

## E. 結論

機能的候補遺伝子アプローチでは、3 遺伝子に 4 つのバリエーションを検出したが、明らかな責任遺伝子の同定には至らなかった。今後は、解析対象を増やしてエキソーム解析を行い、複数の症例で共通してみられる変異を検索するとともに、より広い領域をカバーするゲノム分画技術の導入、解析アルゴリズムの変更加えたアプローチで解析をすすめる必要があると考える。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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, \*Saitsu H. SMOC1 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. CANT1 is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet* 48(1): 32-37, 2011

\*Saitsu 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 STXBP1 mutation in Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 80 (5):484-488, 2011.

\*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* 80 (5): 466-471, 2011.

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* 56(2) 156-160, 2011

Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, \*Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet* 152(2): 409-414, 2011

\*Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Mika Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses on three patients with chromosomal defects at 6p25. *Am J Med Genet Part A* 155 (12): 2925-2932

Tadaki H, Saitsu H, Nishimura-Tadaki A, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Miyake N, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, \*Matsumoto N. De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet* 56 (5): 343-347, 2011.

\*Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant. *Clin Genet* 80(3): 293-296, 2011.

Tadaki H, Saitsu H, Kanegane H, Miyake N, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Nishimura A, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, \*Matsumoto N. Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with systemic juvenile idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa. *Int J Immunogenet* 38 (4): 287-293, 2011

Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, \*Matsumoto N, \*Miyake N.

- Rapid detection of a mutation causing X-linked leukodystrophy by exome sequencing. *J Med Genet* 48 (9): 606-609, 2011.
- \*Narumi Y, Shiihara T, Yoshihasi H, Sakazume S, van der Knaape MS, Nishimura-Tadaki A, Matsumoto N, Fukushima Y. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) in an infant with Down syndrome. *Clin Dysmorphol* 20 (3): 166-167, 2011
- Dai J, Kim O-K, Cho T-J, Miyake N, Song H-R, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, \*Ikegawa S. A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. *J Hum Genet* 56(5): 398-400, 2011.
- \*Saitu H, Matsumoto N. Genetic commentary: De novo mutations in epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 53 (9):806-807, 2011.
- Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, \*Kosho T. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet* 155(8): 1949-1958, 2011
- \*Saitu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama N, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet* 158A (1):199-205, 2011
- \*Saitu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, \*Matsumoto N. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 90 (1):86-90, 2012.
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet* 80 (2): 161-166, 2011
- Hannibal MC#, Buckingham KJ#, Ng SB#, (# denotes equal contribution) Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura KI, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, \*Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 155 (7): 1511-1516, 2011.
- \*Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N. 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"? *Hum Mut* 32(12):1507-1509, 2011
- Doi H, Yoshida K, T Yasuda, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S-i, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, \*Matsumoto N. Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset autosomal recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. *Am J Hum Genet* 89(2):320-327, 2011.
- \*Abdel-Salam GMH, Miyake N, Eid MM, Abdel-Hamid MS, Hassan NA, Eid OM, Effat LK, El-Badry TH, El-Kamah GY, El-Darouti M, \*Matsumoto N. A homozygous Mutation in RNU4ATAC as a cause of microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I (MOPD I) with associated pigmentary disorder. *Am J Med Genet Part A* 155 (11): 2885-2896, 2011.

## 2. 学会発表

講演会「次世代シーケンサーを用いた最先端研究」・松本直通「次世代シーケンサーを用いたヒト疾患ゲノム解析法」(徳島・徳島大学医学部臨床第一講堂 8月26日)

第一回サイトジェノミクスセミナー・松本直通(特別講演)「次世代シーケンス法による疾患研究の最前線」(三菱化学メディエンス志村事業所・東京9月17日)

第 46 回産婦人科研究会 (順天堂大学) 松本直通 (特別講演) 「次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析の現状」 (順天堂大学医学部・東京 9 月 20 日)

第 18 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会・松本直通 (特別講演) 「次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析の現状」 (佐賀大学医学部・佐賀 10 月 1 日)

日本人類遺伝学会第 56 回大会・松本直通 「ヒト遺伝性疾患の原因解明を目指して」 学会賞受賞講演 (於・幕張メッセ 11 月 11 日)

日本人類遺伝学会第 56 回大会 「次世代シーケンサーを用いたヒト疾患ゲノム解析法」 松本直通 (シンポジスト) シンポジウム 11 (超高速シーケンサーによる疾患ゲノム解析) (於・幕張メッセ 11 月 12 日)

国立精神・神経医療研究センター TMC 棟 / クラスター研究棟開棟記念講演会 「遺伝性神経疾患のエクソーム解析」 松本直通 (招待講演) (国立精神・神経医療研究センター 11 月 22 日)

The 34<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan・Next generation sequencing technology enables a large scale medical genomic research (symposium) 「Disease genome analysis using next generation sequencer」 Naomichi Matsumoto (Invited speaker) (Dec 14, 2011 at Yokohama, Japan)

Noriko Miyake, Tomoki Kosho, Shuji Mizumoto, Tatsuya Furuichi, Atsushi Hatamochi, Shiro Ikegawa, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, Naomichi Matsumoto. *CHST14* mutations in Ehlers-Danlos syndrome. The 11<sup>th</sup> East Asia Union of Human Genetics Annual meeting (oral oresentation) (幕張、11 月 10 日)

Noriko Miyake, Tomoki Kosho, Shuji Mizumoto, Tatsuya Furuichi, Atsushi Hatamochi, Shiro Ikegawa, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, Naomichi Matsumoto. Loss-of-function mutations of *CHST14* cause a new type of autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome. European Human Genetics Conference 2011 (poster session) (Amsterdam, The Netherlands, May 30th).

三宅紀子、古庄知己、水本秀二、松本直通 新型 Ehlers-Danlos 症候群 (D4ST1 欠損症) の遺伝学的検索。日本人類遺伝学会第 56 回大会 (一般口演) (幕張、11 月 10 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2012-136 松本直通 / 鶴崎美徳 / 三宅紀子・コフィンーシリス症候群の検出方法・平成 24 年 1 月 4 日

特願 2011-247457 才津浩智 / 松本直通・孔脳症および周産期脳出血の検出方法・平成 23 年 11 月 11 日

特願 2011-226488・才津浩智 / 松本直通・び慢性大脳白質形成不全症の検出方法・平成 23 年 10 月 14 日

特願 2011-136277・松本直通 / 土井宏・常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の検出方法・横浜市立大学・平成 23 年 6 月 20 日

平成23年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における病態解明

分担研究課題：過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患患者の血清中のテネイシン X 濃度の測定

研究分担者 松本 健一 島根大学総合科学研究支援センター 生体情報・RI 実験分野

研究要旨：過剰運動（hypermobility）症候群（HMS）（ICD-9 分類 728.5 ICD-10 分類 M35.7）は、全身での複数ヶ所の関節過可動を示す症候群であり、関節過可動から関節脱臼をきたす。また、HMS は、結合組織疾患である III 型（関節可動亢進型）Ehlers-Danlos 症候群（EDS）などと類似性が高く、結合組織に関わる複数の原因による遺伝性疾患と考えられている。一方、III 型 EDS の原因遺伝子は 2003 年まで明らかになっていなかったが、Zweers ら（Zweers *et al.*, Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome, *Am. J. Hum. Genet.* **73**: 214-217, 2003）により、細胞外マトリックス（ECM）のテネイシンファミリーに属するテネイシン X（TNX）遺伝子のヘテロ変異によるハプロ不全により、III 型 EDS を発症することが報告され、初めて III 型 EDS の原因遺伝子の一つが明らかにされた。分担者は TNX を最初に同定したグループの一つで（Matsumoto *et al.*, Cluster of fibronectin type III repeats found in the human major histocompatibility complex class III region shows the highest homology with the repeats in an extracellular matrix protein, tenascin. *Genomics*, **12**, 485-491, 1992）、それ以来、TNX の機能解析を進めてきた。本研究においては、HMS と III 型 EDS との類似性を鑑み、研究分担者のグループで開発した特異性の高い 2 種類の TNX 抗体を利用したサンドイッチ酵素免疫測定（ELISA）法を用いて、HMS 患者の血清濃度の測定を行った。その結果、解析した 71 名の HMS 患者及びその御家族の内、完全に TNX が欠損している 2 名の兄妹を見出した（ホモ欠損）。この兄妹の内、兄は HMS 様（I 型 EDS 類縁）症状を呈していた。また、健常人に比べて約半分以下の血清 TNX 濃度を示す TNX ヘテロ欠損の 8 名を見出し、この内 1 名が HMS 様症状を呈していた。尚、これまでに欧米において約 15 名程度の TNX ホモ欠損 I 型 EDS 患者が見出されていたが、本邦において TNX ホモ欠損の人が見出されたのは、この報告が初めてである。

#### A. 研究目的

過剰運動（hypermobility）症候群（HMS）は、全身での複数ヶ所の関節過可動を示す症候群である。また、結合組織疾患である III 型（関節可動亢進型）Ehlers-Danlos 症候群（EDS）などと類似性も高く、結合組織に関わる複数の原因による遺伝性疾患と考えられている。本研究では、III 型 EDS の原因遺伝子の一つと考えられるテネイシン X（TNX）の HMS への関与を調べる目的で、71 名の HMS 患者及びその御家族の協力を得て、それらの人の血清中の TNX 濃度の測定をサンドイッチ ELISA 法により行った。

#### B. 研究方法

提供者の同意を得て、HMS 患者及びその御家族（総 71 名）から血清を得た（研究代表者 日本医科大学 医学部 渡邊淳 准教授より供与）。得られた血清中の TNX 濃度の測定を、サンドイッチ ELISA 法により測

定した。捕捉用の TNX 抗体（ $\alpha$ -hu30 抗体）を 96-ウエル・マイクロタイタープレートに、固相化を行い、その後そのプレートを Tween 20 を含む PBS により（PBST）洗浄後、スキนมilkにより各プレートのブロッキングを、1 時間行った。その後、PBST で洗浄後、血清を各ウエルに添加し、室温で各ウエルに固相化された捕捉用抗体と 1.5 時間反応させた。その後、各ウエルを良く洗浄後、ペルオキシダーゼ（HRP）標識した検出用 TNX 抗体（ $\alpha$ -hu31 抗体）を添加し、1.5 時間反応させた。そして、各ウエルを良く洗浄後、HRP 発色基質である TMB（tetramethyl-benzidine）添加し、数分間の反応を行い、その後、450 nm により吸光度の測定を行い血中 TNX 濃度の測定を行った。

#### C. 研究結果

以前に我々の研究グループは、健常人の血清 TNX 濃度は、約 271.2 ng/ml の値を示すことを報告した

(Satoh *et al.*, Increased expression of tenascin-X in thoracic and abdominal aortic aneurysm tissues, *Biol. Pharm. Bull.* **33**, 1898-1902, 2010)。これに基づき、解析した 71 名の内 4 名の人、現在のところ原因は分からないが、血清 TNX 濃度の値が 350 ng/ml 以上のため、その後の解析から除外した。残り 67 名の中に、TNX が完全に欠損している 2 名 (#69, #72) を同定した (ホモ欠損)。また、TNX 濃度値が健常人の半分以下である 50 ng/ml~130 ng/ml の値を示す時に、暫定的に TNX ヘテロ欠損と見なしたところ、その範疇に 8 名 (#2, #9, #25, #41, #45, #63, #70, #71) が入り (平均 108.9 ng/ml)、その内 #45 の人は HMS 患者であった。それ以外の 57 名の人、血清 TNX 濃度が 130 ng/ml 以上 350 ng/ml 以下の値を示した (平均値 195.8 ng/ml)。尚、健常人の血清としては、数百人より採血された市販の混合血清を用い、その血清 TNX 濃度は 281.4 ng/ml であった。

#### D. 考察

TNX ホモ欠損を示した 2 名 (#69, #72) は兄妹である。本邦において TNX 欠損の人が見出されたのは、この報告が初めてである。この内、#69 患者は HMS であるが、関節可動亢進や皮膚の脆弱性・過伸展性や癍痕の存在などから古典型 (I 型) EDS 類似所見を呈している。これまでに、Schalkwijk ら (Schalkwijk *et al.*, A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1167-1175, 2001) は、I 型 EDS の症状を TNX ホモ欠損患者は呈することを報告している。しかしながら、萎縮性癍痕の欠如や正常な創傷治癒等の TNX ホモ欠損 I 型 EDS 患者特有の特徴もあることを報告している。今後、さらに #69 患者の症状を詳細に調べる必要がある。一方、#72 はこれまでのところ、関節や結合組織の異常は見受けられない。

血清 TNX の濃度が半分以下である 8 名の人 (暫定的に TNX ヘテロ欠損と見なす) の中には、MHS 患者が 1 名 (#45) 存在することが明らかとなった。この 8 名の血清 TNX 濃度の平均値は、108.9 ng/ml であり、明らかに健常人の血清 TNX 濃度 (281.4 ng/ml) より低かった。今後、これまでのところ異常の見られないこの 7 名の TNX ヘテロ欠損の人においても、関

節や結合組織の異常の有無を再度検討する必要がある。また、TNX ヘテロ欠損の HMS 患者 (#45) と TNX が正常値の HMS 患者の臨床像の相違も調べる必要がある。

さらに、HMS 患者を含む 57 名の血清 TNX 濃度 (195.8 ng/ml) が健常人の値 (281.4 ng/ml) と TNX ヘテロ欠損 (108.9 ng/ml) の人の中間値を示した。この HMS 患者を含む 57 名の中には、TNX 遺伝子の遺伝子発現制御領域の変異等による TNX の発現量不足により、HMS を発症している患者がいるかも知れない。これらの HMS 患者の TNX 遺伝子のゲノム解析が待たれる。

#### E. 結論

本研究において、71 名の HMS 患者及びその御家族の協力を得て、血清 TNX 濃度をサンドイッチ ELISA 法により解析したところ、完全に TNX が欠損している 2 名の兄妹を見出した (ホモ欠損)。この兄妹の内、兄は HMS 患者であり、I 型 EDS の症状も呈した。このことは、これまでの知見である TNX ホモ欠損による I 型 EDS の発症と一致する。また、健常人に比べて約半分以下の血清 TNX 濃度を示す 8 名を見出し、この内 1 名が HMS 患者であった。以上のことより、HMS と III 型 EDS は類似の臨床症状を示すことが知られていたが、TNX のヘテロ欠損 (ハプロ不全) がそれら疾患の原因の一つであることが明らかとなった。今後、さらにサンプル数を増やし検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kohei Kawakami, Ken-ichi Matsumoto: Behavioral alterations in mice lacking the gene for tenascin-X.

*Biol. Pharm. Bull.* 34: 590-593, 2011.

## 2. 学会発表

松本 健一. 血清刺激により発現変動するリン酸化蛋白質の網羅的プロテオミクス解析：テネイシン X のリン酸化の同定. 第 43 回日本結合組織学会学術大会・第 58 回マトリックス研究会大会 合同学術集会（平成 23 年 6 月、於別府）

松本 健一、川上浩平. 細胞外マトリックス・テネイシン X 欠損マウスの行動解析. 第 84 回日本生化学会大会（平成 23 年 9 月、於京都）

松本 健一、馬庭 朋子、田中 徹也、佐藤 和美、奥西 秀樹、織田 禎二. 石灰化大動脈瘤組織における網羅的蛋白質発現差異分析. 第 34 回日本分子生物学会年会（平成 23 年 12 月、於横浜）

三浦 美樹子、三浦 岳、山口 佳美、松本 健一、今出 真司、内尾 祐司、青山 朋樹、田邊 剛、藤田 由委. 重力負荷が変化する出生前後のラット膝関節軟骨の軟骨マトリックスの変化. 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会（平成24年3月、於甲府）

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

実用新案登録：なし

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
古庄知己	Ehlers-Danlos症候群.	大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅	今日の小児治療指針15版	医学書院	東京	2012	186

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡邊淳, 島田隆	Ehlers-Danlos 症候群の基礎.	日本胸部臨床	70	319-328	2011
Mitsuo Masuno, Atsushi Watanabe, Banyar Than Naing, Takashi Shimada, Wataru Fujimoto, Shinsuke Ninomiya, Yasunori Ueda, Kazushige Kadota, Tatsuya Kotaka, Eisei Kondou, Yasuko Yamano, Kazunobu Ouchi, Yoshikazu Kuroki	Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Novel Missense Mutation in the COL3A1 Gene.	Congenital Anomalies			(in press)
Omori H, Hatamochi A, Koike M, Sato Y, Kosho T, Kitakado Y, Oe T, Mukai T, Hari Y, Takahashi Y, Takubo K.	Sigmoid colon perforation induced by the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome: report of a case.	Surg Today	41	733-736	2011
Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T	Delineation of Dermatan 4-O-sulfotransferase 1 Deficient Ehlers-Danlos Syndrome: Observation of Two Additional Patients and Comprehensive Review of 20 Reported Patients.	Am J Med Genet Part A.	155A	1949-1958	2011



Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, <u>Ko</u> <u>sho T</u>	Implantable Cardioverter Defibrillator for Progressive Hypertrophic Cardiomyopathy in a Patient with LEOPARD Syndrome and a Novel <i>PTPN11</i> Mutation Gln510His.	Am J Med Genet Part A	155A	2529-2533	2011
<u>Ko</u> <u>sho T</u> (corresponding author), Miyake N, Mizumoto S, Hatachi A, Fukushima Y, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N.	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"?	Hum Mutat.	32	1507-1509	2011
Saitsu H, Igarashi N, Kato M, Okada I, <u>Ko</u> <u>sho T</u> , Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N.	De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe intellectual disability and early-onset epileptic encephalopathy.	Am J Med Genet A	155A	2879-2884	2011
Narumi Y, Shiohara M, Wakui K, Hama A, Kojimame S, Yoshikawa K, Amano Y, <u>Ko</u> <u>sho T</u> , Fukushima Y.	Myelodysplastic syndrome in a child with 15q24 deletion syndrome.	Am J Med Genet A	158A	412-416	2012
<u>古</u> <u>庄</u> <u>知</u> <u>己</u> .	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ン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
<u>古</u> <u>庄</u> <u>知</u> <u>己</u> .	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	70	329-337	2011
<u>古</u> <u>庄</u> <u>知</u> <u>己</u> .	保因者診断とその進め方.	遺伝子医学MOOK「遺伝カウンセリングハンドブック」	別冊	70-71	2011
<u>古</u> <u>庄</u> <u>知</u> <u>己</u> .	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「遺伝カウンセリングハンドブック」	別冊	162-163	2011

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」	204-205	2011
古庄知己.	遺伝カウンセリング.	周産期医学	41	971-972 2011
Okada I#, Hamano H#, (Hamano H# denotes equal contribution) Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghach J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuchi 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, <u>Miyake N</u> , <u>Furukawa T</u> , * <u>Matsumoto N</u> , * <u>Saito H</u> .	SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice.	Am J Hum Genet	88	30-41 2011
*Tohyama J, Katano M, N, Kawasaki S, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, <u>Matsumoto N</u> .	Dandy-Walker malformation associated with heterozygous ZIC1 and ZIC4 deletion: Report of a new patient.	Am J Med Genet	155	130-131 2011

Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Saesbuquois dysplasia, type 2 and kazume S, Ikema M, Matsui Y, B aynam G, Nagai T, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> , Ohas hi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nis himura G, *Ikeg awa S.	CANT1 is also responsible for D Kim variant.	J Med Genet	48	32-37	2011
Saitsu H, Hoshi no H, Kato M, N ishiyama N, Oka da I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, <u>Miyake N</u> , Kubota M, Haya saka K, <u>Matsumo to N</u> .	Paternal mosaicism of a STXBP1 mutation in Ohtahara syndrome.	Clin Genet	80	484-488	2011
Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nism himura A, <u>Matsu moto N</u> , 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	80	466-471	2011
Hiraki Y, Nishimura A, Hayashi dani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nisg hina S, Tsurusa ki Y, Doi H, Sa itsu H, <u>Miyake N</u> , * <u>Matsumoto N</u> .	A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty.	Am J Med Genet	152	409-414	2011
Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Sato h K, Mika Kosaki R, Sato A, <u>Matsumoto N</u> , Iizuka S.	Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses on three patients with chromosomal defects at 6p25.	Am J Med Genet Part A	155	2925-2932	2011
Tadaki H, Saitou H, Nishimura Tadaki A, Imaga wa T, Kikuchi M, Hara R, Kane ko U, Kishi T, Miyamae T, <u>Miyake N</u> , Doi H, Tsurusaki Y, Saka i H, Yokota S, * <u>Matsumoto N</u> .	De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.	J Hum Genet	56	343-347	2011

<u>Miyake N</u> , <u>Yamashita S</u> , <u>Kurosawa K</u> , <u>Miyatake S</u> , <u>Tsurusaki Y</u> , <u>Doi H</u> , <u>Saitsumoto N</u> .	A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant.	Clin Genet	80	293-296	2011
<u>Tadaki H</u> , <u>Saitsumoto N</u> , <u>Ueda H</u> , <u>Kanegane H</u> , <u>Miyake N</u> , <u>Imagawa T</u> , <u>Kikuchi M</u> , <u>Hara R</u> , <u>Kahiroh</u> , <u>Ueda T</u> , <u>Kishimoto U</u> , <u>Kishimoto T</u> , <u>Miyamae T</u> , <u>Nishimura A</u> , <u>Doi H</u> , <u>Tsurusaki Y</u> , <u>Sakai H</u> , <u>Yokota S</u> , * <u>Matsumoto N</u> .	Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with systemic juvenile idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type I.	Int J Immunogenet	38	287-293	2011
<u>Tsurusaki Y</u> , <u>Osaka H</u> , <u>Hamanoue H</u> , <u>Shimbo H</u> , <u>Tsuji M</u> , <u>Doi H</u> , <u>Saitsumoto N</u> , * <u>Matsumoto N</u> , * <u>Miyake N</u> .	Rapid detection of a mutation causing X-linked leukodystrophy by exome sequencing.	J Med Genet	48	606-609	2011
<u>Narumi Y</u> , <u>Shiiohara T</u> , <u>Yoshihashi H</u> , <u>Sakazume S</u> , <u>van der Knaap MS</u> , <u>Nishimura-Tadaki A</u> , * <u>Matsumoto N</u> , <u>Fukushima Y</u> .	Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) in an infant with Down syndrome.	Clin Dysmorphol	20	166-167	2011
<u>Dai J</u> , <u>Kim O-K</u> , <u>Cho T-J</u> , * <u>Miyake N</u> , <u>Song H-R</u> , <u>Karasugi T</u> , <u>Sakazume S</u> , <u>Ikematsu M</u> , <u>Matsui Y</u> , <u>Nagai T</u> , * <u>Matsumoto N</u> , <u>Ohashi H</u> , <u>Kamatani N</u> , <u>Nishimura G</u> , <u>Furuichi T</u> , <u>Takahashi A</u> , * <u>Ikegawa S</u> .	A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia.	J Hum Genet	56	398-400	2011
<u>Saitsumoto N</u> , * <u>Matsumoto N</u> .	Genetic commentary: De novo mutations in epilepsy.	Dev Med Child Neurol	53	806-807	2011

Saitsu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishioyama N, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N.	Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Rob2 (SRGAP2).	Am J Med Genet	158	199-205	2011
Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, *Matsumoto N.	Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal recessive hypomyelinating leukoencephalopathy.	Am J Hum Genet	90	86-90	2012
Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N.	Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy.	Clin Genet	80	161-166	2011
Hannibal MC#, Buckingham KJ#, Ng SB#, (# denotes equal contribution) Ming J E, Beck AE, McMillin MJ, Gilde rsleeve HI, Big ham AW, Tabor H K, Mefford HC, Cook J, Yoshiura KI, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sud o A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai E H, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, *Bamshad MJ.	Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome.	Am J Med Genet	155	1511-1516	2011

Doi H, Yoshida K, T Yasuda, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S-i, Kato R, Tsurusaki Y, <u>Miyake N</u> , Saito H, Sakai H, Miyatake S, Shina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, *Matsumoto	Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset autosomal recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation.	Am J Hum Genet	89	320-327	2011
Abdel-Salam GM, <u>Miyake N</u> , Eid MM, Abdel-Hamid MS, Hassan N, A, Eid OM, Effat LK, El-Badry TH, El-Kamah GY, El-Darouti M, * <u>Matsumoto N</u> .	A homozygous Mutation in RNU4ATAC as a cause of microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I (MOPD I) with associated pigmentary disorder.	Am J Med Genet Part A	155	2885-2896	2011
Kohei Kawakami, <u>Ken-ichi Matsumoto</u>	Behavioral alterations in mice lacking the gene for tenascin-X.	<i>Biol. Pharm. Bull</i>	34	590-593	2011

## ＜遺伝性結合織病市民公開セミナー＞

ーエーラス・ダンロス症候群／マルファン症候群／ロイス・ディーツ症候群をご存知ですか？ー  
「いま・これから」をご一緒に考えましょう

遺伝性結合織病に関する市民公開セミナーのプログラムと、参加申し込み方法が決まりました。厚生労働省難治性疾患克服事業研究班の結合織に関連する4研究班の代表者による講演と、グループワークを行います。患者さん、ご家族、ご友人、疾患の疑いをお持ちの方、医療従事者など、関心のある方はどなたでも参加できます。【申込方法】をご覧の上、どうぞお申し込みください。本セミナーに関するお問い合わせは、各会場の問い合わせ窓口にお願いいたします。

### 【参加対象者】

結合織に関する病気の患者（疑いのある方）、家族、医療関係者、その他関心のある方々

### 【プログラム】

#### 1. 講演会 13:00～14:30

厚生労働省難治性疾患克服事業研究班の結合織に関連する4研究班の講演です。

エーラス・ダンロス（血管型・新型）研究班	代表 信州大学 古庄知己
過剰運動<hypermobility>症候群研究班	代表 日本医科大学 渡邊淳
マルファン症候群研究班	代表 東京大学 平田恭信
ロイス・ディーツ症候群研究班	代表 国立循環器病研究センター 森崎裕子

#### 2. グループワーク 14:40～16:00

結合織病をめぐる課題を明らかにするために、参加者同士の意見交換する機会をもうけます。

9つの課題（血管・整形・遺伝・福祉・痛み・医療機関・病気・災害・その他）についてグループで話し合う予定です。ぜひご参加ください。

#### 3. 質疑応答・総合討論 16:10～17:00

#### 4. 懇親会（希望者のみ）

### 【参加費】 無料

【会場案内】東京会場と大阪会場があります。

開催日 2011年11月20日（日）

時間 (12:30より受付開始) セミナー13:00～17:00 懇親会 17:00～18:00

場所 日本医科大学 講堂（教育棟2階）（東京都文京区千駄木1-1-5）

<http://college.nms.ac.jp/annai/map.html>

定員 先着200名

主催 厚生労働省難治性疾患克服事業研究班の結合織に関連する4研究班

後援（50音順）日本エーラスダンロス症候群協会（友の会）

NPO法人日本マルファン協会

マルファンネットワークジャパン

