

No.45

視聴覚症状

• 眼症状

- ATCS/EDSKT
- 斜視
- EDSKT/MCEDs
- 屈折異常
- 小角膜、小眼球
- ATCS/EDSKT/
- MCEDs
- 緑内障、眼圧上昇
- EDSKT/MCEDs
- 網膜剥離

• 耳症状

- EDSKT/MCEDs
- 聴覚低下（高音域）

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄・信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.46

成長・発達

• 成長

- ATCS/EDSKT/MCEDs
- 出生時
 - 軽度の子宮内発育遅延
 - 平均身長 :-0.5SD
 - 平均体重 :-0.6SD
 - 平均頭囲 :-0.2SD
- 出生後
 - やせ型、相対的大頭を伴う
 - 軽度成長遅延
 - 平均身長 :-0.9SD
 - 平均体重 :-1.5SD
 - 平均頭囲 :-0.2SD

• 発達

- ATCS/EDSKT/MCEDs
- 粗大運動発達遅延
 - 独歩開始年齢
 - 中央値 2 歳 1 か月 (1 歳 5 か月 - 4 歳)
- ATCS/EDSKT
- 軽度の精神遅滞 (大多数正常)
- ATCS/EDSKT

- 脳室拡大 / 左右差
- ATCS
- 透明中隔欠損
- EDSKT
- 脊髄係留

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄・信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.47

EDS のマネジメント

• 包括的な支援が必要

- 健康管理
- 家族計画
- 心理的支援
- 社会的支援

No.48

EDS の健康管理 ～皮膚をいたわる～

- Classical type / Kosho Type
- 伸びやすく、容易に裂ける、内出血しやすい
- 予防
 - 転倒に注意、不安定な靴は避ける
 - 子どもでは、打撲しやすい場所（額、肘、膝）を保護
- 治療：縫合
 - かかりつけの外科医を確保
 - 丁寧に縫合する

No.49

EDS の健康管理 ～関節をいたわる～

- Classical type / Kosho Type > Vascular type
- 過可動性、不安定、弛緩あり容易に脱臼（肩、膝、指、股、橈骨、鎖骨）

- 予防：
 - － 転倒に注意、安定した靴をはく
 - － 接触の多いスポーツは避ける
- 治療：整復
 - － かかりつけ外科医を確保
- その他：先天性内反足、扁平足、外反母趾
- 足に合ったよい靴選び
- 装具も考慮

- 保存的：安静、降圧剤
- カテーテル
- － 外科的手術は細心の注意を払って行う

No.50

EDS の健康管理 ～血管をいたわる～

- Classical type
- 僧帽弁逸脱、大動脈根部拡張
- 超音波検査、CT、MRI で診断
- 対応法：
 - － 僧帽弁逸脱 (+) → 定期的心臓検診、歯科治療時には予防的抗生物質内服。
 - － 大動脈根部拡張 (+) → 定期的心臓検診、予防的降圧剤内服。

No.51

EDS の健康管理 ～血管をいたわる～

- Vascular type
- 動脈破裂
 - － 動脈瘤、動脈解離が先行することがある
 - － 胸腹部 50%、頭頸部 25%、四肢 25%
 - － 自覚症状は「痛み」
- 予防：
 - － vEDS と疑われ（診断され）たら、非侵襲的方法（CT など）で動脈病変のスクリーニング
 - － 動脈瘤、動脈解離が見つければ、降圧剤を用いた血圧コントロール
- 治療：
 - － 「痛み」があったら、無理せず vEDS を理解してくれる病院へ
 - － 非侵襲的方法（CT など）で診断
 - － なるべく非侵襲的方法で治療

No.52

血管病変のスクリーニング

- 造影 CT 検査が、低侵襲（点滴のみ、短時間、予約待ちも少ない）で、情報が正確で多いので最も有用ではないか

(Alkadhi et al. Radiography 24:1239-1255,2004)

No.53

動脈病変の保存的治療

- 降圧剤投与を軸とした保存的治療が勧められる。
- 米国においては、Marfan 症候群と同様の理由で EDS 血管型の患者に β ブロッカーを投与する医師もいる (Personal communication by Byers)
- 弾性動脈において内膜・中膜の厚さが減少することにより、血管壁へのストレスが増大。そのことが動脈解離・破裂の危険性を増大させている可能性。 β 遮断薬単独よりも、血管拡張剤を併用した方がいいかもしれない (Boutouyrie et al. Circulation 109:1530-1535,2004)

No.54

Breakthrough in 2010

- マルファン症候群におけるロサルタンの位置づけとなるか？

No.55

Celiprolol の有用性

Ong et al., Lancet 376: 1476-1484, 2010

- 動脈合併症の予防における β 遮断薬の効果に関する世界初のランダム化比較試験
- 心臓選択的な β 遮断作用および血管拡張をもたらす β 刺激作用を有する celiprolol
- 本症患者 53 例が投与群 (100mg/日から最大 400mg/日まで増量) 25 例と非投与群 28 例に無作為に分けられ、動脈合併症の発症をエンドポイントとして観察
- 投与群の 5 例 (20%)、非投与群 14 例 (50%) がエンドポイントに達し、有用と判断、研究は中止
- celiprolol は動脈合併症の予防効果を有すると結論付けられた

No.56

Interventional approach

- 18F: CCF: coil embolization (ICA dissection, ruptured splenic artery, ruptured cardiac posteromedial papillary muscle to death at 21 POD)
- 40F: CCF: coil embolization (pelvic vein rupture); cervical vertebral AVF: stent (ruptured iliac artery -> stent -> rupture to death)
 - Horowitz et al. AJNR 21:974-976,2000
- 44M: Lt.CA dissecting aneurysm: stent graft (uneventful)
 - Kurata et al. J Neurosurg 99:1077-1081,2003 (北里大学脳外科)
- 26F: hepatic artery aneurysm: stent graft (good at 1.5 year f/u)
 - Casana et al. Int Angiol 23:291-295,2004
- 27F: ruptured Lt.EIA: transcatheter coil embolization (good at 1 year f/u)
 - Sugawara et al. Surg Today 34:94-96,2004 (広島大学外科)
- 16F: CCF: coil embolization (alive at age 24)
- 33F: ruptured splenic vein aneurysm: coil embolization; ruptured inferior epigastric artery: coil embolization (alive at age 55)

- Oderich et al. J Vasc Surg 42:98-106,2005
- 29F: large azygos vein aneurysm: stent-graft shunt (good at 6 months f/u)
 - D' Souza et al. Cardiovascular and Interventional Radiology 29:915-919,2005
- 57M: iliac artery aneurysm: stent graft (good at 1 year f/u)
 - Tonnessen et al. J Vasc Surg 45:177-179, 2007
- 26F: ICA dissecting aneurysm: endovascular carotid stenting (IC/SAH, ruptured intraabdominal aneurysm to death at the operative day)
 - Lim and Duddy. Cardiovascular and Interventional Radiology 31:201-204,2008

No.57

動脈病変の手術治療

- 手術が避けられない場合、vEDS に伴う組織脆弱性の認識を持つこと、できるだけ低侵襲の方法で行うことが勧められる。

Oderich et al. J Vasc Surg 42:98-106,2005

No.58

EDS の健康管理 ～血管をいたわる～

- Kosho Type
- 先天性心疾患のスクリーニング (ASD など)
- 弁異常のスクリーニング
- 巨大皮下血腫の予防対策
 - 転倒など外傷を防ぐ (安定した靴)
 - 強い鈍的外傷の際、圧迫と冷却
 - デスマプレッション点鼻

No.59

EDS の健康管理 ～腸をいたわる～

- Vascular type

- 腸破裂・穿孔は 25% に見られる
 - 多くは S 状結腸
 - 繰り返すことがあるが、時期や場所は予測できない
- 予防：
 - 便秘対策
 - 腸への刺激の強い緩下剤はリスクを増す？
- 治療：
 - 緊急的外科的治療
 - 組織・血管の脆弱性、出血しやすさに十分な注意を払って

- 筋痙攣：小児において、特に夜しばしば見られる。しだいに消失することが多い
 - 筋肉内の結合組織が「粗」であり、収縮がうまくいかないためではないか？
- 関節、四肢の痛み
- 筋緊張低下、運動発達の遅れ
- 立ちくらみ（起立性低血圧）
- 皮膚知覚過敏、痛覚過敏
 - 乾いたタオルでの摩擦、血圧測定など
- 局所麻酔が効きにくい
- 癍痕、骨格変化による外見上の問題が精神的負担になることも心配、痛み、先天性 / 遺伝性疾患との確定、自己肯定感を持ちにくいといったことで、自己達成感を持ちにくいこともあるようだ

No.60

EDS の健康管理 ～腸をいたわる～

- Kosho type
- 便秘になりやすい
- 成人期、腸憩室破裂のリスク
- 予防：
 - 便秘対策
 - 緩下剤の投与
- 治療：
 - 腸憩室破裂の際、緊急的外科的治療
 - 組織・血管の脆弱性、出血しやすさに十分な注意を払って

No.61

EDS の健康管理 ～泌尿器をいたわる～

- Classical type / Kosho Type
- 膀胱憩室、拡張しやすい
- 尿をためすぎないように心がける

No.62

EDS の健康管理 EDS と関連するその他の症状

- 疲れやすい

No.63

遺伝医療の目標

- 遺伝性・先天性疾患を持つ人々が、最新の情報を十分提供された上で、自身の身体的特徴を受け止め、必要な医療的（診断、治療、リハビリテーション）・社会的支援（教育、福祉）を受けけることにより、できる限り健康的に生活すること
- 本人やその家族が、疾患に関する遺伝的リスクを理解し、将来設計や妊娠・出産などの家族計画について自律的な選択ができること

No.64

遺伝カウンセリング

- 位置づけ：
 - 遺伝医療を推進するための基盤となる診療行為
- 担当者：
 - 臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー
- 内容：
 - 遺伝性・先天性疾患に関する適切な情報提供
 - 自律的意思決定のための心理社会的支援

No.65

EDS の医療・遺伝カウンセリング

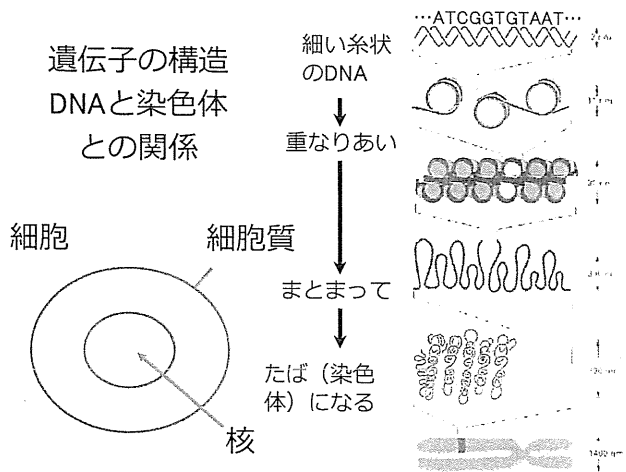
- EDS が疑われる
 - EDS との診断、病型確定は医療的には必須
 - 臨床診断、遺伝学的検査の位置づけ
- 確定診断の意義・留意点
 - 本人にとって
 - 今後の見通し（自然歴）
 - 健康管理上（対応法の整理、救急体制の整備、将来の治療へむけて）
 - 遺伝性・先天性疾患の告知・受容
 - 家族にとって
 - 遺伝形式がわかる
 - At risk にある方への発症前からの関わり（健診、スクリーニング検査、遺伝学的検査による確定）
 - 妊娠・出産を考える際には重要な情報となる（母体、胎児へのリスク）

No.66

EDS の遺伝形式

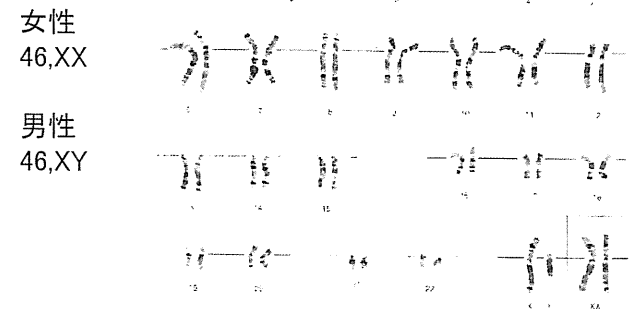
病型	遺伝形式
• Classical type	常染色体優性
• Hypermobility type	常染色体優性
• Vascular type	常染色体優性
• Kyphoscoliosis type	常染色体劣性
• Arthrochalasia type	常染色体優性
• Dermatosparaxis type	常染色体劣性
• Kosho Type	常染色体劣性

No.67

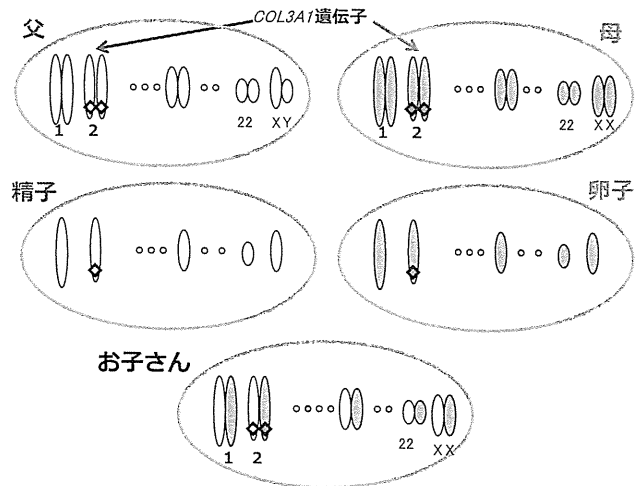


No.68

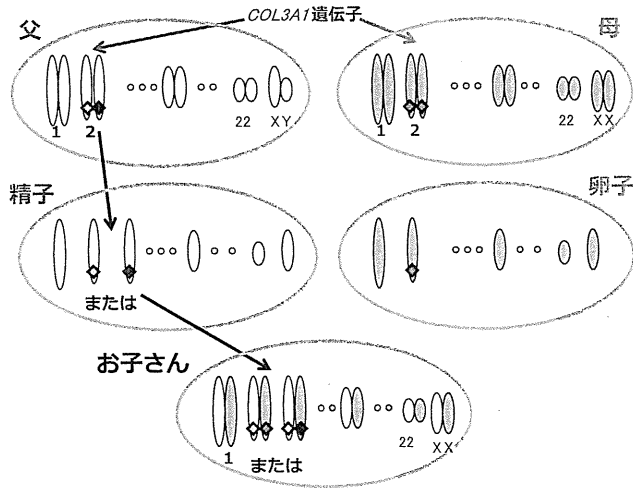
ヒトの染色体



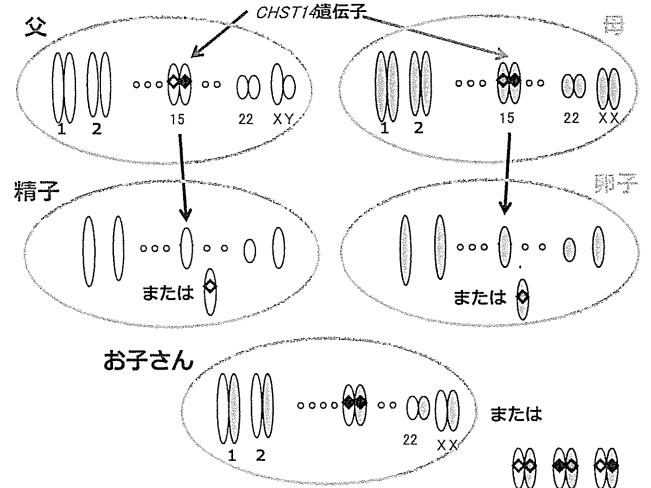
No.69



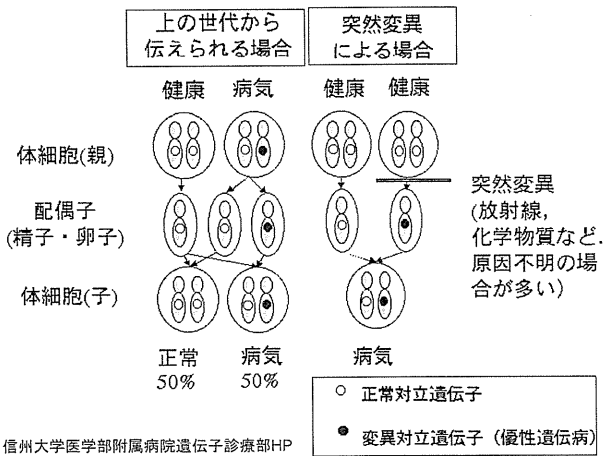
No.70



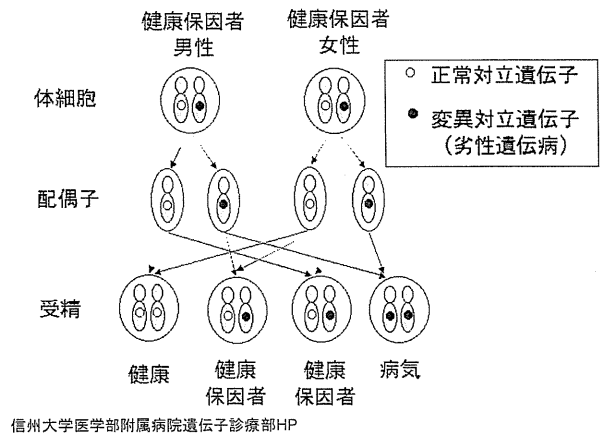
No.73



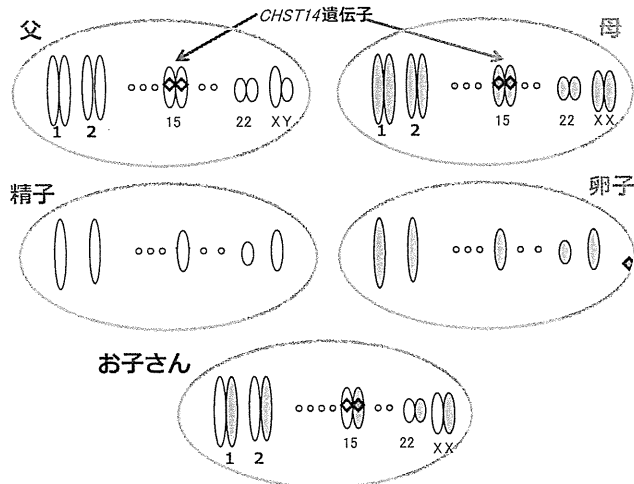
No.71



No.74



No.72



No.75

EDS の健康管理・遺伝カウンセリング ～妊娠・出産について～

• Classical type

- ご本人の健康状態への影響
 - 関節への負担、腹壁への負担（ヘルニア）、静脈瘤の発生、頸管無力
 - 症（流早産など子どもへの影響）
- 子どもへの遺伝：50%
 - 受け継いでいる場合には前期破水し、早産になる可能性

• Vascular type

- ご本人の健康状態への影響
 - ハイリスク妊娠（死亡率：妊婦あたり12～15%、妊娠あたり4～7%）
 - 陣痛開始後の子宮破裂、分娩前後の血管破裂
 - 担当医（循環器、遺伝など）、産科医とできれば妊娠前から十分に相談しておく。夫婦、家族での十分な話し合い。本人、子どもへ細心のケアを行える周産期センターでの妊娠管理、出産が必要
- 子どもへの遺伝：50%

No.76

EDS の支援 ～福祉について～

- 小児期：
 - 乳幼児福祉医療
 - 小児慢性特定疾患
 - 身体障害者手帳
- 成人期：
 - 身体障害者手帳

No.77

EDS サポートグループ

- USA
 - Ehlers-Danlos National Foundation (<http://www.ednf.org>)
- UK
 - Ehlers-Danlos Support Group UK (<http://www.ehlers-danlos.org>)

• その他：

- オーストリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ニュージーランド、ノルウェー、スウェーデン、オランダ、日本！

JEFA

No.78

EDS 緊急外科手術時の要点

- 直ちに、CT/MRI を撮るべきです。
- 血管造影、浣腸、内視鏡は禁忌です。
- 非侵襲的手技のみ許されます。皮膚、臓器、血管に圧力、緊張をかけてはいけません。身体所見をとる時、経鼻胃管チューブを取り扱う時は極め注意が必要です。
- 麻酔科医は次のことに注意して下さい。挿管する時には、粘膜が脆弱なので、低めの peak volume pressure が必要かもしれません。
- 血管外科医の助手の参加が、すべての手術に必要です。内部臓器、血管の繊細な、丁寧な取り扱いが大切です。
- 形成外科医の立ち会いが、必要かもしれません。
- 動脈瘤に対しては、症例によっては、micro coil (memory) が付いた先端が小さく柔らかいカテーテルが有効かもしれません。
- 腹部動脈瘤は、double woven velour/Teflon grafts が有効です。
- 大腸破裂の場合、破裂の再発のリスクを減らすために、永久的 colostomy/ileostomy を考慮する。
- Padded clamps with red rubber catheter cover (Forarty Hydrogrip)
- 可能な限り、切開には Lange' s lines を用いる。(Teflon suture)
- 切開圧 (incision pressure) は 1/3 から 1/2 に減じて、繊細で丁寧な切開を行い、切開線に緊張、圧力を加えない。
- 血管縫合は外科的 hemoclip や umbilical tape を用い、吻合が必要な時には Teflon あるいは felt pledgets による buttressed suture を行う。
- 必要であれば、救命のために、必須ではない臓器や四肢を犠牲にすることも考慮されなければならない。

- 腹膜炎、肺腹膜炎、あるいは他の感染症に対する注意深い観察
- 破裂、憩室、膿瘍に対する注意深い観察
- 創傷の披裂、イレウス、消化管出血に対する注意深い観察
- 動脈静脈、あるいは腸管のろう孔に対する注意深い観察
- 動脈瘤、塞栓、血管腫に対する注意深い観察
- 横隔膜脱出、胸水、気胸に対する注意深い観察
- 肝臓の出血、圧、機能の変化に対する注意深い観察
- 創傷パック、腹部 binders (切開部ヘルニアのリスクの予防のため)
- 血圧の上昇、不安定性に対する注意深い観察
- IV 留置、脆弱な静脈のために問題となるかもしれない (必要であれば、永久型ポートカテーテルを使用)
- 静脈圧の低下、輸液する時はゆっくりと。
- 緊急の評価、バイタルサインや患者の訴えなどのあらゆる変動に対して
- 最も非侵襲的なあらゆる術後のケアが勧められます
- 絶えず警戒を怠ってはならない、患者に突然の状態の変化が起こる可能性があります。

Ehlers-Danlos National Foundation 作成

No.79

おわりに ～ EDS とともに生きること～

- 情報は命をつなぐ 手をつなぐ
- EDS を持って生まれたことは運命
 - きっと意味があるので
- 症状、経過は病型によっても、個人によつ
- ても異なる
- 家族や親身になってくれる医療者とともに学び、自分にとってのベストマネジメント体制を作る

No.80

今後の計画

- 血管型 EDS: 全国調査
 - より詳細な臨床情報を収集
 - 血管病変についての二次調査を開始
 - 診療指針の確立
- 新型 EDS
 - 患者さんの収集
 - 病態をより深く解明
 - 根本的治療法の開発
- 他の病型においても調査を行う
 - 既知の分類にあてはまらない患者さんも多い

No.81

ご静聴ありがとうございました

引き続き
がんばります!

デルマタン4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST-1)欠損による 新型Ehlers-Danlos症候群 の発見と疾患概念の確立

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
古庄知己

2011 日本人類遺伝学会奨励賞受賞講演
2011/11/11 幕張メッセ

Ehlers-Danlos症候群(EDS)とは

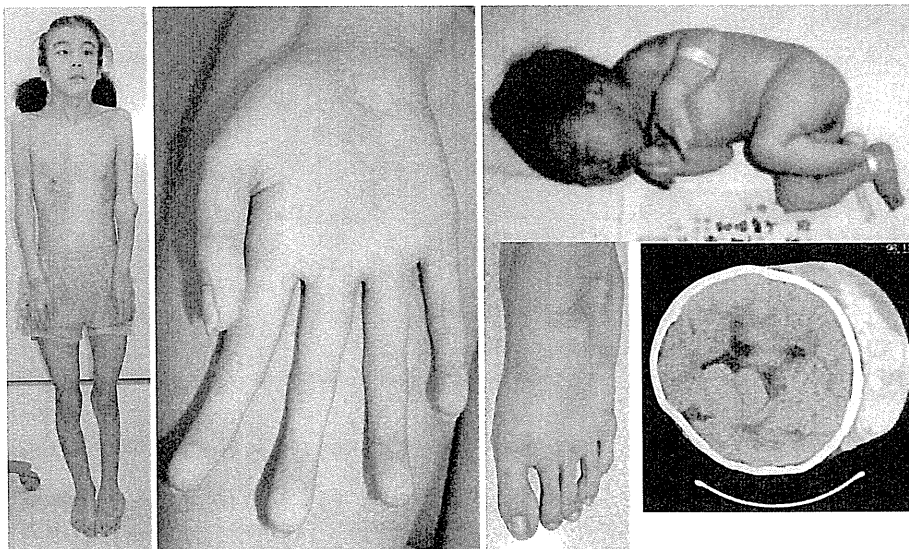
- 皮膚、関節、血管など結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患 1/5,000人 6つの主病型、5~の新しい病型

	頻度	遺伝形式	原因遺伝子
古典型 Classical type	1/20,000	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i>
関節型 Hypermobility type	1/5,000-20,000	AD	大多数では不明 少数例で <i>TNXB</i>
血管型 Vascular type	1/50,000-250,000	AD	<i>COL3A1</i>
後側彎型 Kyphoscoliosis type	1/100,000	AR	<i>PLOD</i>
多発関節弛緩型 Arthrochalasia type	約30例	AR	<i>COL1A1, COL1A2</i>
皮膚弛緩型 Dermatosparaxis type	8例	AR	<i>ADAMTS-2</i>

2000年 1人目の患者さん(EDSKT1) との出会い

- 埼玉県立小児医療センター 勤務時
 - 両親他人婚
 - どの病型にも当てはまらない特異な症状を持つEDS
 - 先天性多発関節拘縮(手指、内反足)、特異顔貌、進行性の皮膚弛緩・脆弱性および関節弛緩(易脱臼性)・変形(手足、後側彎)、反復性巨大皮下血腫、運動発達遅滞
 - Ⅲ型コラーゲン生化学分析で異常なし
 - 旗持淳先生(千葉大学皮膚科 現獨協医科大学皮膚科)
- その後
 - 後側彎の進行、急性胃潰瘍

EDSKT1

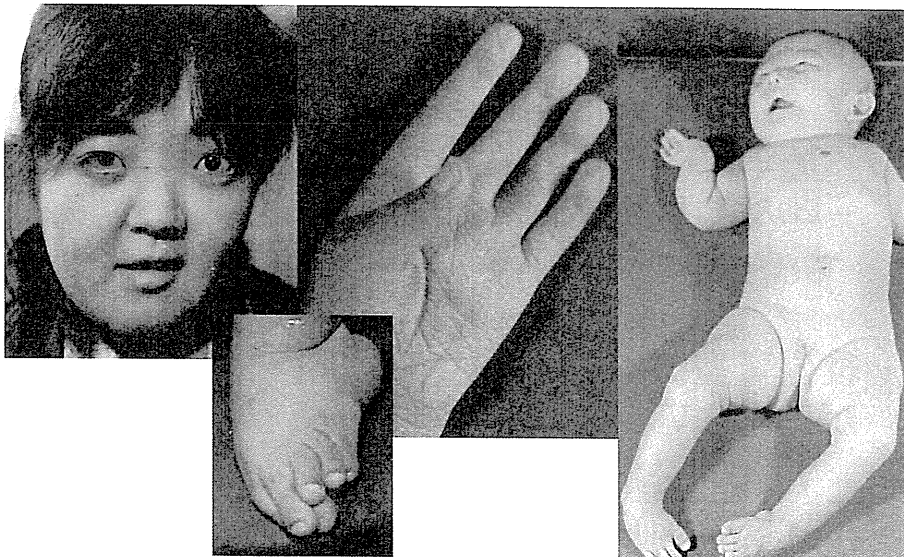


(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 138: 282-287, 2005)

2004年 2人目の患者さん(EDSKT2) との出会い

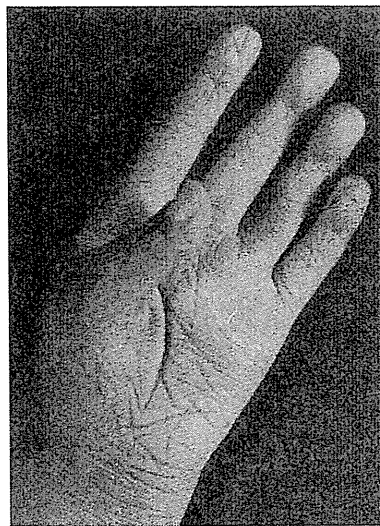
- 2003年 信大病院に赴任
 - 「奇形症候群アトラスに出ていた児に似た患者さんが外勤先の療育センターにいた(福嶋義光先生)」
 - 両親血族婚
 - EDSKT1の酷似した症状、経過
 - その後、側彎の進行、大腸憩室破裂、緑内障、気胸

EDSKT2



(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 138: 282-287, 2005)

奇形症候群アトラスの患者さん

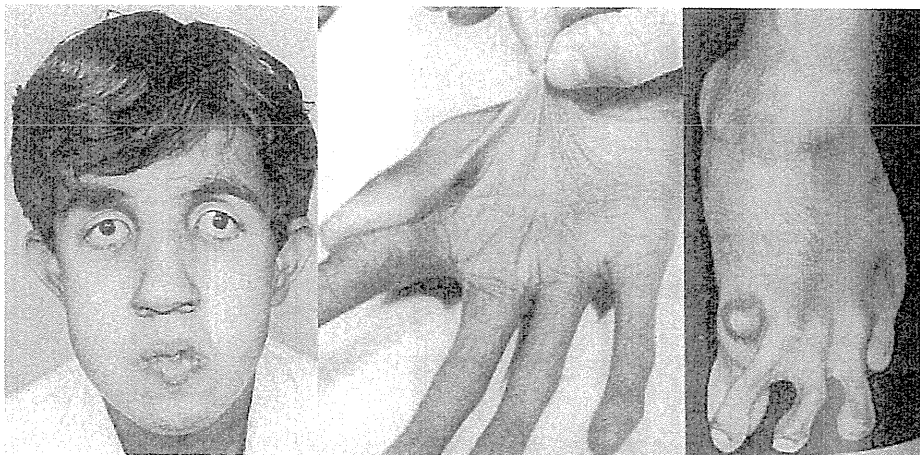


「血管型」と分類

新型EDSと確信

- 論文化を考える
- 大病型では後側彎型(VI型)が最も近そう
 - EDSKT1に対して尿スクリーニング(lysyl hydroxylase活性を間接的に調べる) → 異常なし
- 後側彎型に似ているが、lysyl hydroxylase活性が正常なVIB型に暫定的に分類
 - VIB型に分類されているパキスタン姉弟例と酷似
 - Steinmann et al., *Helv Paediat Acta* 30: 255-274, 1975

パキスタン人姉妹例 両親血族婚



(Steinmann et al., *Helv Paediat Acta* 30: 255-274, 1975)

2005年 Am J Med Genet誌に報告

American Journal of Medical Genetics 138A:282-287 (2005)

Clinical Report

Ehlers-Danlos Syndrome Type VIB With Characteristic Facies, Decreased Curvatures of the Spinal Column, and Joint Contractures in Two Unrelated Girls

Tomoki Kosho,^{1*} Jun Takahashi,² Hirofumi Ohashi,³ Gen Nishimura,⁴ Hiroyuki Kato,²
and Yoshimitsu Fukushima¹

¹Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

²Department of Orthopedics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

³Division of Medical Genetics, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan

⁴Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, Kiyose, Japan

- 新規疾患(新たなEDS病型)の可能性
- おそらくAR

新規疾患であることを示すために

- 新しい患者さんの発見
- 病態の解明
 - 候補遺伝子アプローチ
 - 進行性の全身結合組織脆弱性
 - ARの可能性
 - コラーゲン修飾に関する重要な分子(酵素)と推定
 - いくつかの遺伝子の変異解析 → 発見に至らず

2007年 3人目の患者さん(EDSKT3) との出会い

- 2007/7、EDS患者会(JEFA)の創設
- ある会員さんから「自分の症状は他のどの会員とも違うので調べてほしい」と相談あり
- お会いする機会があり、「新型」と確信
- 両親血族婚
- EDSKT1、EDSKT2に酷似した症状、経過
- その後、小腸憩室破裂、緑内障、気胸

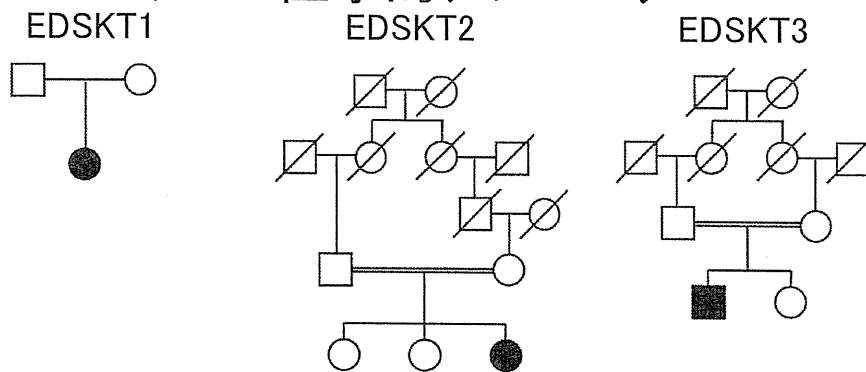
EDSKT3



(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)

血族婚2家系 (EDSKT2、EDSKT3)

ゲノム医学的アプローチへ



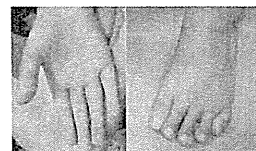
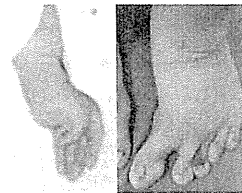
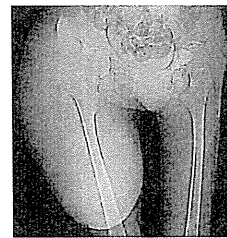
- 松本直通先生、三宅紀子先生 (横浜市立大学人類遺伝学) との共同研究
– *Homozygosity mapping* による遺伝子単離へ

2008年秋 遺伝子単離

- SNP 10Kアレイ(Affymetrix社)を用いた homozygosity mapping
 - 責任領域は15q15の8.2Mb(Lod score 2.885)
- 近傍のマイクロサテライトマーカーを用いたハプロタイプ解析
 - 責任領域を7.3Mbまで限局
- 責任領域に局在する109遺伝子
- 機能的に関連性が疑われる7遺伝子の変異解析
- 原因遺伝子 **CHST14**
 - デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1 (dermatan 4-O-sulfotransferase-1; D4ST-1)をコード

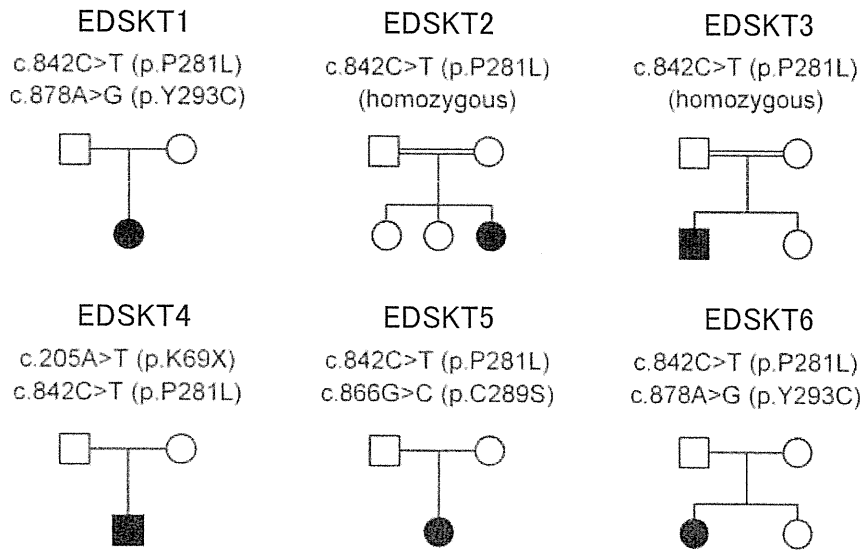
4-6人目の患者さんとの出会い

- EDSKT4: 32歳男性
 - 札幌医科大学内科石田禎夫先生、安井寛先生より
 - 「論文報告例 (Yasui et al., *Am J Hematology* 72: 71-72, 2003) の遺伝子解析は可能か？」
- EDSKT5: 19歳女性
 - 獨協医科大学皮膚科籾持淳先生より
 - 病理所見の相談にうかがった際に偶然待合に
- EDSKT6: 4歳女兒
 - 獨協医科大学皮膚科籾持淳先生より
 - 「新型EDS疑い児が受診、次回の患者会に行くので相談にのってみて」



(Kosho et al., *Am J Med Genet Part A* 152: 1333-1346, 2010)

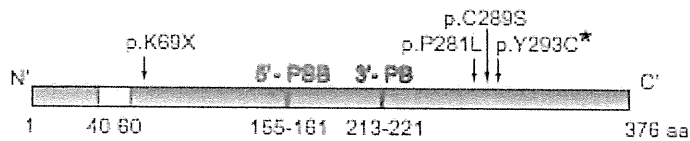
CHST14変異



(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

CHST14変異

- ミスセンス3、ナンセンス1
- P281Lは全員に、Y293Cは2人に認められた
- 種をこえて高度に保存されたアミノ酸

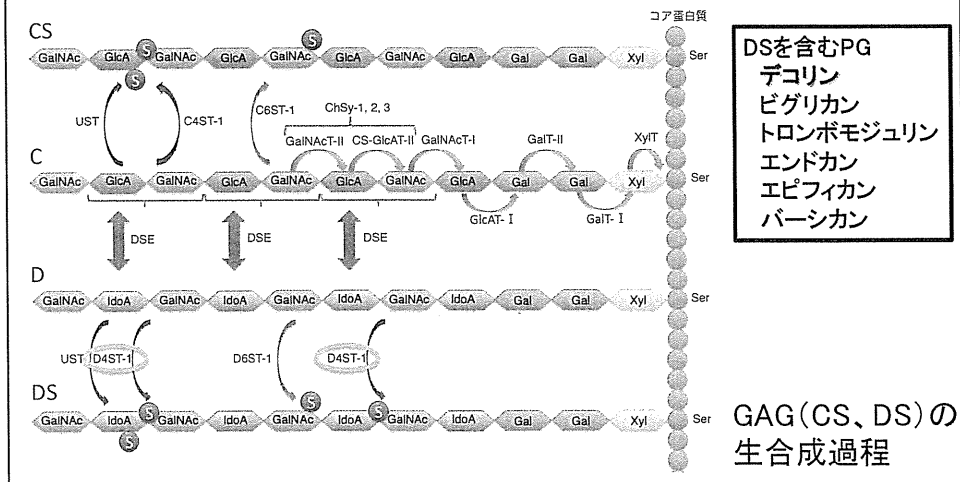


	K69X	P281L	C289S	Y293C
<i>Homo sapiens</i>	LAEMKPLPL	EHWMPVYHLCQPCAVHYDFVGS		
<i>Bos taurus</i>	LAEMKPLPL	EHWMPVYHLCQPCAVRYDFVGS		
<i>Mus musculus</i>	LSEMKPLPL	EHWMPVYHLCQPCAVHYDFVGS		
<i>Rattus norvegicus</i>	LSEMKPLPL	EHWMPVYHLCQPCAVHYDFVGS		
<i>Danio rerio</i>	LNSVQTPPP	EHWMPVYHLCQPCAIEYDFVGS		

(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

D4ST-1

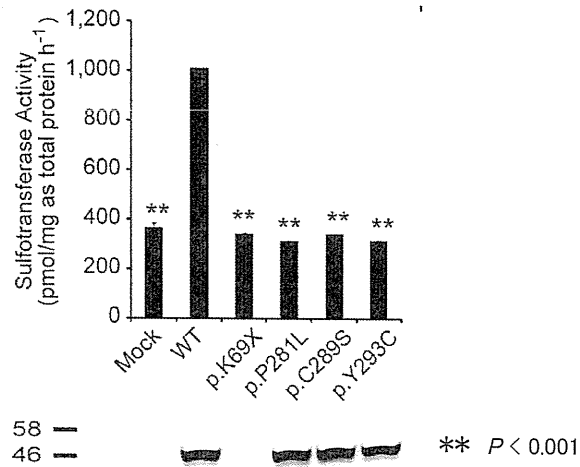
- プロテオグリカン (PG) 側鎖であるグリコサミノグリカン (GAG) を構成するデルマタン硫酸 (DS) の N アセチルガラクトサミン残基の 4 位に硫酸基を付加



機能解析

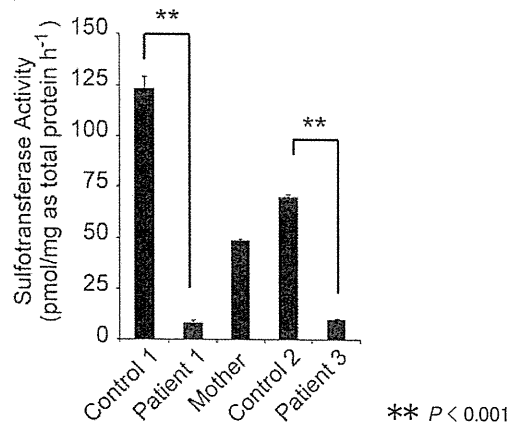
- D4ST-1のクローニング
 - Baenziger教授 (Washington大学病理学)
 - Evers et al. *Molecular cloning and characterization of a dermatan-specific N-acetylgalactosamine 4-O-sulfotransferase*. *J Biol Chem* 276: 36344-36353, 2001
 - 菅原一幸教授、山田修平准教授、水本修平博士 (北海道大学大学院先端生命科学研究院プロテオグリカンシグナリング医療応用研究室、当時は神戸薬科大学)
 - Mikami et al. *Specificities of three distinct human chondroitin/dermatan N-acetylgalactosamine 4-O-sulfotransferases demonstrated using partially desulfated dermatan sulfate as an acceptor: implication of differential roles in dermatan sulfate biosynthesis*. *J Biol Chem* 278: 36115-36127, 2003.
- 菅原研との共同研究へ
 - 患者由来皮膚線維芽細胞を使用

組換え型D4ST-1 (野生型 & 変異型)の硫酸基転移活性とその発現(COS-7細胞)



(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

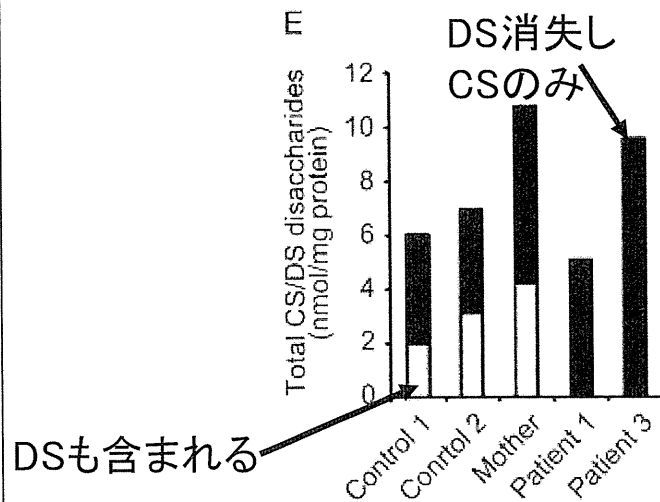
患者皮膚由来線維芽細胞の硫酸基転移活性



EDSKT1, P281L/Y293C
EDSKT3, P281L (homo)

(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

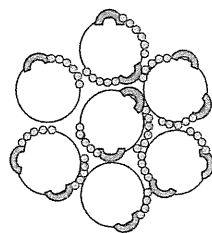
患者皮膚由来線維芽細胞の コンドロイチン硫酸およびデルマトン硫酸の総量



(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

DS-PGのなかでも デコリン(DCN)に注目

- GAG鎖はほぼDSのみからなる
- コラーゲン細線維をassemblyする働き
- DS代謝異常とEDSとのリンクになる可能性



- コラーゲン細線維
- ⌒ DCNのコア蛋白
- ⋯ DSからなるDCNのGAG鎖

(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

(古庄.信州医学誌 59: 305-319, 2011)