平成 22 年度構成員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	古庄 知己	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	講師
研究分担者	福島 義光	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	教授
	簗持 淳	獨協医科大学皮膚科	教授
	渡邊 淳	日本医科大学附属病院遺伝診療科・生化学・分子生物学	准教授
	松本 直通	横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学	教授
	森崎 裕子	国立循環器病研究センター研究所分子生物学	室長
	三宅 紀子	横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学	准教授
	鳴海 洋子	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	助教
研究協力者	菅原 一幸	北海道大学大学院先端生命科学研究院・生命機能科学研究部門プロテオグリカンシグナリング医療応用研究室	教授
	林 周次郎	獨協医科大学皮膚科	大学院生

Ⅱ. 総括研究報告

エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立

研究代表者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨：Ehlers-Danlos 症候群（EDS）は、皮膚の伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性を持つ先天性疾患の総称であり、古典型（Classical type）、関節過動型（Hypermobility type）、血管型（Vascular type）、後側彎型（Kyphoscoliosis type）、多発関節弛緩型（Arthrochalasia type）、皮膚脆弱型（Dermatosparaxis type）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。最近、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。全病型を合わせた推定頻度は約 1/5000 人とされている。EDS は、特定疾患調査研究指定でないことから、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における EDS の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。そのため、診療現場での認知度はきわめて低く、病型に合った適切な診療指針も確立されていない。

本研究の目的は以下のとおりである。(1) 血管型 EDS：本邦初の診療に関する実態調査と遺伝子解析を行うことにより、その診療実態を把握し、診療指針を構築すること。従来の皮膚線維芽細胞-mRNA ベースの遺伝子解析よりも非侵襲的で精度の高い解析法を開発すること。(2) 新型 EDS：原因遺伝子単離、病態解明、臨床データの収集に基づき疾患概念を確立すること、それにより診療指針の構築すること。(3) その他の病型：症例の収集、自然歴および診療実態を調査し、診療指針の構築すること。新たな病型を発見すること。

(1) 血管型 EDS：研究代表者、分担者（旗持淳博士、森崎裕子博士、渡邊淳博士、福嶋義光博士）で協力し、本邦初の診療に関する実態調査を実施中である。一次調査として、現在日本において本症の確定診断のための生化学分析・遺伝子解析を行っている3施設がこれまで確定診断した全症例を収集、診療実態の概要を調査し、preliminary data として論文発表した（古庄ら、*遺伝カウンセリング学会雑誌* 31:157-161, 2010）。また、一部の症例においては臨床症状と遺伝子変異との関係をまとめ、国際誌に報告した（Shimaoka et al., *Br J Dermatol* 163:704-710, 2010）。36 家系 41 人が確認され、診断時年齢は平均 28.6 歳、初発症状が生じた平均年齢は 21.9 歳であった。合併症の頻度は動脈系 63%、呼吸器系 51%、消化器系 24%であった。33 家系において遺伝子変異が検出された（ミスセンス変異 55%、スプライス変異 45%）。現在、二次調査として自然歴に関する詳細なデータベースと診療指針の構築を行っている。確定診断において従来は、培養皮膚線維芽細胞を用いた生化学分析および mRNA からの COL3A1 遺伝子解析が行われてきた。研究分担者（渡邊淳博士）は、高解像度融解曲線分析（high resolution melting curve analysis; hrMCA）法に基づく、末梢血由来ゲノム DNA を用いた COL3A1 遺伝子変異スクリーニングを開発した。本法では、従来法で同定できた COL3A1 遺伝子のグリシン変異とスプライシング変異のみならず、従来法では同定できない nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来すナンセンス変異、欠失変異も同定できた。さらに、本法で新たに同定された nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す COL3A1 遺伝子変異を来す3家系の臨床像を解析したところ、患者の重症度は様々であり、重症度は COL3A1 タンパク量と相関する可能性があること、60 歳を超える未発症者もいることが判明した。COL3A1 遺伝子の nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す変異では、vEDS 発症において新たな因子の存在が推定された（Banyar et al., *Biochem Biophys Res Commun* 405:368-372, 2011）。

(2) 新型 EDS：研究代表者は、顔貌上の特徴、先天性多発関節拘縮、進行性の皮膚・関節弛緩および全

身脆弱性を呈する6症例を見出し、全く新しいタイプのEDS (EDS, Kosho Type ; EDSKT) であることと結論付けた (Kosho et al., *Am J Med Genet* 152A: 1333-1346, 2010)。研究分担者 (三宅紀子博士、松本直通博士) は、両親が血族結婚であった2症例からホモ接合性マッピング、ハプロタイプ解析で候補領域を6.3Mbまで狭め、この領域に存在する遺伝子 *CHST14* が本疾患の責任遺伝子であることを突き止めた。*CHST14* は、デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 (D4ST1) をコードする遺伝子であり、発症機構として「D4ST1欠損→デコリンに付加するグリコサミノグリカンの組成変化 (デルマタン硫酸の消失) →デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全」という病態を示した (Miyake et al., *Hum Mutat* 31: 966-974, 2010)。我々の報告にわずかに先行する形で、*CHST14* の変異に基づくD4ST1の欠損が、内転母指および内反足の特徴とする新しい多発関節拘縮症“adducted thumb-clubfoot syndrome (ATCS)”を引き起こすことが報告された (Dündar et al., *Am J Hum Genet* 85: 873-882, 2009)。また、わずかに遅れる形で、D4ST1の欠損が、EDS VIBに分類されていた2家系3症例の原因であると報告され、Musculocontractural EDS (MCEDS) との名称が提案された (Malfait et al., *Hum Mutat* 31: 1233-1239, 2010)。研究代表者は、新たに見出したEDSKTの2症例と既報告のEDSKT、ATCS、MCEDS合計20症例の臨床像を包括的かつ詳細に分析し、これらがD4ST1欠損に基づく臨床的に同一の疾患であり、進行性結合組織脆弱性 (皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫など) および発生異常 (顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など) に特徴付けられるEDSの新病型と結論付けた。

(3) その他の病型：研究代表者、分担者 (簗持淳博士、鳴海洋子博士) により、古典型、関節型、血管型以外のまれな病型および新規病型の抽出を行った。結果、多発関節弛緩型の本邦1、2家系目を見出し、また分類不能症例を見出した。皮膚・関節の過伸展性、組織脆弱性といったEDSの主要徴候を持つが、既知の大病型その他の病型には該当しない症例が少なくないことが明らかになってきた。今後、こうした症例の蓄積を通じて、新規病型の発見、原因遺伝子の探索を行っていく計画である。

A. 研究目的

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) は、皮膚の伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性を持つ先天性疾患の総称であり、古典型 (Classical type)、関節過動型 (Hypermobility type)、血管型 (Vascular type)、後側彎型 (Kyphoscoliosis type)、多発関節弛緩型 (Arthrochalasia type)、皮膚脆弱型 (Dermatosparaxis type) 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。最近、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。全病型を合わせた推定頻度は約 1/5000 人とされている。

EDS は、特定疾患調査研究指定でないことから、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦におけるEDSの実態 (患者数、診療状況) は全くわかっていない。そのため、診療現場での認知度はきわめて低く、病型に合った適切な診療指針も確立されていない。

血管型 EDS は、若年性動脈破裂・解離・瘤、腸破裂、妊娠中の子宮破裂などの生命に関わる深刻な

症状を呈するが、合併症のスクリーニング方法、予防法、治療法、遺伝カウンセリングのあり方を含めた包括的診療指針が確立していないために、経験のある施設とない施設での医療格差は甚大であり、大きい診療上の問題となっている。本疾患は、Ⅲ型プロコラーゲン (*COL3A1*) のヘテロ遺伝子変異により発症し、2/3はトリプルヘリックス領域にみられる3アミノ酸ごとに繰り返すグリシンが置換するミスセンス変異、残りはスプライシング異常を来すといわれている。これまでの多くの *COL3A1* 遺伝子解析は培養皮膚線維芽細胞から抽出した mRNA を用いて行われたが、線維芽細胞からの解析は皮膚生検、培養技術が必要となるという患者への負担や技術的な困難さ、さらに、nonsense mediated mRNA decay (NMD) を来すナンセンス変異、欠失変異を検出できないという問題点も指摘されている。

新型 EDS は、研究代表者が、後側彎型に類似した臨床症状に、特徴的な顔貌および骨格徴候を伴い、後側彎型の原因である lysyl hydroxylase の欠損が見出されない2症例を見出し、後側彎型の亜型として報告したものである (Kosho et al., *Am J Med Genet* 138A: 282-287, 2005)。その後、同様の症状

を呈する 4 症例を見出し、全く新しいタイプの EDS (EDS, Kosho Type ; EDSKT) であることと結論付けた (Kosho et al., *Am J Med Genet* 152A: 1333-1346, 2010)。本病型は、進行性で重度の皮膚・関節・血管脆弱性を呈し、患者・家族の負担がきわめて大きい重症型であり、その臨床的特徴は以下のとおりである。

＜顔貌の特徴＞乳児期は、大泉門開大、眼間開離、短い眼瞼、青色強膜、短い鼻、耳介低位、高口蓋、長い人中、薄い上口唇、小口、小下顎。思春期以降、細長い、非対称、下顎突出。

＜骨格の特徴＞出生時、手指、手首、股関節の拘縮、内反足。小児期以降、全身性関節弛緩・変形が進行（多発脱臼、外反扁平または凹足、扁平または漏斗胸、後側彎）。

＜皮膚の特徴＞進行性の過伸展性・易出血性・脆弱性、成人期には顕著なたるみと特異な手掌の皺。

＜その他＞心臓弁の逸脱・逆流、血管の破綻による反復性巨大皮下血腫、腸憩室破裂、斜視、近視、眼圧上昇、運動発達遅滞など。

症例の集積と並行し、病態解明へ向け関連遺伝子解析を行ったが、原因遺伝子を同定することができなかった。

本研究の目的は以下のとおりである。

(1) 血管型 EDS : 本邦初の診療に関する実態調査と遺伝子解析を行うことにより、その診療実態を把握し、診療指針を構築すること。従来の皮膚線維芽細胞 mRNA ベースの遺伝子解析よりも非侵襲的で精度の高い解析法を開発すること。

(2) 新型 EDS : 原因遺伝子単離、病態解明、臨床データの収集に基づき疾患概念を確立すること、それにより診療指針の構築すること。

(3) その他の病型 : 症例の収集、自然歴および診療実態を調査し、診療指針の構築すること。新たな病型を発見すること。

B. 研究方法

①血管型 EDS の遺伝子解析および実態調査に基づく診療指針の構築

現在日本において本症の確定診断のための生化学分析・遺伝子解析を行っている施設は、獨協医科大学皮膚科（旗持淳教授、研究分担者）、日本医科大学遺伝診療科・生化学・分子生物学（渡邊淳准教授、研究分担者）、国立循環器病研究センター研究所分子生物学部（森崎裕子室長、研究分担者）のみである。本研究における一次調査として、これら 3 施設がこれまで確定診断した全症例の抽出を行い、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部（古庄知己、研究代表者；福嶋義光、研究分担者）において臨床データおよび遺伝子型を分析した。

確定診断においては、患者皮膚の生検により得られた皮膚線維芽細胞をトリチウム放射性プロリンと共に培養し、産生されたコラーゲンを回収して電気泳動で分離後、フィルムに感光して I 型、III 型コラーゲンを解析した。異常例においては培養皮膚線維芽細胞由来の mRNA を用いて COL3A1 の遺伝子解析を施行した。

より非侵襲的かつ効率的な遺伝子解析法を追求するために、近年注目されている高解像度融解曲線分析法 (high-resolution melt curve analysis ; hrMCA) を試みた。既知の COL3A1 変異を有する血管型 EDS 患者ならびに臨床的に血管型 EDS を疑われた患者の末梢血由来ゲノム DNA を用いて、本法による COL3A1 遺伝子変異スクリーニングについて検討した。

②新型 EDS の病態解明のための遺伝子解析、疾患概念の確立、および、実態調査に基づく診療指針の構築

＜原因遺伝子単離・病態解明＞

両親が血族婚であった 2 家系に於いて、ホモ接合性マッピングを行って責任遺伝子座を限局し、さらに情報性の高いマイクロサテライトマーカー解析を追加し責任領域を狭めた。特定された責任遺伝子座内に局在する候補遺伝子群の変異スクリーニングを行った。責任遺伝子が同定された後は、その機能解析を行い変異のもたらす影響を調査した。

＜疾患概念の構築＞

責任遺伝子同定後、研究代表者は新たに 2 症例 (2 歳男児、6 歳男児) を見出した。これに既報告の

20 症例を加え、合計 22 症例を対象として臨床症状を分析した。

③その他の病型の収集

EDS および類縁結合組織疾患患者が多く受診する信州大学医学部附属病院遺伝子診療部、獨協医科大学皮膚科を中心に症例の収集を行った。

後側彎型症例の収集においては、尿中の lysylpyridinoline/hydroxyllysylpyridinoline 比によるスクリーニングを行った。

多発関節弛緩型症例の収集においては、培養皮膚線維芽細胞を用いた I 型コラーゲン生化学分析によるスクリーニングを行った。

倫理面への配慮

本研究は、血管型 EDS および新型 EDS を中心に、EDS における診療の実態を調査するものである。ヒトを対象とした臨床研究であるため、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）などを遵守する必要があり、研究代表者は、平成 21 年、「血管型エーラスダンロス症候群の実態把握および治療指針の確立（受付番号 1350）」との課題名で、信州大学医学部医倫理委員会の承認を得た。診療施設から臨床情報を収集する際には、個人情報の保護に留意した。

本研究は、(1) 血管型 EDS の確定診断としての生化学分析および遺伝子解析、そして、(2) 新型 EDS の遺伝子解析および病態解析を含む。研究代表者は、平成 19 年～22 年には「新型エーラスダンロス症候群の遺伝子解析（受付番号 214）」として、平成 22 年以降は「D4ST1 欠損症（エーラスダンロス症候群、古庄型）の遺伝子解析」として信州大学医学部医倫理委員会の承認を得ている。また、遺伝子解析を実施する共同研究施設においても、倫理委員会の承認を得ている。新たに遺伝子解析を行う患者・家族に対しては、研究代表者またはそのガイダンスを受けた患者主治医により、患者・家族に十分な説明を行い、同意を得ることを原則とした。また、診療施設から臨床情報を収集する際には、個人情報の保護に留意した。

C. 研究結果

①血管型 EDS の遺伝子解析および実態調査に基

づく診療指針の構築

<実態調査>

生化学分析または遺伝子解析により確定診断されたのは、36 家系 41 人であった。男性 23 人、女性 18 人であり、家族例 16 人、孤発例 10 人、不明 15 人であった。診断時年齢は 14～54 歳（平均値 28.6 歳、中央値 27 歳）であった。

初発症状は、呼吸器系が 17 人（気胸が 15 人で最多、続いて喀血または血痰 4 人）、動脈系が 12 人、消化器系が 5 人、皮膚が 2 人、筋骨格系が 1 人、卵巣出血が 1 人、不明が 1 人であった。初発症状が生じた年齢は 14～43 歳（平均値 21.9 歳、中央値は 20 歳）であった。

動脈系合併症は 26 人（63%）に認められた。動脈瘤は 17 人に、解離は 13 人に、破裂は 11 人に認められた。また、頸動脈海綿静脈洞瘻が 5 人に認められた

消化器系合併症は 10 人（24%）に認められた。腸管破裂（穿孔）は 9 人に認められ、その部位は S 状結腸 6 人、小腸 1 人、結腸 1 人、直腸 1 人、食道 1 人だった。

COL3A1 遺伝子変異が検出されたのは 33 家系であった。うち 18 家系が 3 本鎖領域のグリシン残基のアミノ置換を来すミスセンス変異を有し、15 家系がスプライス変異を有した。COL3A1 遺伝子変異が検出されなかったのは 3 家系であった。うち 2 家系では III 型プロコラーゲン産生量が 10%に、1 家系では 50%に減少していた。

以上の一次調査の結果をまとめ、preliminary data として論文発表することができた（古庄知己ら、日本遺伝カウンセリング学会誌 31：157-161, 2010）。また、一部の症例においては臨床症状と遺伝子変異との関係をまとめ、国際誌に報告した（Shimaoka et al., Br J Dermatol 163:704-710, 2010）。その後新たに、スプライス変異 2 症例（20 歳、37 歳）、ミスセンス変異 2 症例（33 歳、42 歳）を見出した。

<新たな遺伝子解析法の検討>

高解像度融解曲線分析法により既知の COL3A1 遺伝子のグリシン変異 3 種類とスプライシング変異 3 種類では同定可能であった。さらに、臨床的

に血管型 EDS を疑われた患者 3 人 (3 家系) に対して、従来の mRNA からの遺伝子変異解析手法では変異を同定できない 3 変異 (2 つの nonsense 変異と 1 つの欠失変異) を同定した。これらの変異は nonsense mediated mRNA decay (NMD) によるものと考えられた。nonsense mediated mRNA decay (NMD) では、COL3A1 変異 RNA はすべての COL3A1 領域でないことから、COL3A1 遺伝子で頻度の高いコード内一塩基多型 (cSNP) パターンを検出できる手法 (small amplicon genotyping; SAG) を開発し、ゲノム DNA と RNA での cSNP の塩基パターンの違いから nonsense mediated mRNA decay (NMD) を来す COL3A1 変異を有するかどうか推定することを可能とした (Banyar et al., *Biochem Biophys Res Commun* 405:368-372, 2011)。

本法で検出された nonsense mediated mRNA decay (NMD) を来す変異を有する 3 患者において、臨床像は様々であった (20 歳で死亡した男性 ~ 60 歳代の無症状の女性まで)。

② 新型 EDS の病態解明のための遺伝子解析、疾患概念の確立、および、実態調査に基づく診療指針の構築

< 遺伝子単離・病態解明 >

遺伝子解析：血族婚家系 2 家系を用いたホモ接合性マッピングにより常染色体領域に 8.1 Mb の責任領域を 1 カ所同定した (Lod score 2.885)。責任領域内と近傍の 7 つのマイクロサテライトマーカー解析を行い、責任領域を 6.3 Mb にまで狭小化した。候補領域内の 109 遺伝子の中から機能的に関連性の疑われる 7 つの遺伝子を選択し変異解析を行った。この結果、遺伝子 CHST14 においてホモ接合性変異あるいは複合ヘテロ接合性変異を 6 家系の症例全例で認め、CHST14 が本疾患の責任遺伝子で常染色体劣性遺伝性疾患であるとの結論に至った (Miyake et al., *Hum Mutat* 31: 966-974, 2010)。

糖鎖解析：CHST14 はデルマタン 4-O 硫酸転移酵素 (D4ST1) をコードする。D4ST1 は、プロテオグリカン (PG) の側鎖であるグリコサミノグリカン (GAG) を構成するデルマタン硫酸 (DS) の N アセチルガラクトサミン残基の 4 位に硫酸基を付加する酵素である。患者皮膚由来線維芽細胞において D4ST1 酵素活性が顕著に低下していることが明らかになった。次に、DS を含有する代表的

な PG であり、コラーゲン細線維を密に束ねる (assembly) のに重要な役割を果たすデコリン (DCN) に着目した。DCN の GAG は通常コンドロイチン硫酸 (CS) とデルマタン硫酸との複合体であるが、患者皮膚由来線維芽細胞においては DS がなくなり、全て CS になっていた。さらに、患者皮膚の電子顕微鏡像において、コラーゲン細線維が正常人のように密に束ねられず、ばらけて存在することがわかった。以上から、少なくとも本症の進行性結合組織脆弱性の発症機構として「D4ST1 欠損 → デコリンに付加するグリコサミノグリカンの組成変化 (デルマタン硫酸の消失) → デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全」という病態を提唱した (Miyake et al., *Hum Mutat* 31: 966-974, 2010)。

< 疾患概念の構築 >

本研究班の報告にわずかに先行する形で、CHST14 の変異に基づく D4ST1 の欠損が、内転母指および内反足を特徴とする新しい多発関節拘縮症 “adducted thumb-clubfoot syndrome (ATCS)” を引き起こすことが報告された (Diünder et al., *Am J Hum Genet* 85: 873-882, 2009)。また、本研究班の報告にわずかに遅れる形で、D4ST1 の欠損が、EDSVIB に分類されていた 2 家系 3 症例の原因であると報告され、Musculocontractural EDS (MCEDS) との名称が提案された (Malfait et al., *Hum Mutat* 31: 1233-1239, 2010)。

EDSKT、ATCS、MCEDS が臨床的には異なる allelic diseases なのか、同一疾患の家族間または年齢による variability といえるのかを検討するため、これまで EDSKT、ATCS、MCEDS として報告された 20 症例と新たに見出した 2 症例の詳細な臨床経過および身体所見に関する包括的レビューを行った。

顔貌上の特徴：ATCS、EDSKT、MCEDS とともに、出生時 ~ 乳児早期、大きい大泉門、眼間開離、小さく、垂れ下がった (斜下) 眼瞼裂、青色強膜、短い鼻、低形成の鼻柱、低位かつ後傾した耳介、高口蓋、長い人柱、薄い上口唇、小さい口、小さく後退した下顎が認められた。学童期以降、下顎が突出した細長い顔になり、左右非対称さも伴っていた。

骨格系の特徴：ATCS、EDSKT、MCEDS とともに、先天性多発関節拘縮、とりわけ、母指の内転およ

び屈曲拘縮、内反足が特徴的であった。手指は、「先細り」「細長い」「筒状」などと表現される独特な形態をしていた。小児期、側彎、後側彎といった脊椎異常、外反扁平足などの足部変形が生じ、進行した。マルファン症候群様体型、関節脱臼の反復、胸郭変形（平坦、漏斗胸、鳩胸）も認められた。

皮膚の特徴：EDSKT、MCEDSにおいて、皮膚過伸展性→弛緩、内出血しやすい、脆弱性（容易に離開し、萎縮性瘢痕を形成）、末端早老症ともいえる手掌の深い皺、圧迫への過敏性（上腕での血圧測定が疼痛のためできない）、皮下感染（膿瘍）の反復と瘻孔形成といった皮膚症状を呈していた。

心臓血管症状：EDSKT の 7 症例が、巨大皮下血腫を経験していた。ATCS の 2 症例、EDSKT の 2 症例が先天性心疾患を有していた。

呼吸器症状：EDSKT の成人症例が、（血）気胸を発症した。

消化器症状：EDSKT、MCEDSにおいて便秘、腹痛を認めた。ATCS では共通腸管膜、胃結腸ひだの欠損が見られ、EDSKT では急性胃潰瘍を、MCEDS では軸捻転を呈する症例があった。

泌尿生殖器症状：ATCS、EDSKT、MCEDS の一部症例において、腎・膀胱結石が認められた。ATCS、MCEDS の一部において、水腎症が認められた。EDSKT では、拡張し、収縮しない膀胱を呈し、尿路感染症を反復した。多くの男性症例（ATCS、EDSKT）において、停留精巣が認められた。成人例では、男性の性腺機能低下、女性の乳房発育不全が認められた。

眼症状：ATC、EDSKTにおいて斜視が、EDSKT、MCEDS おいて屈折異常が認められた。ATCS、EDSKT、MCEDSにおいて緑内障・眼圧上昇が認められた。EDSKT、MCEDSにおいて小角膜、小眼球症が認められ、EDSKT、MCEDSにおいて網膜剥離が認められた。

耳症状：EDSKT、MCEDSにおいて聴覚低下が認められた。

成長：D4ST1 欠損症全般において、軽度の子宮内成長遅延、および、出生後にはやせ型で相対的頭圍拡大を伴う軽度の成長遅延を呈した。

発達・脳神経症状：ATCS、EDSKT の 7 症例、MCEDS において粗大運動発達遅延が認められた。独歩ができた症例では、開始年齢の中央値は 2 歳 1 か月であった。ATCS、EDSKT において、脳室拡大または左右差が認められた。

③その他の病型の収集

後側彎型を見出すことはできなかった。

多発関節弛緩型を、2 家系 4 症例見出すことができた。これは本邦 1、2 家系目にあたる。

その他、血管型類似の臨床症状を呈するが、Ⅲ型コラーゲン生化学分析で異常を認めない 2 症例、関節症状の強い古典型類似の 2 症例、皮膚弛緩症様症例、外胚葉形成異常を伴う症例が見出された。

D. 考察

①血管型 EDS の遺伝子解析および実態調査に基づく診療指針の構築

<実態調査>

本研究班で実施した一次調査においては、診断されていない症例も少なくないと推定され、症例収集上のバイアスがある可能性はある。しかしながら、現時点での本邦における血管型 EDS 患者の概要を初めて示すものである。

合併症の頻度は、動脈系 63%、呼吸器系 51%、筋骨格系 29%、腸管 24%、中枢神経系 7%であった。従来の報告に比べて、呼吸器系（気胸、血気胸、喀血または血痰、肺出血）の頻度が高かったといえる。また初発症状のなかでも最多であった（45%）。これらの結果は、肺病変の根本は特発性の肺組織裂傷に基づく血腫や線維性結節の形成であるとした最近の報告（*Kawabata et al., Histopathology 56: 944-950, 2010*）と合致していた。

36 家系中 33 家系において *COL3A1* 遺伝子変異が検出され、ミスセンス変異 18 家系（55%）、スプライス変異 15 家系（45%）であった。従来の報告に比べてスプライス変異の比率が高い傾向にあった。日本人患者ではスプライス変異が多い可能性、または、患者収集上のバイアスである可能性が考えられた。タンパク量の減少が見られるものの遺伝子変異を同定できない症例においては、プ

ロモーター領域の変異である可能性、他の遺伝子変異に基づき二次的にⅢ型コラーゲンの産生が低下している可能性が考えられる。さらに、遺伝子解析が mRNA を用いて行われているものであるため、nonsense-mediated decay を来す変異（ナンセンス変異、out-of-frame となるスプライス変異や欠失など）を見逃している可能性がある。

<新たな遺伝子解析法の検討>

高解像度融解曲線分析 (hrMCA) 法を基盤とした COL3A1 遺伝子変異スクリーニング法は、血管型 EDS の遺伝子診断において、末梢血由来 DNA を用いるという点で非侵襲的であるのみならず、培養皮膚線維芽細胞由来 mRNA では検出しえない nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す変異をも同定できる有望な解析法と考えられた。他のコラーゲンに変異を来す遺伝性疾患ではおおよそ 5-10%にナンセンス変異が報告されている。COL3A1 遺伝子において、nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来すナンセンス変異の報告は我々の報告が初めてであり、Total RNA からの COL3A1 遺伝子解析により変異を同定できず、臨床的に血管型 EDS を疑う場合には、ゲノム DNA からの解析の検討が必要と考えられる。今回開発した頻度の高い SNP を検出する SAG 法と hrMCA の組み合わせにより、効率よく COL3A1 遺伝子変異スクリーニングを可能とした (Banyar et al., *Biochem Biophys Res Commun* 405:368-372, 2011)。

nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す COL3A1 変異を来す 3 家系の臨床像を解析したところ、患者の重症度は様々であり、発症者はすべて男性であり、重症度は COL3A1 タンパク量と相関する可能性があること、家系内での重症度も様々で変異を有するが 60 歳を超える未発症者(すべて女性)もいることが判明した。COL3A1 遺伝子の nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す変異では、血管型 EDS 発症において新たな因子の存在が推定された。nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す COL3A1 遺伝子変異では、多くの血管型 EDS 患者でこれまで想定されている優性阻害効果とは異なるため、臨床経過ならびに治療方策も異なると予測され、今後の臨床経過も含め症例を集積しさらなる検討を行う必要がある (Banyar et al., *Biochem Biophys Res Commun* 405:368-372, 2011)。

②新型 EDS の病態解明のための遺伝子解析、疾患概念の確立、および、実態調査に基づく診療指針の構築

ATCS、EDSKT、MCEDS は、それぞれ独立して発見された D4ST1 欠損症である。比較的重症例が多く含まれ、また観察時期が出生時から幼少期に集中していた ATCS は、arthrogryposis syndrome すなわち多発関節拘縮症のカテゴリーとしてとらえられていた。他方、MCEDS は思春期以降の臨床像から EDS のカテゴリーとしてとらえられていた。研究代表者らの見出した EDSKT は年齢の幅が広く (2 歳~32 歳)、かつ詳細な情報を入手できたことから、出生時、小児期から成人期に至る臨床像の変化を克明に示しており、D4ST1 欠損に基づくこれらの症例が、臨床的にも同一疾患とすることを支持している。

皮膚・関節の過伸展性、各種組織の脆弱性という EDS の中核症状を持つことから、arthrogryposis syndrome というカテゴリーより、EDS とのカテゴリーの方が妥当と考えられる。基礎研究のデータが示唆する病態「D4ST-1 欠損→デコリンに付加するグリコサミノグリカンの組成変化 (デルマタン硫酸の消失) →デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全」からは、コラーゲンの生合成異常に基づく疾患と位置づけられ、こうした病因論的観点からも EDS との分類が妥当と考えられる。

本症の進行性結合組織脆弱性に関する症状 (皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫など) は、「デルマタン硫酸欠乏による、デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全」により説明可能であるが、顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮、先天性心疾患、脳神経異常など発生異常と位置づけられる症状もある。このことは、D4ST1 欠損に基づくデルマタン硫酸の欠乏状態が、結合組織の維持のみならず発生においても影響を及ぼしている可能性を示唆している。

ATCS、EDSKT、MCEDS を含めた D4ST1 欠損症は、デルマタン硫酸生合成経路において唯一同定されている欠損症であり、デルマタン硫酸がヒト発生および細胞外マトリックス維持にどのような役割を果たすのかを初めて示すモデル疾患であるとして脚光を浴びている (Zhang et al., *Prog*

③その他の病型の収集

本邦 1、2 家系目の多発関節弛緩型症例、また、既存の大分類にはあてはまらない症例を見出した。

多発関節弛緩型家系は、古典型と類似した皮膚脆弱性、関節過伸展性および反復性脱臼に加えて、罹患者（発端者、長男、次男）すべてに両側先天性股関節脱臼および顔貌上の特徴が認められたことが、臨床診断の決め手となった。I-III型コラーゲン生化学分析は、通常III型コラーゲン異常症である血管型 EDS の診断に用いられ、この場合の I 型コラーゲンはコントロールとして利用されている。本分析は、本病型における I 型コラーゲンのスクリーニングとしても有用であることが示された。

血管型類似の 2 症例は、III型コラーゲンの質的異常による非典型的な血管型 EDS である可能性、別な分子機序を持つ新規疾患である可能性がある。今後、III型コラーゲン mRNA およびゲノム DNA を用いた遺伝子解析を行う計画である。

皮膚弛緩症様症例は、早期発症の重症例であり、糖鎖異常症なども視野に入れて解析を行う計画である。

外胚葉形成異常を伴う症例は、既知の大病型、その他の病型に該当しない特徴を有している。ゲノムコピー数異常の可能性もあり、アレイ CGH 解析によるスクリーニングを考慮している。

E. 結論

①血管型 EDS の遺伝子解析および実態調査に基づく診療指針の構築

現時点での本邦における血管型 EDS 患者の概要を把握した。本邦初、世界でも大規模な部類に入る血管型 EDS 確定診断例の臨床調査である。この結果は、新たに診断された患者、at risk の家族に対する遺伝カウンセリングにおいて、従来よりも詳細かつ確かな情報提供につながられる点で有用と考えられる。今後、担当医と協力して本症患者の詳細かつ有用なデータベースを構築し、診療指針の確立を目指したい。

末梢血由来によるゲノム DNA を用いる COL3A1 遺伝子変異スクリーニングを、高解像度融解曲線分析 (hrMCA) 法を基盤とした手法で開発した。本法は、RNA で同定できない nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来すナンセンス変異、欠失変異も同定可能とした。nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す COL3A1 遺伝子変異では、従来のグリシン変異、スプライシング変異とは異なる臨床像を呈する可能性があり、今後の症例集積が重要である。

②新型 EDS の病態解明のための遺伝子解析、疾患概念の確立、および、実態調査に基づく診療指針の構築

独立に見えられた ATCS、EDSKT、MCEDS は、D4ST1 欠損に基づく臨床的に同一の疾患であり、進行性結合組織脆弱性（皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫など）および発生異常（顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など）に特徴付けられる EDS の新病型である。進行性結合組織脆弱性における病態は、「D4ST-1 欠損→デコリンに付加するグリコサミノグリカンの組成変化（デルマタン硫酸の消失）→デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全」と考えられる。

③その他の病型の収集

皮膚・関節の過伸展性、組織脆弱性といった EDS の主要徴候を持つが、既知の大病型その他の病型には該当しない症例が少なくないことが明らかになってきた。現状で、EDS 班としてスクリーニングが可能なのは、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、および新型 (D4ST1 欠損症) である。今後、こうした症例の蓄積を通じて、新規病型の発見、原因遺伝子の探索を行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. 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 Part A*. 2010 June; 152A(6): 1333-1346.
- Miyake N, Kosho T(equal contribution), Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saitsu H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat*. 2010 Aug;31(8):966-974.
- 古庄知己, 渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 籠持淳. 難治性疾患克服研究事業による血管型エーラスダンロス症候群の実態調査. 日本遺伝カウンセリング学会誌 第 31 巻 3 号 : 157-161, 2010. 12 月
- Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Isei T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A. Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):704-10.
- Goto Y, Uhara H, Murata H, Koga H, Kosho T, Yamazaki M, Takata M, Okuyama R. Leg ulcers associated with positive lupus anticoagulant in two cases of Klinefelter's syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2011 Jan;91(1):90-1.
- Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 2011 Feb;56(2):110-24.
- Narumi Y, Kosho T, Tsuruta G, Shiohara M, Shimazaki E, Mori T, Shimizu A, Igawa Y, Nishizawa S, Takagi K, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y. Genital abnormalities in Pallister-Hall syndrome: Report of two patients and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2010 Dec;152A(12):3143-7.
- Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, Kosho T, Fukushima Y. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. *Clin Ther*. 2010 Nov;32(12):2048-52.
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y,

- Hirahara F, Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet.* 2011 Feb;56(2):156-60.
- Okita H, Ikeda Y, Mitsushashi Y, Namikawa H, Kitamura Y, Hamasaki Y, Yamazaki S, Hatamochi A: A novel point mutation at donor splice-site in Intron 42 of type III collagen gene resulting in the inclusion of 30 nucleotides into the mature mRNA in a case of vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arch Dermatol Res* 302: 395-399, 2010
- Sadakata R, Hatamochi A, Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M, Ohtake A, Hagiwara K, Kanazawa M: Ehlers-Danlos Syndrome Type IV, Vascular Type, Which Demonstrated a Novel Point Mutation in the COL3A1 Gene. *Intern Med* 49: 1797-800, 2010
- Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsushashi Y, Isei T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A: Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 163:704-710, 2010
- Kawabata Y, Watanabe A, Yamaguchi S, Aoshima M, Shiraki A, Hatamochi A, Kawamura T, Uchiyama T, Watanabe A, Fukuda Y: Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome: spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules. *Histopathology* 56:944-950, 2010
- Omori H, Hatamochi A, Koike M, Sato Y, Kosho T, Kitakado Y, Oe T, Mukai T, Takubo K: Sigmoid colon perforation induced by the vascular type of Ehlers-Danlos Syndrome: Report of a Case. *Surgery Today* 2010 (in press)
- Kimura K, Sakai-Kimura M, Takahashi R, Watanabe A, Mukai M, Noma S, Fukuda K: Too friable to treat? *Lancet* 375:1578, 2010
- Banyar Than Naing, Watanabe A, Shimada T: A novel mutation screening system for Ehlers-Danlos Syndrome, vascular type by high-resolution melting curve analysis in combination with small amplicon genotyping using genomic DNA. *Biochem Biophys Res Commun* 405:368-372, 2011
- Shiihara T, Maruyama K-i, Yamada Y, Nishimura A, Matsumoto N, Kato M, Sakazume S. A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings of pachygyria, subcortical band heterotopia and periventricular heterotopias. *Brain Dev* 32(6), 502-505, 2010.
- Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, Mizuguchi T, Osaka H, Miyata R, Furukawa T, Haginoya K, Hoshino H, Goto T, Hachiya Y, Yamagata T, Saitoh S, Nagai T, Nishiyama K, Nishimura A, Miyake N, Komada M, Hayashi K, Hirai S, Ogata K, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Dominant negative mutations in α -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 86(6):881-889, 2010.
- Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Kondo N, Wada T, Hoshino H, Kubota M, Arai H, Tagawa T,

- Kimura S, Sudo A, Miyama S, Takami Y, Watanabe T, Nishimura A, Nishiyama K, Miyake N, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N. *STXBP1* mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 51(12): 2397-2405, 2010
- Sakai H[#], *Yoshida K[#] ([#]denotes equal contribution), Shimizu Y, Morita H, Ikeda S-i, Matsumoto N. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 93 patients with spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) from Nagano, Japan. *Neurogenet* 11(4): 409-415, 2010
- Osaka H, Yamamoto R, Hamanoue H, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease. *Ann Neurol* 68(2): 250-254, 2010
- Nishimura A, Hiraki Y, Shimoda H, Tadaki H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. *De novo* deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. *Am J Med Genet* 152A:1322-1325, 2010
- Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Michiko, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi M, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human *YWHAG* in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 48(4): 233-243, 2010.
- Doi H, Koyano S, Miyatake S, Matsumoto N, Kameda T, Tomita A, Miyaji Y, Suzuki Y, Sawaishi Y, Kuroiwa Y. Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: Clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci* 290 (1-2): 172-176, 2010.
- Kimura S, Saitsu H, Blanka A, Schaumann BA, Shiota K, Matsumoto N, and Ishibashi M. Rudimentary Claws and Pigmented Nail-like Structures on the Distal Tips of the Digits of *Wnt7a* Mutant Mice: *Wnt7a* Suppresses Nail-like Structure Development in Mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(6):487-496, 2010.
- Kanazawa K, Kumada S, Mitsuhiro K, Saitsu H, Kurihara E, Matsumoto N. Choreo-ballistic movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1 gene. *Mov Disord* 25(13):2265-2267, 2010.
- Ng S, Bigham A, Buckingham K, Hannibal M, McMillin M, Gildersleeve H, Beck A, Tabor H, Cooper G, Mefford H, Lee C, Turner E, Smith J, Rieder M, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson D, Bamshad M, Shendure J. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 42(9): 790-793, 2010.
- Yamada-Okabe T, Imamura K, Kawaguchi N, Sakai H, Yamashita M, Matsumoto N. Functional characterization of the zebrafish *WHSC1*-related gene, a homologue of human *NSD2*. *Biochem Biophys Res Commun* 402(2): 335-339, 2010.
- Okada I[#], Hamanoue H[#], ([#] denotes equal contribution) Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O,

- Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Kiyomi Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K-i, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, *Matsumoto N, *Saitu H. *SMOBI* is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 30-41, 2011.
- Tohyama J, Kato M, N, Kawasaki S, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous *ZIC1* and *ZIC4* deletion: Report of a new patient. *Am J Med Genet* 155(1): 130-131, 2011.
- Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nishimura G, *Ikegawa S. *CANTI* is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet* 48(1): 32-37, 2011.
- Saitu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama N, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of a *STXBPI* mutation in Ohtahara syndrome. *Clin Genet* (in press).
- Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nishimura A, Matsumoto N, Baskin B, Ray PN. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. *Clin Genet* (in press).
- 古庄知己. 奇形・染色体異常の遺伝カウンセリング. 小児科診療 2010 年増刊号 小児の治療指針. 906-909, 2010 (4 月 30 日).
- 古庄知己. 先天異常児の発達支援. 特集「周産期医療がめざすディベロプメンタルケア—胎児期からはじめる発達支援」周産期医学 第 40 巻第 5 号 : 615-618, 2010 (5 月 10 日)
- 古庄知己. 遺伝子診療部の活動と最近のトピック 「信大病院の窓」松本市医師会会報 第 509 号 8-12, 2010 (10 月号)
- 古庄知己. 脱臼, 皮膚裂傷を繰り返す 30 歳女性. 視診・触診でわかる内科疾患の診かた—診断力がアップする厳選症例 100 問 金原出版 69-70, 2010 (12 月 20 日)
- 古庄知己. 保因者診断とその進め方. 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカルドゥー (in press)
- 古庄知己. 検査実施の妥当性 (カンファレンスと倫理委員会). 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカルドゥー (in press)
- 古庄知己. 健康管理 (遺伝カウンセリングから地域の医療や福祉へ). 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカルドゥー (in press)
- 古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群の臨床・疫学. 特集「Weak connective tissue disease の肺病変」日本胸部臨床 (in press)
- 古庄知己. 18 トリソミー症候群. 今日の小児治療指針 15 版 (in press)
- 古庄知己. 18 トリソミーの自然歴およびマネジメントの確立をめざして. 日本小児科学会

古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群. 今日の小児治療指針 15 版 (in press)

古庄知己. 遺伝カウンセリング. 周産期医学必修知識第 7 版 2011 (in press)

簀持 淳: 【遺伝子がかかわる皮膚疾患入門, 責任遺伝子をはっきりした疾患】 Ehlers-Danlos 症候群と遺伝子変異 *Derma*.163: 67-76, 2010

2. 学会発表

古庄知己 1), 三宅紀子 2), 大橋博文 3), 西村玄 4), 福嶋義光 1), 松本直通 2). 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2) 横浜大学院医学研究科環境分子医科学, 3) 埼玉県立小児医療センター遺伝科, 4) 都立清瀬小児病院放射線科. 顔貌上の特徴, 先天性多発関節拘縮, 進行性の皮膚・関節弛緩および全身脆弱性を呈する新型エーラスダンロス症候群. 第 33 回日本小児遺伝学会学術集会 (平成 22 年 4 月 22 日 於 いわて県情報交流センター「アイーナ」, 盛岡) (一般演題)

古庄知己 1), 簀持淳 2), 渡邊淳 3), 森崎裕子 4), 福嶋義光 1). 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2) 獨協医科大学皮膚科, 3) 日本医科大学遺伝子診療科, 4) 国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部. 難治性疾患克服研究事業による血管型エーラスダンロス症候群の実態調査. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学会 (平成 22 年 5 月 28-30 日 於 東京女子医科大学, 東京) (一般演題)

古庄知己 1,2), 三宅紀子 3), 水本秀二 4), 簀持淳 5), 古市達也 6), 高橋淳 7), 加藤博之 7), 河村理恵 2), 涌井敬子 2), 才津浩智 3), 大橋博文 8), 西村玄 9), 福嶋義光 1, 2), 池川志郎 6), 山田修平 4), 菅原一幸 4), 松本直通 3). 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2) 信州大学医学部遺伝医学予防医学講座, 3) 横浜市立大学医学部遺伝学, 4) 北海道大学大学院先端生命科学研究院・生命科学院・生命情報分子科学コース・細胞膜分子科学分野プロテオグリカンシグナリング医療応用研究室, 5) 獨協医科大学皮膚科, 6) 理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・骨関節疾患研究チーム, 7) 信州大学運動機能学講座, 8) 埼玉県立小児医療センター遺伝科, 9) 東京都立小児総合医療センター放射線科.

Dermatan-4-sulfotransferase 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群. 第 55 回日本人類遺伝学会 (平成 22 年 10 月 27 日-30 日 於 大宮ソニックシティ, さいたま) (一般演題)

古庄知己. 酵素補充療法が可能となった先天代謝異常症に対する遺伝医療. 第 9 回 NNC・第 6 回長野県酵素補充療法研究会 (平成 22 年 5 月 1 日, 信州大学医学部附属病院, 松本) (招待講演)

古庄知己. 日本におけるエーラスダンロス症候群の研究について. JEFA 第 4 回会合 (平成 22 年 5 月 23 日 於 日本医科大学, 東京) (招待講演)

古庄知己. 難聴の遺伝カウンセリングーその実際ー. 第 2 回難聴遺伝子の研究会 (平成 21 年 7 月 3 日 於 虎ノ門病院, 東京) (招待講演)

古庄知己. 18トリソミー児へのよりよい医療の確立をめざして. 18トリソミーの会主催 公開シンポジウム (平成 22 年 9 月 11 日 於 タワー船堀, 東京) (招待講演)

古庄知己. 先天性疾患をめぐる生命倫理～18トリソミーの調査から見えてくるもの～ 第187回大阪小児科学会・シンポジウム「小児疾患における臨床遺伝学の進歩」 (平成 22 年 9 月 26 日 於 大阪医科大学 臨床第1講堂, 大阪) (大阪小児科学会誌 第27巻 第3号, 座長: 篠原徹近畿大学医学部小児科学教授, 金子一成関西医科大学小児科教授) (招待講演)

古庄知己. 染色体異常症. 第55回日本人類遺伝学会 Education Program「疾患2: 難治性疾患のマネジメントと新規治療法の展望」 (平成 22 年 10 月 27～30 日 於 大宮ソニックシティ, さいたま) (招待講演)

古庄知己. 遺伝カウンセリングロールプレイ実習. 第55回日本人類遺伝学会 公開講座「卒前医学教育における遺伝医学系統講義・モデル授業」(平成 22 年 10 月 27～30 日 於 大宮ソニックシティ, さいたま) (招待講演)

古庄知己. 信州大学医学部附属病院における神経線維腫症1型の診療. 第2回日本レックリングハウゼン病学会学術集会 ワークショップ「遺伝カウンセリング」(平成 22 年 11 月 14 日 於 慶應義塾大学三田キャンパス, 東京) (招待講演)

水内麻子, 古庄知己. 信大病院における周産期遺伝医療と認定遺伝カウンセラーの役割. 第16回信州遺伝子診療研究会 (平成 23 年 1 月 28 日 於 旭町合同庁舎信大病院会議室,

松本) (招待講演)

Shimaoka Y, Omori H, Koike M, Sato Y, Kosho, Takubo K, Hatamochi A: Sigmoid colon perforation induced by the vascular type of Ehlers-Danlos Syndrome: report of a case. 9th Congress of the German-Japanese Society of Dermatology. June 15-17,2010, Weimar, Germany (一般演題)

Koyano S, Hatamochi A, Yoshino M, Hashimoto T, Byers PH: A Japanese patient with Arthrochalasia-type Ehlers-Danlos syndrome. 9th Congress of the German-Japanese Society of Dermatology. June 15-17,2010, Weimar, Germany (一般演題)

Hatamochi A: Clinical and genetic features of Japanese patients with the vascular-type of Ehlers-Danlos syndrome. 9th Congress of the German-Japanese Society of Dermatology. June 15-17,2010, Weimar, Germany (一般演題)

嶋岡弥生、簗持 淳、菅野美紀、濱崎洋一郎、山崎雙次、船越美由紀、橋本 隆、芳野 信、Peter H.Byers: 多発関節弛緩型 Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) の1例 第109回日本皮膚科学会総会 2010年4月16日 大阪 (一般演題)

牧野公治、尹 浩信、緒方健一、簗持 淳: 血管型 エーラスダンロス症候群の1例 第109回日本皮膚科学会総会 2010年4月16日 大阪 (一般演題)

渡辺 淳, 古庄知己, 鈴木由美, 日本エーラスダンロス症候群協会 (友の会). 日本におけるエーラス・ダンロス症候群の現状と課題患者会と協働で行ったアンケート調査を踏まえ

て。第 34 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（平成 22 年 5 月，於東京）（一般演題）

バンヤナー タン ナイン，渡邊 淳，島田 隆. 高解像度融解曲線分析法を用いた血管型 Ehlers-Danlos 症候群(vEDS, EDS type IV)の新規遺伝子変異スクリーニングシステムの開発. 第 42 回日本結合組織学会学術大会（平成 22 年 8 月，於秋田）（一般演題）

吉橋博史，濱崎祐子，Banyar Than Naing，島田 隆，渡邊 淳. 腎移植を契機に診断された血管型エーラスダロス症候群の 1 例. 日本人類遺伝学会 第 55 回大会（平成 22 年 10 月，於さいたま）（一般演題）

Banyar Than Naing，渡邊 淳，森崎裕子，菅野美紀，船越美由紀，旗持 淳，島田 隆. *COL3A1* 遺伝子にナンセンス変異を同定した血管型 Ehlers-Danlos 症候群 2 症例. 日本人類遺伝学会 第 55 回大会（平成 22 年 10 月，於さいたま）（一般演題）

Banyar Than Naing，WATANABE A，HATAMOUCHI A，MORISAKI M，SHIMADA T. Nonsense mutations of *COL3A1* gene causing nonsense-mediated mRNA decay in two Japanese patients with Vascular type of Ehlers-Danlos Syndrome. 60th Annual meeting of American Society of Human Genetics ASHG(Nov, 2010, ワシントン DC)（一般演題）

WATANABE A，Banyar Than Naing，SHIMADA T. a novel mutation screening system FOR vascular type Ehlers-Danlos syndrome (vEDS, EDS type IV) using high resolution melting curve analysis (hrMCA). 9th Asia Pacific Conference on Human Genetics(Nov –Dec 2010, HongKong)（一般演

題）

第 9 回東北出生前医学研究会(1 月 30 日於仙台)・松本直通「疾患遺伝子研究の新潮流」(特別講演)

An International Workshop on Translational Science: Clinical Use, Efficacy and Translation of Basic Discoveries (Feb 1 at Yokohama). Naomichi Matsumoto “Whole Genome Approach to the Epilepsy-Related Gene” (invited lecture)

第 19 回群馬遺伝子診療研究会（2 月 23 日於群馬大学、前橋）・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の最近の話題」(特別講演)

平成 21 年度厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業研究成果発表会（3 月 12 日於学術情報センター、東京）松本直通・年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明

第 113 回日本小児科学会学術集会(4 月 23 日於岩手県民情報交流センター、盛岡)・シンポジウム「先天性疾患における最近の進歩：病態解明から遺伝子診断へ」・松本直通「染色体異常からの疾患遺伝子探索」(シンポジスト)

European Human Genetic Conference 2010・Naomichi Matsumoto, Akira Nishimura, Yoko Hiraki. De novo deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. (Poster presentation) (June 12-15, 2010 at Gothenburg, Sweden)

久留米大学 Pediatric Ground Rounds・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の新知見」(招待講演) (久留米大学医学部、7 月 16 日)