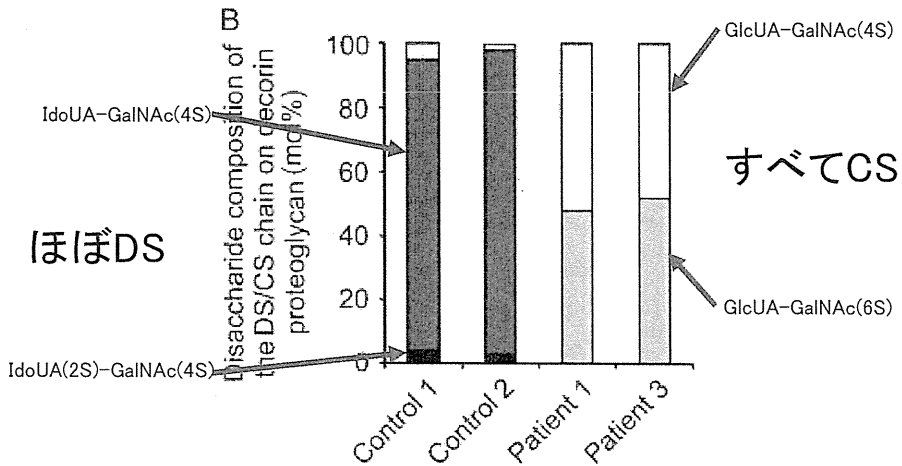
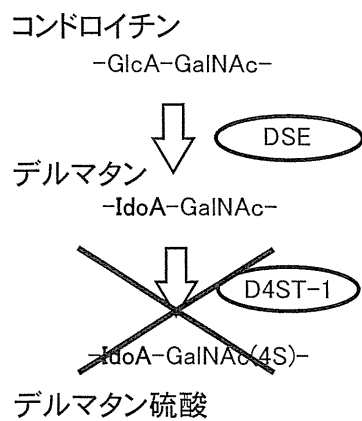


患者皮膚由来線維芽細胞のデコリン付加
コンドロイチン硫酸およびデルマタン硫酸の総量
(CS) (DS)

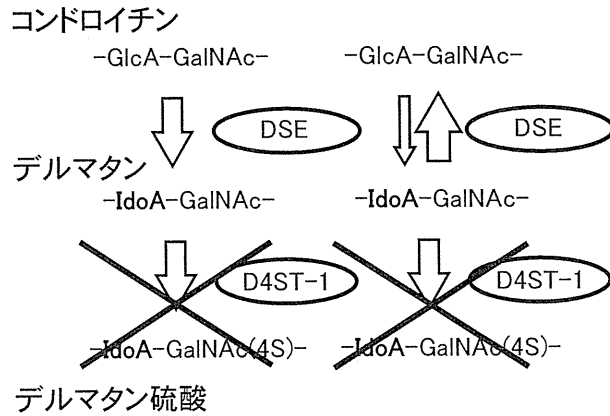


(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

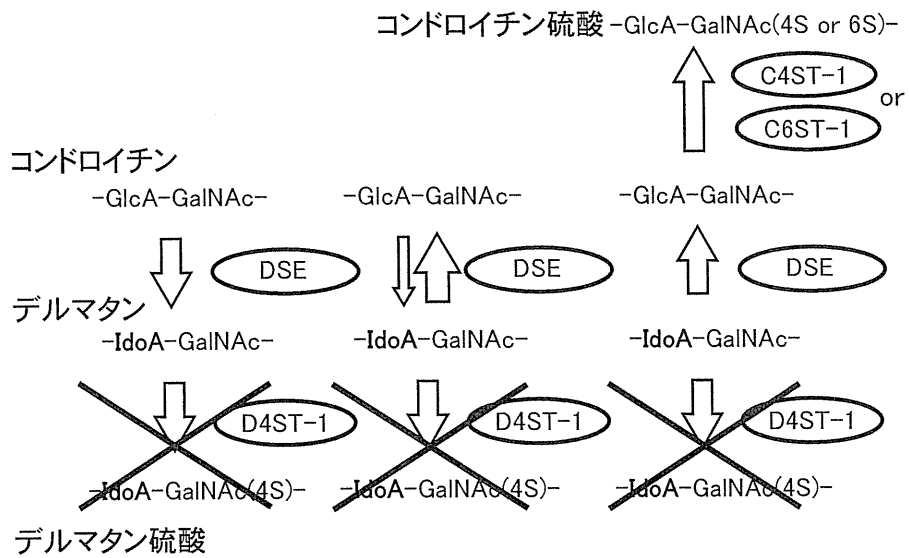
想定される生化学的異常



想定される生化学的異常

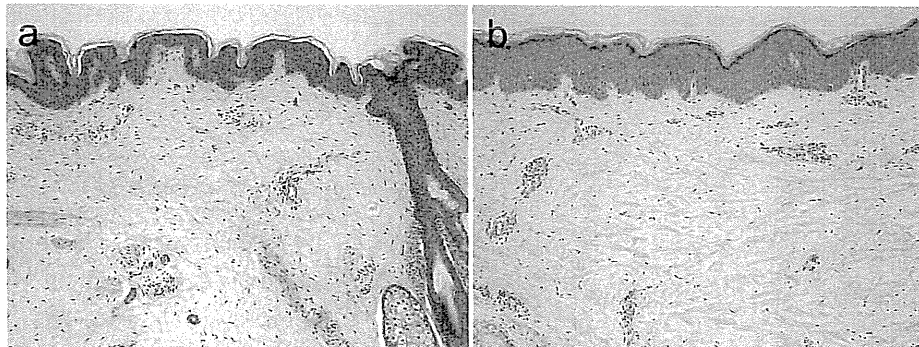


想定される生化学的異常



病理学的検討(LM)

- 表皮が薄い
- 真皮上層のコラーゲン線維束が繊細



LM x100

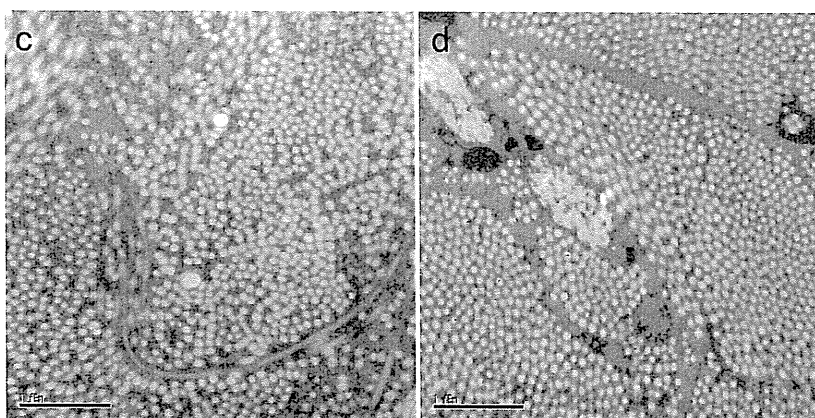
EDSKT5

Control

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

病理学的検討(EM)

- コラーゲン細線維が束ねられていない



EM x30k

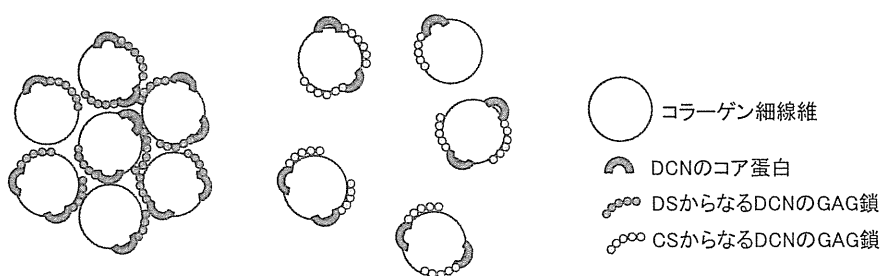
EDSKT5

Control

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

病態のまとめ 進行性の皮膚脆弱性について

- GAG鎖: 正常ではほぼDS→EDSKTでは全てCSに置換
- コラーゲン細線維のassembly不全
- DS代謝異常→EDS



正常

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

(古庄.信州医学誌 59: 305-319, 2011)

2009/12/11 AJHG電子配信

ARTICLE

Loss of Dermatan-4-Sulfotransferase 1 Function Results in Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome

Munis Dündar,^{1,9} Thomas Müller,^{2,9} Qi Zhang,³ Jing Pan,³ Beat Steinmann,⁴ Julia Vodopituz,⁵
Robert Gruber,⁶ Tohru Sonoda,⁷ Birgit Krabichler,⁸ Gerd Utermann,⁸ Jacques U. Baenziger,³
Lijuan Zhang,³ and Andreas R. Janecke^{2,8,*}

- D4ST-1の欠損により、まれな先天性多発関節拘縮症 (arthrogryposis syndrome) である **Adducted thumb-clubfoot syndrome (ATCS)** が引き起こされる (*Am J Hum Genet* 85: 873-882, 2009)
 - 臨床的検討: Dündar教授(トルコErciyes大学遺伝学)
 - 遺伝子解析: Janecke教授(オーストリアInnsbruck医科大学小児科)
 - 糖鎖解析: Baenziger教授(米国Washington大学病理学)

ATCS

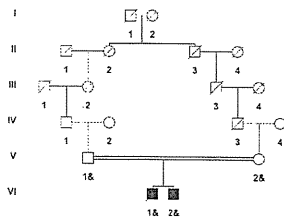
arthrogryposis → connective tissue disease



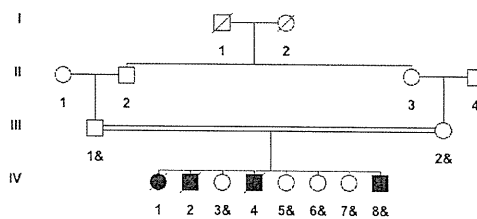
(Sonoda and Kouno., *Am J Med Genet* 91: 280–285, 2000)
 (Dündar et al., *Am J Hum Genet* 85: 873–882, 2009)

同一変異もあった

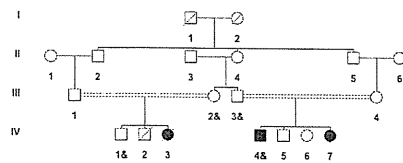
C.638G>C
p.R213P *Austria*



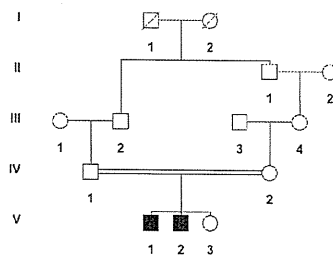
C.400C>G C.410T>A
p.R135G p.L137Q *Turkey*



C.145_146delG
p.V49X *Turkey*

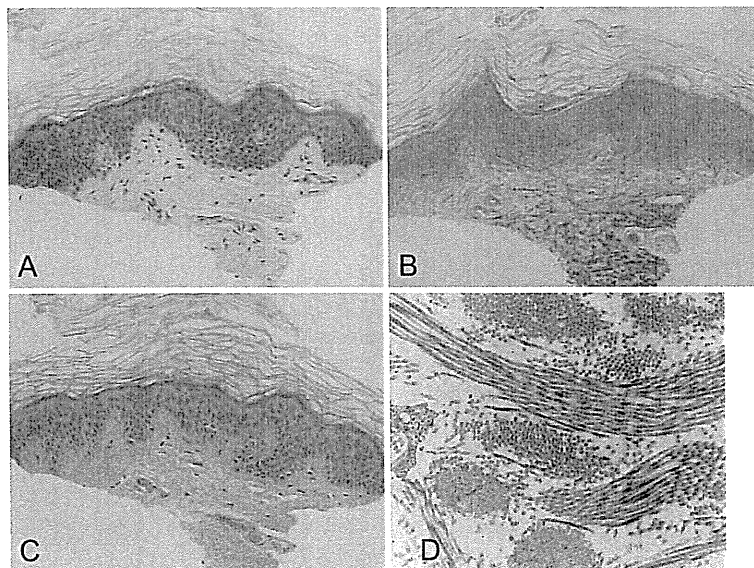


C.878A>G
p.Y293C *Japan*



(Dündar et al., *Am J Hum Genet* 85: 873–882, 2009)

病理所見は正常との解釈



(Dündar et al., Am J Hum Genet 85: 873-882, 2009)

EDSKTとATCSは 同一疾患、観察・報告年齢の違い？ 同一遺伝子の変異による別疾患？

- 症状には共通点が多い、同じ変異もあった
- ATCSでは、より重症例が多い
- ATCSの皮膚病理所見は「正常」との解釈
- ATCSでは幼少期の臨床情報が中心、EDSKTでは小児期以降の情報が多く、疾患概念の構築には不十分

EDSKTの発表

- 現時点では、同一疾患とは判定できないという立場で、詳細な臨床像と病態解明を分けて報告

RAPID PUBLICATION

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

A New Ehlers–Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-Related Manifestations

Tomoki Koshō,^{1*} Noriko Miyake,² Atsushi Hatamochi,³ Jun Takahashi,⁴ Hiroyuki Kato,⁴ Teruyoshi Miyahara,⁵ Yasuhiko Igawa,⁶ Hiroshi Yasui,⁷ Tadao Ishida,⁷ Kurahito Ono,⁸ Takashi Kosuda,⁹ Akihiko Inoue,¹⁰ Mohel Kohyama,¹¹ Tadashi Hattoni,¹² Hirofumi Ohashi,¹² Gen Nishimura,¹² Rie Kawamura,² Keiko Waku,² Yoshimitsu Fukushima,² and Naomichi Matsumoto²

2010/4/14 accept
2010/5/14 online

2010/5/25 accept
2010/6/8 online

RESEARCH ARTICLE

Human Mutation

Loss-of-Function Mutations of *CHST14* in a New Type of Ehlers-Danlos Syndrome

Noriko Miyake,^{1,*1} Tomoki Koshō,^{2,1} Shuji Mizumoto,^{3,1} Tatsuya Furuichi,⁴ Atsushi Hatamochi,⁵ Yoji Nagashima,⁶ Eiichi Arai,⁷ Kazuo Takahashi,⁸ Rie Kawamura,² Keiko Waku,² Jun Takahashi,⁹ Hiroyuki Kato,⁹ Hiroshi Yasui,¹⁰ Tadao Ishida,¹⁰ Hirofumi Ohashi,¹¹ Gen Nishimura,¹² Masaaki Shiina,¹³ Hiroto Saito,¹ Yoshinori Tsurusaki,¹ Hiroshi Doi,¹ Yoshimitsu Fukushima,² Shiro Ikegawa,⁴ Shuhei Yamada,³ Kazuyuki Sugahara,³ and Naomichi Matsumoto^{1*}

Official Journal
HGVS
HUMAN GENOME VARIATION SOCIETY
www.hgvs.org

EDSKTの発表

- 同一疾患とは判定できないという立場で、詳細な臨床像と病態解明を分けて報告

RAPID PUBLICATION

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

A New Ehlers–Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-Related Manifestations

Tomoki Koshō,^{1*} Noriko Miyake,² Atsushi Hatamochi,³ Jun Takahashi,⁴ Hiroyuki Kato,⁴ Teruyoshi Miyahara,⁵ Yasuhiko Igawa,⁶ Hiroshi Yasui,⁷ Tadao Ishida,⁷ Kurahito Ono,⁸ Takashi Kosuda,⁹ Akihiko Inoue,¹⁰ Mohel Kohyama,¹¹ Tadashi Hattoni,¹² Hirofumi Ohashi,¹² Gen Nishimura,¹² Rie Kawamura,² Keiko Waku,² Yoshimitsu Fukushima,² and Naomichi Matsumoto²

Databaseへの登録
“Ehlers–Danlos Syndrome, Koshō Type”
POSSUM
London Dysmorphology Database

RESEARCH ARTICLE

Human Mutation

Loss-of-Function Mutations of *CHST14* in a New Type of Ehlers-Danlos Syndrome

Noriko Miyake,^{1,*1} Tomoki Koshō,^{2,1} Shuji Mizumoto,^{3,1} Tatsuya Furuichi,⁴ Atsushi Hatamochi,⁵ Yoji Nagashima,⁶ Eiichi Arai,⁷ Kazuo Takahashi,⁸ Rie Kawamura,² Keiko Waku,² Jun Takahashi,⁹ Hiroyuki Kato,⁹ Hiroshi Yasui,¹⁰ Tadao Ishida,¹⁰ Hirofumi Ohashi,¹¹ Gen Nishimura,¹² Masaaki Shiina,¹³ Hiroto Saito,¹ Yoshinori Tsurusaki,¹ Hiroshi Doi,¹ Yoshimitsu Fukushima,² Shiro Ikegawa,⁴ Shuhei Yamada,³ Kazuyuki Sugahara,³ and Naomichi Matsumoto^{1*}

Official Journal
HGVS
HUMAN GENOME VARIATION SOCIETY
www.hgvs.org

Congenital Disorders of Glycosylation with Emphasis on loss of Dermatan-4-Sulfotransferase

Lijuan Zhang*, Thomas Müller†, Jacques U. Baenziger‡ and Andreas R. Janecke†

†† Department of Pediatrics II, Innsbruck Medical University, Anichstrasse 35, Innsbruck, Austria

‡ Department of Pathology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

*Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

- ATCS発見者による総説
- ATCSは、DS生合成経路において初めて発見された欠損症
- ATCSは、ヒト発生や結合組織維持におけるDSの役割を示す最初のヒト疾患モデルである

– *Prog Mol Biol Transl Sci* 93: 289–307, 2010

• 2010/8/31 online

Musculocontractural EDS (MCEDS)

RAPID COMMUNICATION

Human Mutation

Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (Former EDS Type VIB) and Adducted Thumb Clubfoot Syndrome (ATCS) Represent a Single Clinical Entity Caused by Mutations in the Dermatan-4-sulfotransferase 1 Encoding *CHST14* Gene



Fransiska Malfait,^{1*} D. W. Nyx,¹ Filip Vliemans,¹ Sofie Symoens,¹ Sheela Nampoothiri,² Trinh Hermanns-Lê,³ Lut Van Laer,¹ and Anne De Paepe¹

¹Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Dept. Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium; ²Amrita Institute of Medical Sciences and Research Center, Cochin, Kerala, India; ³Department of Dermatopathology, University Hospital of Sart-Tilman, Liège, Belgium

- EDSVIBと分類されていた2家系3患者 2010/8/20 accept
2010/9/14 online
- 独自に原因遺伝子 *CHST14* を単離
- ATCSとは同一疾患と位置づけ、 V49X homo
MCEDSと命名 E334GfsX107homo

Musculocontractural EDS (MCEDS)

RAPID COMMUNICATION

Human Mutation

Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (Former EDS Type VIB) and Adducted Thumb Clubfoot Syndrome (ATCS) Represent a Single Clinical Entity Caused by Mutations in the Dermatan-4-sulfotransferase 1 Encoding *CHST14* Gene



Fransiska Malfait,^{1*} Delfien Syx,¹ Philip Vlumens,¹ Sofie Symoens,¹ Sheela Nampoothiri,² Trinh Hermanns-Lé,³ Lut Van Laer,¹ and Anne De Paepe¹

¹Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium; ²Amrita Institute of Medical Sciences and Research Center, Cochin, Kerala, India; ³Department of Dermatopathology, University Hospital of Sart-Tilman, Liège, Belgium

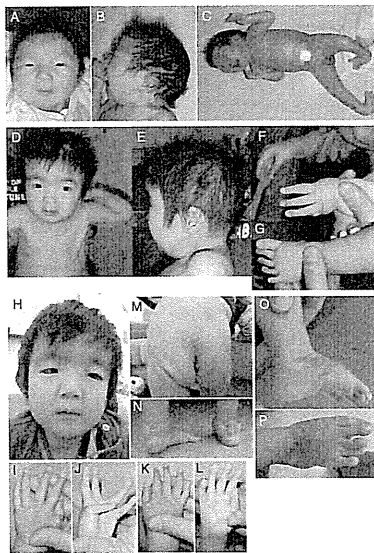
- EDSVIBと分
 - 独自に原因
 - ATCSとは同
 - MCEDSと命
- OMIM#601776 “Ehlers-Danlos Syndrome, Musculocontractural Type”
- Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision “Ehlers-Danlos Syndrome, CHST14-type (Musculo-skeletal variant)” (Warman et al., Am J Med Genet Part A 155: 943-968, 2011)

臨床研究の次の一手

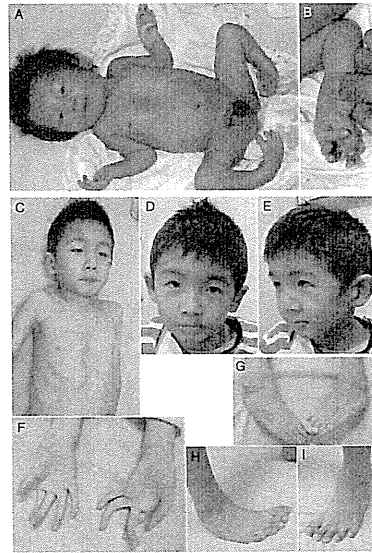
- 疾患をよく知っている者が主導権を握るべき
 - できるだけ早く新たな症例報告を
 - 既報告全例の詳細なreviewを
- 確立すべき臨床的事項
 - ATCS(11人;0-6歳)/EDSKT(6人;2-32歳)/MCEDS(3人;12-22歳)は同一疾患
 - EDSに分類するのが妥当
 - これらに基づいた適切な命名
- 突破口となるエビデンス
 - ATCSの縦断的な観察記録
 - EDSKTの幼少期からの観察記録

新しい患者さん(幼少児)

EDSKT7



EDSKT8



(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949–1958, 2011)

RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

Delineation of Dermatan 4-O-sulfotransferase 1 Deficient Ehlers–Danlos Syndrome: Observation of Two Additional Patients and Comprehensive Review of 20 Reported Patients

Kenji Shimizu,¹ Nobuhiko Okamoto,² Noriko Miyake,³ Katsuaiki Taira,⁴ Yumiko Sato,⁵ Keiko Matsuda,²
Noriko Akimaru,² Hirofumi Ohashi,⁴ Keiko Wakui,⁶ Yoshimitsu Fukushima,⁶ Naomichi Matsumoto,³
and Tomoki Koshō^{6*}

2011/1/20 submit
2011/4/21 accept
2011/7/8 online

- 2歳男児 P281L/Y293C
– 埼玉県立小児医療センター—遺伝科清水健司先生
- 6歳男児 F209S/P281L
– 大阪府立母子保健総合医療センター—遺伝診療科岡本伸彦部長
- 既報告例の詳細かつ包括的なまとめ
– ATCS/EDSKT/MCEDSは同一疾患でEDSのカテゴリー
– “D4ST-1 deficient EDS(DD-EDS)”と命名してはどうか

Loss of Dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) Function Represents the First Dermatan Sulfate Biosynthesis Defect, "Dermatan Sulfate-Deficient Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome"

development, keeping in mind that congenital foot malformations sometimes cause motor delay [Dundar et al., 2009]. ATCS resembles, but is distinct from other entities with a known molecular basis; that is, both the progeroid and vascular types of Ehlers-Danlos syndrome (EDS; MIM#s 130070, 130050), the Loey-Dietz syndrome (LDS; MIM# 609192), collagen VI-related muscle disorders (Bethlem myopathy; MIM# 158810), and autosomal recessive cutis laxa type II, a type II N-glycosylation defect (ARCL2; MIM# 219200). We found that a wide spectrum of

2011/1/25 online

- ATCS発見者らによる反論
 - Janecke AR, Baenziger JU, Müller T, Dünder M. *Hum Mutat* 32: 484–485, 2011
- 関節弛緩/皮膚弛緩を有するからといってEDSとはいえない
- D4ST-1欠損症は通常のEDSでは見られない症状も持つため、EDSとの診断名は臨床医にも患者にも混乱(confusion)をまねく
- D4ST-1欠損症はEDSとは異なる分子遺伝学的基盤を持つ
- Congenital disorder of glycosylationとして“Dermatan Sulfate-deficient Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome”を提唱

A Response to: Loss of Dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) Function Represents the First Dermatan Sulfate Biosynthesis Defect, "Dermatan Sulfate-Deficient Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome". Which Name is Appropriate, "Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome" or "Ehlers-Danlos Syndrome"?

have been found to cause EDS [Mao and Bristow, 2001]. In a revised nomenclature, EDS was classified into six major types [Heighton et al., 1998] and several other forms have also been identified based on the molecular and biochemical abnormalities [Abu et al., 2008; Gunata et al., 2008; Kreese et al., 1987; Schalkwijk et al., 2001; Schwarz et al., 2004].

Homozygous or compound heterozygous CHST14 mutations have been found in 11 patients aged 0 day to 6 years at the initial publication (from four families) with ATCS [Dundar et al., 1997, 2001, 2009; Janecke et al., 2001; Sonoda and Kouno, 2009], in six patients aged 2–32 years (from six families) with EDSKT [Kosho et al., 2005, 2010; Miyake et al., 2010; Yasui et al., 2009], and in three patients aged 12–22 years (from two families) with MCEDS [Malfait et al., 2010]. Lack of detailed clinical information from later childhood to adulthood in ATCS and lack of detailed clinical information from birth to early childhood in EDSKT and MCEDS have made it difficult to determine whether the three conditions would be distinct clinical entities or a single clinical entity with variable expressions

2011/4/9 submit

AJMGのonline publicationを
待ってRevision submit

2011/8/3 accept

2011/8/24 online

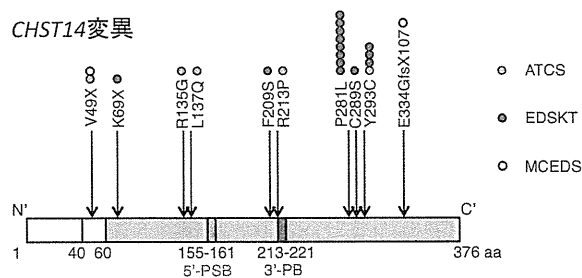
- 生きた臨床情報を握っており、これまでの全例をまとめた立場からの反論
 - Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. *Hum Mutat* [Early View]
- D4ST-1欠損症は、EDSの主要症状である皮膚過伸展性、関節過可動性、および皮膚・靭帯・関節・血管・内臓など組織脆弱性を全て有する
- 先天性多発関節拘縮など通常EDSでは見られない症状があることはEDSを否定することにならない
- 健康管理上もEDSの診断が妥当
- 病因論的にも、デコリンを介したコラーゲン細線維のassembly不全が示された
- ATCSは患者発見上は助かる名称であるので、“D4ST1-Deficient EDS (Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome)”との暫定診断名を提唱

D4ST-1欠損に基づく 新型Ehlers-Danlos症候群

既報告例

- ATCS: 4家系、11患者(0日-4歳2か月*)
- EDSKT: 8家系、8患者(2-32歳*)
- MCEDS: 2家系、3患者(12-22歳*)

—*症例報告発表時年齢

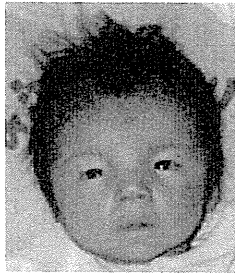


(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)

(古庄.信州医学誌 59: 305-319, 2011)

顔貌上の特徴

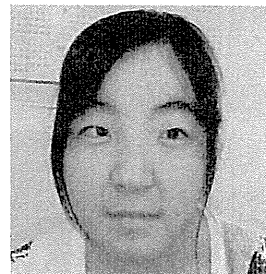
- 出生時～乳児早期(ATCS/EDSKT/MCEDs): 大きい大泉門、眼間開離、小眼瞼、眼瞼列斜下、青色強膜、短い鼻、低形成の鼻柱、低位かつ後傾した耳介、高口蓋、長い人柱、薄い上口唇、小さい口、小さく後退した下顎
- 学童期以降(EDSKT): 下顎突出、細長い顔、左右非対称



EDSKT1 日齢23



3歳



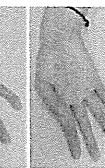
16歳

(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)

骨格系の特徴(手の変形)

- ATCS/EDSKT/MCEDs
- 先天性多発関節拘縮～母指内転(adducted thumb)・屈曲拘縮
- その後、「先細り」「細長い」「円筒状」と称される独特の外観
- 腱の付着異常を伴うことも

Xp: 手指骨、中手骨の骨幹狭小化



EDSKT1

日齢23

16歳



EDSKT2

3か月

5歳

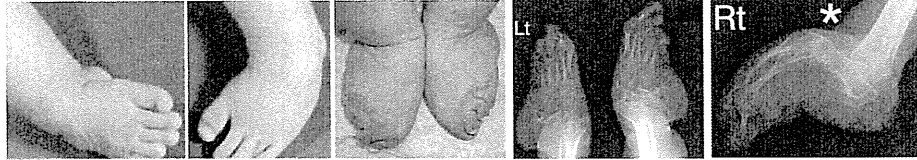
28歳

(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)

骨格系の特徴(足の変形)

- ATCS/EDSKT/MCEDs
- 先天性多発関節拘縮～内反足
- その後、進行性に変形(外反扁平足・凹足)

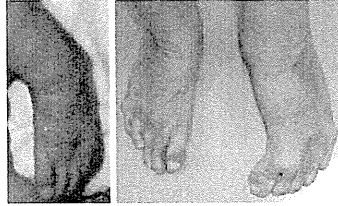
Xp: 足趾骨、中足骨の骨幹狭小化



2か月

28歳

EDSKT2



新生児

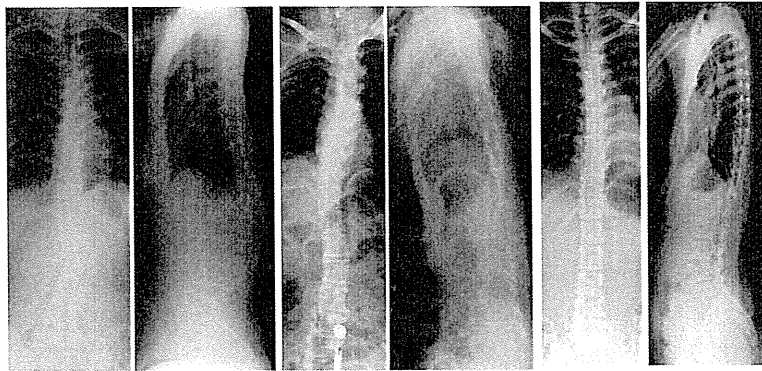
31歳

EDSKT3

(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)

骨格系の特徴(脊椎の変形)

- ATCS/EDSKT/MCEDs
- 小児期、側彎、後彎の進行
- Xp: 生理的脊椎カーブの消失、背の高い椎体



EDSKT1 16歳

EDSKT2 28歳

EDSKT5 19歳

(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)

骨格系の特徴(その他)

- マルファン症候群様体型
- 反復性/慢性関節脱臼
- 胸郭変形(平坦、漏斗胸、鳩胸)

(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)

皮膚の特徴

- (ATCS)/EDSKT/MCEDs • 手掌の深い皺(末端早老症)
- 皮膚過伸展性~弛緩
- 内出血しやすい
- 脆弱(容易に離開、萎縮性瘢痕)
- 反復性皮下膿瘍・膿瘍形成
- 圧迫への過敏性



EDSKT2(1歳2か月)

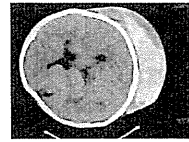
EDSKT5(19歳)

EDSKT3(31歳)

(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)

心臓血管症状

- EDSKT
- 巨大皮下血腫
 - 重篤(入院、輸血、ドレナージ)
- ATCS/EDSKT
- 先天性心疾患(ASD)
- EDSKT
- 感染性心内膜炎(AR/MRに随伴)



EDSKT1(6歳)



EDSKT5(16歳)

(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)

他の臓器症状

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸器症状 <ul style="list-style-type: none"> - EDSKT - (血)気胸 • 消化器症状 <ul style="list-style-type: none"> - EDSKT/MCEDS - 便秘 - 腹痛 - 急性重症胃潰瘍 - 十二指腸閉塞(軸捻転) - ATCS - 共通腸管膜 - 胃結腸ひだ欠損 - 特発性小腸捻転 | <ul style="list-style-type: none"> • 泌尿生殖器症状 <ul style="list-style-type: none"> - ATCS/EDSKT/MCEDS - 腎・膀胱結石 - ATCS/MCEDS - 水腎症 - EDSKT - 拡張し、収縮しない膀胱(反復性尿路感染) - MCEDS - 水腎症(胃下降、尿道狭窄) - ATCS/EDSKT - 停留精巣(性腺機能低下症) - EDSKT/MCEDS - 乳房発育不全 |
|--|---|

(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)

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)

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)

結論

- ATCS/EDSKT/MCEDSは同一疾患、EDSの1病型
- 発生異常、進行性の結合組織脆弱性
- *CHST14*変異→D4ST-1活性低下→DS欠乏状態
- 皮膚の脆弱性:
 - デコリンのグリコサミノグリカン鎖においてデルマタン硫酸が含まれず、全てコンドロイチン硫酸に置換
 - デコリンを介するコラーゲン細線維のassembly不全

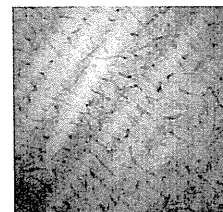
(Kosho et al., *Am J Med Genet Part A* 152: 1333–1346, 2010)

(Shimizu et al., *Am J Med Genet Part A* 155: 1949–1958, 2011)

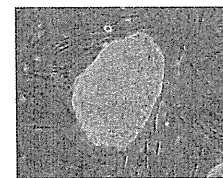
(古庄.信州医学誌 59: 305–319, 2011)

今後の展望

- 自然歴の構築
 - 症例の集積
- 病態の解明
 - 生化学的、生理学的、病理学的検討
 - iPS細胞
 - KOマウス
- 治療法の開発
 - 健診・スクリーニングプラン
 - 対症療法
 - 根本的治療法(酵素補充療法)



GAG鎖を染色したEM



iPS細胞(EDSKT1由来)

おわりに

- Clinical geneticsの醍醐味は、1人の患者さんとの出会いを大切に、その人生や家族とじっくり向き合いながら、同時に疾患の本質を臨床的に、また病因論的につきつめ、新たな疾患概念を構築し、普遍的な生物学的意義を見出し、そして根本的治療の可能性を探ること
- 今回、1人の患者さんとの出会いに始まり、約10年の歳月をかけて、様々な専門家との共同研究のなかで、症例を集積し、そして病態を解明することができた
- 今後とも、患者さんたちの健康状態や生活の質がよくなるよう、本症の病態解明と治療法の開発に力を尽くしていきたい

謝辞

Patients and Families

- 研究にご協力いただいた患者さん、ご家族に心より感謝申し上げます。

謝辞 Grants

- 信州医学振興会医学助成(2005年度)
- 信州若手萌芽研究支援事業(2007年度)
- 厚生労働省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(EDS班)」(代表 古庄知己)

謝辞 Collaborators

- | | | |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 北海道大学 糖鎖解析 <ul style="list-style-type: none"> - 菅原一幸教授 - 山田修平准教授 - 水本秀二博士研究員 • 獨協医科大学 臨床的検討 <ul style="list-style-type: none"> - 旗持淳教授 • 東京農工大学 KOマウス <ul style="list-style-type: none"> - 野村義宏准教授 • 東京都立小児総合医療センター <ul style="list-style-type: none"> - 西村玄先生 • 横浜市立大学 遺伝子解析 <ul style="list-style-type: none"> - 松本直通教授 - 三宅紀子准教授 | <p>理化学研究所
池川志郎先生
古市達哉先生
信州大学 病理解析
中山淳教授
信州大学 iPS細胞解析
佐々木教授
金城学院大学 病理解析
小林身哉教授
熊本大学 iPS細胞
江良拓実教授</p> <p><i>Mentors</i>
梶井正先生
緒方勤先生
大橋博文先生
福嶋義光先生</p> | <ul style="list-style-type: none"> • とともに患者さんを診ている信州大学の先生方 <ul style="list-style-type: none"> - 加藤博之教授、高橋淳講師 - 松尾清教授、杠俊介准教授、矢野志春助教、永井史緒先生 • 患者さんを紹介して下さった全国の先生方 • 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座、附属病院遺伝子診療部 <ul style="list-style-type: none"> - 福嶋義光教授、涌井敬子講師、櫻井晃洋准教授、関島良樹准教授、鳴海洋子助教 - 全てのスタッフの方々 |
|--|---|---|