

- degeneration. *Pediatrics*, 29: 764-779, 1962.
2. Danks DM, Stevens BJ, Campbell DE, Gillespie JM, Walker-Smith J, Bloomfield J, Turner B. Menkes' kinky-hair syndrome. *Lancet* I, 1100-1103, 1972.
  3. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準 2010 年版  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>
  4. Kodama H, Fujisawa C. Copper metabolism and inherited copper transport disorders: molecular mechanisms, screening, and treatment. *Metallomics*, 1: 42-52, 2009.
  5. Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W: Inherited copper transport disorders: Biochemical metabolism, diagnosis, and treatment. *Current Drug Metab*, 13: 237-250, 2012.
  6. Kodama, H.; Meguro, Y.; Abe, T.; Rayner, M.H.; Suzuki, K.T.; Kobayashi, S.; Nishimura, M. Genetic expression of Menkes disease in cultured astrocytes of the macular mouse. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 14(6): 896-901, 1991.
  7. Kodama, H. Recent developments in Menkes disease. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 16(4): 791-799, 1993.
  8. Qian, Y.; Tiffany-Castiglioni, E.; Welsh, J.; Harris, E.D. Copper efflux from murine microvascular cells requires expression of the menkes disease Cu-ATPase. *J. Nutr.*, 128(8): 1276-1282, 1998.
  9. Vulpe, C.; Levinson, B.; Whitney, S.; Packman, S.; Gitschier, J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat. Genet.*, 3: 7-13, 1993.
  10. Chelly, J.; Tümer, Z.; Tønnesen, T.; Petterson, A.; Ishikawa-Brush, Y.; Tommerup, N.; Horn, N.; Monaco, A.P. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat. Genet.*, 3(1): 14-19, 1993.
  11. Mercer, J.F.; Livingston, J.; Hall, B.; Paynter, J.A.; Begy, C.; Chandrasekharappa, S.; Lockhart, P.; Grimes, A.; Bhavé, M.; Siemieniak, D.; Glover, T.W. Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat. Genet.*, 3(1): 20-25, 1993.
  12. Kapur S, Higgins JV, Delp K, Rogers B. Menkes syndrome in a girl with X-autosome translocation. *Am J Med Genet*, 26: 503-10, 1987.
  13. Gerdes AM, Tønnesen T, Horn N, Grisar T, Marg W, Müller A, et al. Clinical expression of Menkes syndrome in females. *Clin Genet*, 38: 452-9, 1990.
  14. Beck J, Enders H, Schliephacke M, Buchwald-Saal M, Tümer Z. X;1 translocation in a female Menkes patient: characterization by fluorescence in situ hybridization. *Clin Genet*, 46: 295-8, 1994.

15. Sugio Y, Sugio Y, Kuwano A, Miyoshi O, Yamada K, Niikawa N, et al. Translocation t(X;21)(q13.3; p11.1) in a girl with Menkes disease. *Am J Med Genet*, 79: 191-4, 1998.
16. Abusaad I, Mohammed SN, Ogilvie CM, Ritchie J, Pohl KR, Docherty Z. Clinical expression of Menkes disease in a girl with X;13 translocation. *Am J Med Genet*, 87: 354-9, 1999.
17. Sirleto P, Surace C, Santos H, Bertini E, Tomaiuolo AC, Lombardo A, et al. Lyonization effects of the t(X;16) translocation on the phenotypic expression in a rare female with Menkes disease. *Pediatr Res*, 65: 347-51, 2009.
18. Moller LB, Lenartowicz M, Zobot MT, Josaine A, Burglen L, Bennett C, et al. Clinical expression of Menkes disease in females with normal karyotype. *Orphanet J Rare Dis*, 7(6), 2012.
19. Gu, Y.H.; Kodama, H.; Murata, Y.; Mochizuki, D.; Yanagawa, Y.; Ushijima, H. ATP7A gene mutations in 16 patients with Menkes disease and a patient with occipital horn syndrome. *Am. J. Med. Genet*, 99(3): 217-222, 2001.
20. Møller, L.B.; Mogensen, M.; Horn, N. Molecular diagnosis of Menkes disease: Genotype-phenotype correlation. *Biochimie*, 91(10): 1273-1277, 2009.
21. 児玉浩子：厚生労働科学研究費助成金難治性疾患克服研究事業「Menkes病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発に関する研究」平成 22 年度総括・分担研究報告書。2011 年 3 月
22. Gu YH, Kodama H, Shiga K, Nakata S, Yanagawa Y, Ozawa H. A survey of Japanese patients with Menkes disease from 1990 to 2003: incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 28(4): 473-478, 2005.
23. 顧艶紅. 日本における Menkes 病の疫学, 病態及び治療に関する研究. *日本先天代謝異常学会雑誌* 24(1): 8-15, 2008.
24. Danks DM (1989) Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic basis of inherited disease*, 5<sup>th</sup> edn. McGraw-Hill, New York, pp 1251-1268.
25. Tonnesen T, Kleijer WJ, Horn N. Incidence of Menkes disease. *Hum. Genet*, 86: 408-410, 1991.
26. Baerlocher K, Nadal D. Das Menkes-syndrom. *Ergeb Inn Med Kinderheilk*, 57: 79-144, 1988.
27. 顧艶紅. 日本における Menkes 病の疫学, 病態及び治療に関する研究. *日本先天代謝異常学会雑誌*, 24(1): 8-15, 2008.
28. Gu YH, Kodama H, Kato T. Congenital abnormalities in Japanese patients with

- Menkes disease. *Brain Dev.*, 34(9): 746-9, 2012.
29. 小沢浩、大瀧潮、顧艶紅、児玉浩子：日本における Menkes 病 20 例の症状・治療の実態, 日本小児科学会雑誌 113(8): 1234-1237, 2009.
  30. Ozawa, H.; Kodama, H.; Kawaguchi, H.; Mochizuki, T.; Kobayashi, M.; Igarashi, T. Renal function in patients with Menkes disease. *Eur. J. Pediatr.*, 162(1): 51-52, 2003.
  31. 児玉浩子. 血清銅・セルロプラスミン. 小児臨床検査ガイド. 五十嵐隆、水口雅編. 文光堂 東京 198-203, 2006.
  32. 青木継稔、四宮範明、佐地勉、有村章、安田孝夫、瀬川昌也. Menkes kinky hair 症候群における銅の腸管吸収および治療に関する考察. 日本小児科学会雑誌 82, 284-294, 1978.
  33. Goldstein DS, Holmes CS, Kaler SG. Relative efficiencies of plasma catechol levels and ratios for neonatal diagnosis of Menkes disease. *Neurochem Res* 34: 1464-1468, 2009.
  34. Kaler SG, Holms CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, Liew CJ, Sato S, Patronas N. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 358: 605-614, 2008
  35. Matsuo M, Tasaki R, Kodama H, Hamasaki Y. Screening for Menkes disease using the urine HVA/VMA ratio. *J Inherit Metab Dis*, 28: 89-93, 2005.
  36. Ozawa, H.; Kodama, H.; Murata, Y.; Takashima, S.; Noma, S. Transient temporal lobe changes and a novel mutation in a patient with Menkes disease. *Pediatr. Int.*, 43(4): 437-440, 2001.
  37. Bindu PS, Taly AB, Kothari S, Christopher R, Gayathri N, Sinha S, Nagappa M, Bhatt M, Bharath RD. Electro-clinical features and magnetic resonance imaging correlates in Menkes disease. *Brain and Develop*, Epub ahead of print, 2012.
  38. Cosimo QC, Daniela L, Bevivino E, Carlo DV, Giuseppe F. Kinky hair, kinky vessels, and bladder diverticula in Menkes disease. *J Neuroimaging*, 21: e114-e116, 2011.
  39. Sherwood G, Sarkar B, Kortsak AS. Copper histidine therapy in Menkes' disease: prevention of progressive neurodegeneration. *J Inheret Metab Dis* 12(suppl 2):393-396, 1989.
  40. Sarker B, Lingertat-Walsh K, Clarke JT. Copper-histidine therapy for Menkes' disease *J Pediatr* 123:828-830, 1993.
  41. 清水教一. 先天性銅代謝異常症の臨床と病理. *病理と臨床*, 22: 57-61, 2004.
  42. 児玉浩子. 小児の微量元素代謝異常症. 日本小児科学会雑誌, 113: 795-809, 2009.
  43. Tumer Z, Horn N, Tonnesen T, Christodoulou J, Clarke JTR, Sarkar B. Early copper-histidine treatment for Menkes disease. *Nat Genet*, 12: 11-13, 1996.

44. Kaler SG, Liew CJ, Donsante A, Hicks JD, Sato S, Greenfield JC. Molecular correlates of epilepsy in early diagnosed and treated Menkes disease. *J Inherit Metab Dis*, 33: 583-589, 2010.
45. Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B, Baerlocher KE, Casey R, Horn N, Tumer Z, Clarke JTR. Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet*, 76: 154-164, 1998.
46. Kempainen R, Hamalainen ER, Kuivaniemi H, Tromp G, Pihlajaniemi T, Kivirikko KI. Expression mRNAs for lysyl oxydase and type III procollagen in cultured fibroblasts from patients with the Menkes and Occipital Horn syndromes as determined by quantitative polymerase chain reaction. *Arch Biochem Biophys*, 328: 101-106, 1996.
47. Kodama H, Murata Y, Kobayashi M. Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int*, 41: 423-429, 1999.
48. Olivares JL, Bueno I, Gallati S, Ramos FJ. Late-onset treatment in Menkes disease: is there a correlation between genotype and response to therapy. *Clin Genet*, 69: 363-366, 2006.
49. Tanaka K, Kobayashi K, Fujita Y, Fukuhara C, Onosaka S, Min K. Effects of chelators on copper therapy of macular mouse, a model animal of Menkes' kinky disease. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 69: 217-27, 1990.
50. Kodama H, Gu Y.-H, Shiga K, Fujisawa C, Kozuma T. Effect of copper and diethyldithiocarbamate combination therapy on the macular mouse, an animal model of Menkes disease. *J Inherit Metab Dis*, 28: 971-78, 2005.
51. Bhadhprasit W, Kodama H, Fujisawa C, Hiroki T, Ogawa E. (2012) Effects of copper and disulfiram combination therapy on the macular mouse, a model of Menkes disease. *J Trace Elem Med Biol*, 26: 105-108, 2012.
52. Ogawa E, Kodama H. Effects of disulfiram treatment in patients with Menkes disease and occipital horn syndrome. *J Trace Elem Med Biol*, 26: 102-104, 2012.
53. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*, 47: 2089-2111, 2008.

## Occipital Horn Syndrome (OHS、OMIM# 304150)の診断・診療指針

### 診断指針

筋力低下、歩行障害の男子では、本症を疑い精査する (Class I, Level B)。

1. 頭部単純側面 X 線の occipital horn で本症を強く疑うことができる。  
ただし、年少児では本所見は見られない場合がある (Class I, Level B)。
2. 上記 1. 2. に加えて血清銅、セルロプラスミンが低値であれば、本症と診断できる。  
ただし、血清銅、セルロプラスミンが基準範囲でも本症を完全には否定できない (Class I, Level B)。
3. 培養皮膚繊維芽細胞の銅濃度高値、または/および遺伝子診断で確定診断される (Class I, Level A)。

### 治療指針

1. 現在、有効な治療法は確立されていない。
2. ヒスチジン銅皮下注射とジサルフィラム経口投与の併用療法が 1 例で試みされているが、明らかな治療効果は認められていない (Class IIb, Level C)。

### I. 病態

本症は 1975 年に Lazoff らによって、はじめて報告された<sup>1)</sup>。Ehlers-Danlos syndrome type IX、X-linked cutis laxa とも言われていた<sup>2-4)</sup>。銅は生体に不可欠な必須微量元素で、銅が欠乏すると銅酵素の活性が低下する。成人の銅の 1 日推奨量は 0.9mg とされている<sup>5)</sup>。腸管から吸収された銅は肝臓に取り込まれ、肝臓からの銅の一部はセルロプラスミンとして血液中に分泌されるが、大部分は胆道へ排泄される。尿中への銅の排泄はごく少量である (50  $\mu$ g/日以下)。血液中では、血清銅の約 90%はセルロプラスミン結合銅で、残りの約 10%はアルブミンやアミノ酸と結合している (図 1)。血清中の銅は様々な細胞に取り込まれ利用される。様々な細胞では、細胞膜に存在する銅輸送トランスポーターである CTR1 で細胞内に取り込まれる。サイトソルに取り込まれた銅は、COX1、CCC2、ATOX1 (HAH1) の銅シャペロンにより、それぞれミトコンドリアのチトクローム C オキシダーゼ、サイトソルの Zn/Cu スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、ゴルジ体膜にある ATP7A または ATP7B に運ばれる (図 2)。ATP7A と ATP7B は構造が非常に類似しており (図 3)、サイトソルからゴルジ体への銅の輸送を司っているが、ATP7B は肝細胞で作用しており、ATP7A は肝細胞以外のほとんど全身の細胞で作用している。occipital horn 症候群 (OHS) は ATP7A の遺伝子異常であり、Menkes 病の軽症型で、ATP7A にある程度の残存活性がある<sup>6,7)</sup>。

ATP7A が機能しないと、銅はサイトソルからゴルジ体内に輸送されない。その結果、銅はサイトソルにメタロチオネインと結合して蓄積し、ゴルジ体は銅欠乏になる。ゴルジ体の銅欠乏により、分泌銅酵素の活性低下をきたす (図 4)。本症では、ATP7A 蛋白に 20-30%

の残存活性があるため、Menkes病のように重症にならない<sup>8)</sup>。本症の症状・所見の特徴は結合織異常である。コラーゲンの架橋形成を司るリシルオキシダーゼは分泌銅酵素であり、本症の結合織異常はリシルオキシダーゼ活性低下によるコラーゲン架橋形成の不全によるものと考えられている(図5)。

図1. 正常人の銅の代謝

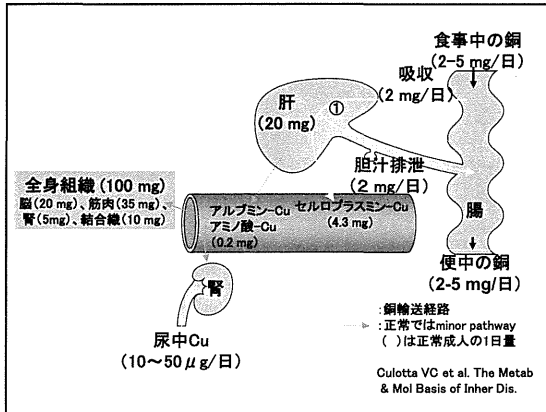


図2. 銅の細胞内代謝

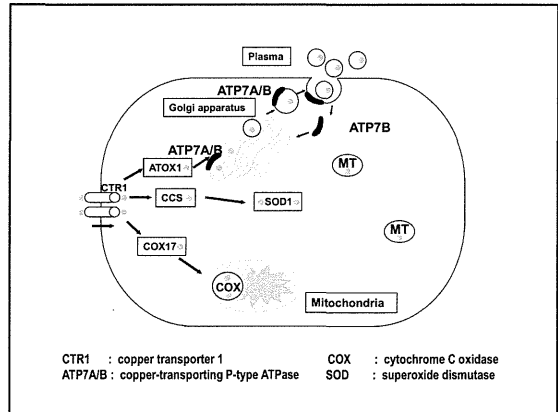


図3. ATP7A/Bの構造

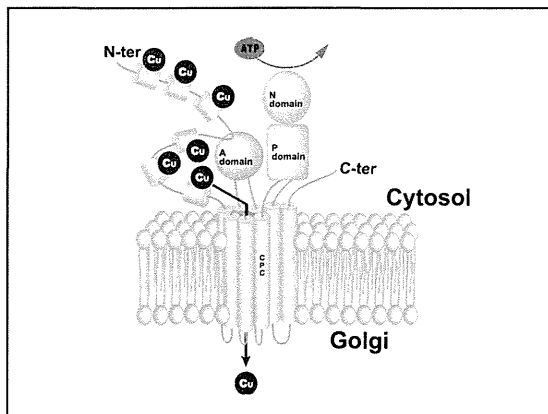


図4. Menkes病の細胞内銅代謝病態

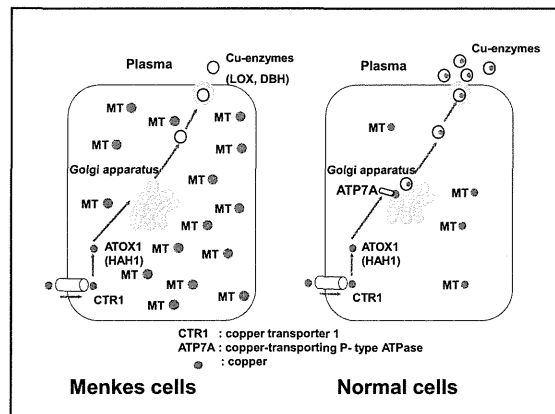
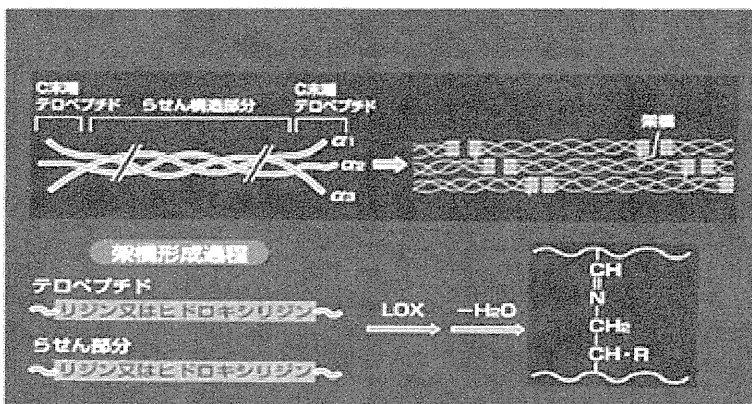


図5. コラーゲンの構造



リシルオキシダーゼ(LOX)は架橋形成を司っている。本症ではリシルオキシダーゼ活性低下により、コラーゲン架橋形成が障害される。

## II. 遺伝形式・遺伝子異常

1993年に本症の責任遺伝子が同定された<sup>9-11)</sup>。ATP7Aは染色体上ではXq13.3に存在し、本症はX染色体劣性遺伝形式を示す。遺伝子変異はsplice site mutationあるいはmissense mutationが主で、そのためATP7Aに残存活性がある。

ATP7A database: [www.LOVD.nl/ATP7A](http://www.LOVD.nl/ATP7A)では今までに報告されていた16人のOHS患者での遺伝子変異が記載されている<sup>12-22)</sup>。そのうち、splice site mutationは7例、missense mutationは7例、プロモーター領域deletionは1例、翻訳領域変異は1例であった。

## III. 発症頻度

我が国での発症頻度に関しては、平成22年度の厚生労働省難治性疾患克服事業で本症患者の実態調査を行った。一次調査は、小児神経専門医、公立病院および大学病院、重症心身障害児施設、帝京大学に相談のあった主治医(合計3,161)に過去10年間での経験症例を調査した。回収率は54.8%であった。2次調査で、7例のMenkes病患者が登録された。この間の全国の男児出生数より換算して約68万男児出生に1人であった<sup>23)</sup>。それ以前に帝京大学に問い合わせのあった患者を含めた9例のうち、6例は散発例で(うち1例は染色体異常で47, XXY、1986年生まれ)、3例は同じ家系で3世代に亘って、発症した例であった。全員男性であった<sup>13, 24-28)</sup>。

海外では、同一家系の症例も含めて、1994年から2013年現在、31例の報告があり、うち1例は女性であった<sup>13-17, 29-39)</sup>。1994年までの海外報告例は、18例である<sup>1-4, 40-42)</sup>。したがって、日本人患者を含めて、1975年以降、世界中で計58症例の報告がある。

## IV. 症状

発症年齢は1~10歳と幅が広い。筋力低下、皮膚の過進展(図6)、関節の過進展など結合組織異常が主である。顔貌はMyopathyに特徴的な顔貌で、歩行は一般に可能であるが、筋力低下によるゆっくりした歩行、ふらつきなどの歩行障害がみられる。筋力低下による側弯症、前弯症が認められる患者が多い(図7)。関節の変形も特徴的で、おそらく筋力低下、関節の過伸展などによるものと思われる(図8)。けいれんを合併する症例が稀にみられるが、精神運動発達は正常か軽度遅延している程度である。繰り返す尿路感染、下痢を合併する患者も多く、鼠径ヘルニアを合併することもある。症状の出現、程度は患者により、かなり異なる。おそらくATP7A蛋白の残存活性の程度によるためと考えられる<sup>43)</sup>。

図 6. Occipital horn 症候群患者の皮膚過伸展



図 7. Occipital horn 症候群患者（筋力低下の程度は症例によって異なる。）

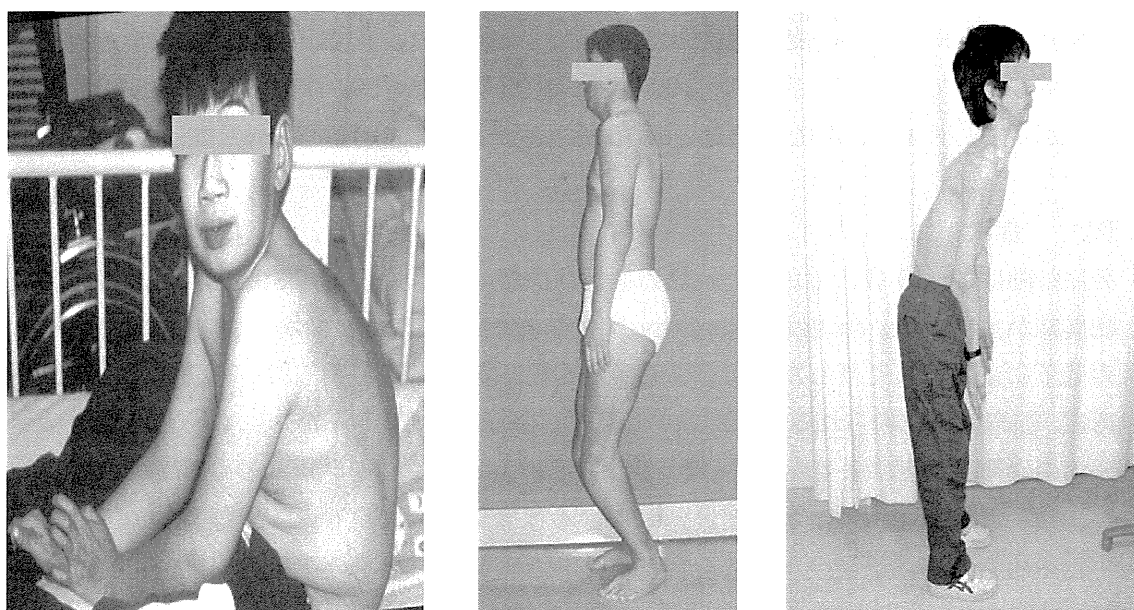




図 8. Occipital horn 症候群の関節変形



## V. 検査

### 1) 生化学検査

血清銅値は正常下限～低下 (23～80 $\mu$ g/dL)、血清セルロプラスミン値も 9～30mg/dL とやや低下～低下まで、さまざまである<sup>43)</sup>。

一般生化学検査での肝機能、血算、腎機能、電解質、乳酸、ピルビン酸などに異常がない。

### 2) 画像検査

#### (1) 頭部単純側面 X 線

後頭骨に角様突出が認められる (図 9)。本所見が本症病名の由来である<sup>1)</sup>。しかし、年少児では見られないことがあり、年長になると出現する。

#### (2) 頭部 MRI、MRS

血管蛇行が認められる (図 10)。しかし、年少児や症状が軽度の本症患者では、血管蛇行が認められないところがある。脳萎縮は殆ど見られない患者が多い<sup>43)</sup>。

#### (3) 骨密度

骨粗しょう症、短長で幅の広い鎖骨が認められる。

#### (4) 培養皮膚繊維芽細胞の銅濃度

培養繊維芽細胞の銅濃度は高値で、確定診断に用いられている<sup>43)</sup>。

図 9. Occipital horn 症候群頭部側面 X 線（角用突起が見られる。→）

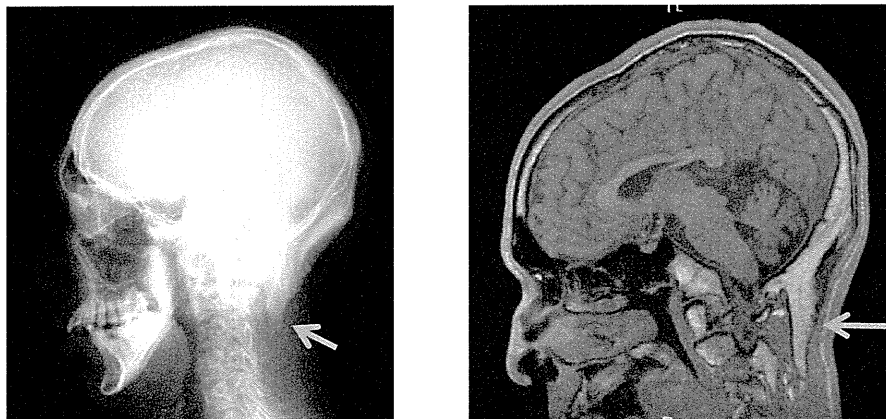
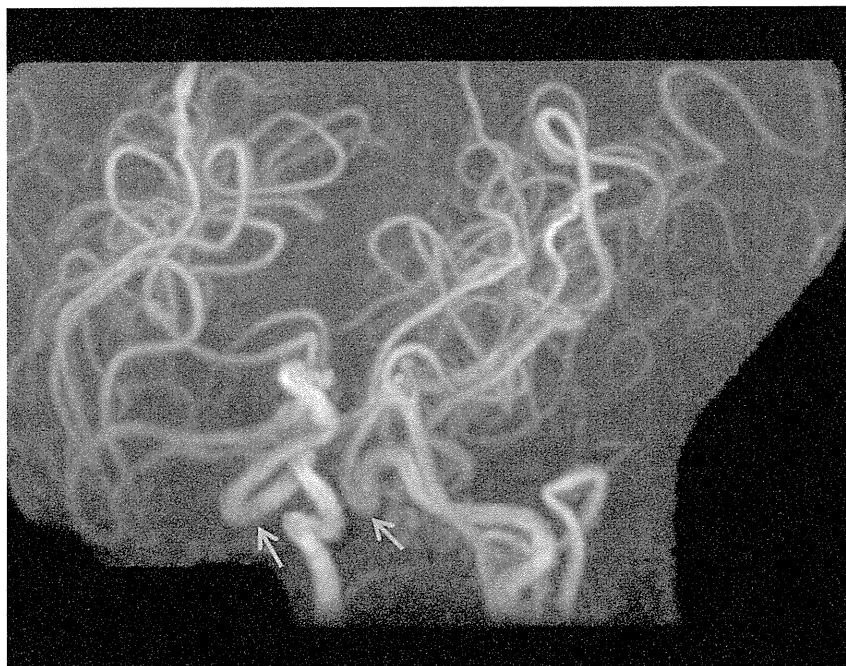


図 10. Occipital horn 症候群の頭部 MRS（血管の蛇行が著明である。）



## VI. 診断

筋力低下、皮膚過伸展、関節過伸展があれば本症を疑い、血清銅、セルロプラスミンの測定、頭部側面 X 線撮影を行う。血清銅、セルロプラスミンが低値で、後頭骨に角様所見があれば、診断できる。上記検査所見が見られない患者でも、本症が疑わしければ、ATP7A の遺伝子解析または培養皮膚線維芽細胞の銅濃度測定を行う。確定診断には、ATP7A 遺伝子変異の同定、および/または、皮膚線維芽細胞の銅濃度高値を証明する

## VII. 治療

現在、有効な治療法は確立されていない。1990年、Tanaka<sup>44)</sup>らはメンケス病モデルマウスである macular mouse に対して塩化銅とともに油性キレート剤である DEDTC (Diethyl) を投与したところ、脳内銅濃度が上昇したことを報告した。現在抗酒癖薬として使用されるジスルフィラム (ノックビン) は、DEDTC の二量体であり体内で DEDTC に分解されることから、DEDTC と同様の効果<sup>45)</sup>を示すことが期待され、動物実験では脳内銅濃度の上昇や、銅酵素活性の増加が示されている<sup>46)</sup>。本症は Menkes 病の軽症型であること、ATP7A 活性が低下しゴルジ体への銅の輸送が障害され分泌銅酵素であるリシルオキシダーゼ活性が低下していることより、ジスルフィラムが効果的であると考えられる。本症患者1例でヒスチジン銅皮下注射とジスルフィラム経口投与の併用療法が試みられているが、明らかな効果は見られていない<sup>47)</sup>。

## VIII. 予後

長期に亘って観察したデータがない<sup>8)</sup>。いままでに報告した男性症例の報告時の年齢は18ヶ月-39歳で、1人女性症例の報告時年齢は50歳であった<sup>30)</sup>。

## 補足

近年、診療のガイドラインを作成するにあたって、そのエビデンスレベルと推奨グレード分類などを検討し“エビデンスに基づく診療ガイドライン”を作成する必要性が言われている。エビデンスレベルや推奨グレードの判定方法として、Minds (Medical Information Network Distribution Service)、Oxford Centre for Evidence などが多くの方法が発表されている。本診療指針を作成するにあたって、個々の論文のエビデンスレベルは提示せず、冒頭に提示した指針に対してエビデンスレベルと推奨グレードを American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)が発表している判定法<sup>48)</sup> (表1)に準拠して決定した。今回提示した指針は本疾患に対しての初めての診療指針であり、今後、より充実したものに改正されることと思われる。

表 1. Grading System for Recommendations <sup>48)</sup>

Classification	Description
Class I	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is beneficial, useful, and effective.
Class II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
Class III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful.

Level of Evidence	Description
Level A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level B	Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C	Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

#### 参考文献

1. Lazoff SG, Rybak JJ, Parker BR, Luzzatti L. Skeletal dysplasia, occipital horns, diarrhea and obstructive uropathy - a new hereditary syndrome. Birth Defects Orig Artic Ser.11(5):71-4, 1975.
2. Sartoris DJ, Luzzatti L, Weaver DD, Macfarlane JD, Hollister DW, Parker BR. Type IX Ehlers-Danlos syndrome. A new variant with pathognomonic radiographic features. Radiology. 152(3):665-70, 1984.
3. Blacston RD, Hirschhorn K, Elsas LJ. Ehlers-Danlos syndrome (EDS), type IX: biochemical evidence for X-linkage. (Abstract) Am J Hum Genet; 41: A49, 1987.
4. MacFarlane JD, Hollister DW, Weaver DD, Brandt KD, Luzzatti L, Biegel AA. A new Ehlers-Danlos syndrome with skeletal dysplasia (Abstract). Am J Hum Genet, 32: A118, 1980.
5. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準 2010 年版  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>

6. Kodama H, Fujisawa C. Copper metabolism and inherited copper transport disorders: molecular mechanisms, screening, and treatment. *Metallomics*, 1:42-52, 2009.
7. Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W: Inherited copper transport disorders: Biochemical metabolism, diagnosis, and treatment. *Current Drug Metab*, 13: 237-250, 2012.
8. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol*. Jan, 7(1): 15-29, 2011.
9. Vulpe, C.; Levinson, B.; Whitney, S.; Packman, S.; Gitschier, J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat. Genet.*, 3: 7-13, 1993.
10. Chelly, J.; Tümer, Z.; Tønnesen, T.; Petterson, A.; Ishikawa-Brush, Y.; Tommerup, N.; Horn, N.; Monaco, A.P. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat. Genet.*, 3(1): 14-19, 1993.
11. Mercer, J.F.; Livingston, J.; Hall, B.; Paynter, J.A.; Begy, C.; Chandrasekharappa, S.; Lockhart, P.; Grimes, A.; Bhave, M.; Siemieniak, D.; Glover, T.W. Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat. Genet.*, 3(1): 20-25, 1993.
12. Gu YH, Kodama H, Murata Y, Mochizuki D, Yanagawa Y, Ushijima H, Shiba T, Lee CC. ATP7A gene mutations in 16 patients with Menkes disease and a patient with occipital horn syndrome. *Am J Med Genet.*, 99(3): 217-22, 2001.
13. Moizard MP, Ronce N, Blesson S, Bieth E, Burglen L, Mignot C, Mortemousque I, Marmin N, Dessay B, Danesino C, Feillet F, Castelnau P, Toutain A, Moraine C, Raynaud M. Twenty-five novel mutations including duplications in the ATP7A gene. *Clin Genet.*, 79(3):243-253,2011.
14. Donsante A, Tang J, Godwin SC, Holmes CS, Goldstein DS, Bassuk A, Kaler SG. Differences in ATP7A gene expression underlie intrafamilial variability in Menkes disease/occipital horn syndrome. *J Med Genet.*, 44(8):492-7, 2007
15. Tang J, Robertson S, Lem KE, Godwin SC, Kaler SG. Functional copper transport explains neurologic sparing in occipital horn syndrome. *Genet Med*. 8(11):711-8, 2006.
16. Borm B, Møller LB, Hausser I, Emeis M, Baerlocher K, Horn N, Rossi R. Variable clinical expression of an identical mutation in the ATP7A gene for Menkes disease/occipital horn syndrome in three affected males in a single family. *J Pediatr.*, 145(1):119-21, 2004.
17. Dagenais SL, Adam AN, Innis JW, Glover TW. A novel frameshift mutation in exon 23 of ATP7A (MNK) results in occipital horn syndrome and not in Menkes disease.

- Am J Hum Genet., 69(2): 420-7, 2001.
18. Ronce N, Moizard MP, Robb L, Toutain A, Villard L, Moraine C. A C2055T transition in exon 8 of the ATP7A gene is associated with exon skipping in an occipital horn syndrome family. *Am J Hum Genet.*, 61(1): 233-8, 1997.
  19. Levinson B, Conant R, Schnur R, Das S, Packman S, Gitschier J. A repeated element in the regulatory region of the MNK gene and its deletion in a patient with occipital horn syndrome. *Hum Mol Genet.* 5(11):1737-42, 1996.
  20. Skjørringe T, Tümer Z, Møller LB. Splice site mutations in the ATP7A gene. *PLoS One.* 6(4):e18599, 2011.
  21. Qi M, Byers PH. Constitutive skipping of alternatively spliced exon 10 in the ATP7A gene abolishes Golgi localization of the menkes protein and produces the occipital horn syndrome. *Hum Mol Genet.* 7(6):1059, 1998.
  22. Møller LB, Bukrinsky JT, Mølgaard A, Paulsen M, Lund C, Tümer Z, Larsen S, Horn N. Identification and analysis of 21 novel disease-causing amino acid substitutions in the conserved part of ATP7A. *Hum Mutat.*, 26(2):84-93, 2005.
  23. 児玉浩子：厚生労働科学研究費助成金難治性疾患克服研究事業「Menkes病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発に関する研究」平成 22 年度総括・分担研究報告書。2011 年 3 月
  24. Wakai S, Ishikawa Y, Nagaoka M, Okabe M, Minami R, Hayakawa T. Central nervous system involvement and generalized muscular atrophy in occipital horn syndrome: Ehlers-Danlos type IX. A first Japanese case. *J Neurol Sci.*, 116(1): 1-5, 1993.
  25. Tsukahara M, Imaizumi K, Kawai S, Kajii T. Occipital horn syndrome: report of a patient and review of the literature. *Clin Genet.*, 45(1):32-5, 1994.
  26. 顧 艶紅、村田 佳子、田中 雅美、望月 大史、鶴沢 祐貴子、牛島 廣治、石川 幸辰、村上 恵子、児玉 浩子。Occipital horn 症候群の遺伝子解析。日本先天代謝異常学会雑誌 15(2):255, 1999
  27. 村山 恵子、9 型 Ehlers Danlos 症候群(Occipital Horn Syndrome)の一家系、脳と発達、27(Suppl.):282, 1995
  28. 吉村 伊保子、佐々木 淳、吉村 教暉。Cutis laxa, ミオパチー, 精神遅滞を伴った症例・補遺 Occipital horn syndrome の 1 例として。神経内科, 35(2): 234-235, 1991.
  29. Mogensen M, Skjørringe T, Kodama H, Silver K, Horn N, Møller LB. Exon duplications in the ATP7A gene: frequency and transcriptional behaviour. *Orphanet J Rare Dis.*, 6(73):1-11, 2011.
  30. Bazzocchi A, Femia R, Feraco P, Battista G, Canini R, Guglielmi G. Occipital horn syndrome in a woman: skeletal radiological findings. *Skeletal Radiol.* , 40(11): 1491-4, 2011.

31. Mentzel HJ, Seidel J, Fitzek C, Vogt S, Zintl F, Kaiser WA. Intracranial and extracranial MR angiography in occipital horn syndrome. *Eur Radiol.*, 10(10):1683, 2000.
32. Møller LB, Tümer Z, Lund C, Petersen C, Cole T, Hanusch R, Seidel J, Jensen LR, Horn N. Similar splice-site mutations of the ATP7A gene lead to different phenotypes: classical Menkes disease or occipital horn syndrome. *Am J Hum Genet.* , 66(4): 1211-20, 2000.
33. De Paepe A, Loeys B, Devriendt K, Fryns JP. Occipital Horn syndrome in a 2-year-old boy. *Clin Dysmorphol*, 8(3): 179-83, 1999.
34. Jacome DE. Epilepsy in Ehlers-Danlos syndrome. *Epilepsia.*, 40(4): 467-73, 1999
35. Mentzel HJ, Seidel J, Vogt S, Vogt L, Kaiser WA. Vascular complications (splenic and hepatic artery aneurysms) in the occipital horn syndrome: report of a patient and review of the literature. *Pediatr Radiol.* 29(1): 19-22, 1999.
36. Levinson B, Conant R, Schnur R, Das S, Packman S, Gitschier J. A repeated element in the regulatory region of the MNK gene and its deletion in a patient with occipital horn syndrome. *Hum Mol Genet.*, 5(11): 1737-42, 1996.
37. Proud VK, Mussell HG, Kaler SG, Young DW, Percy AK. Distinctive Menkes disease variant with occipital horns: delineation of natural history and clinical phenotype. *Am J Med Genet.*, 65(1): 44-51, 1996.
38. Kaler SG. Menkes disease and occipital horn syndrome. *Can Assoc Radiol J.*, 6(6): 480, 1995.
39. Kaler SG, Gallo LK, Proud VK, Percy AK, Mark Y, Segal NA, Goldstein DS, Holmes CS, Gahl WA. Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. *Nat Genet.*, 8(2): 195-202, 1994.
40. Herman TE, McAlister WH, Boniface A, Whyte MP. Occipital horn syndrome. Additional radiographic findings in two new cases. *Pediatr Radiol.*, 22(5): 363-5, 1992.
41. Byers PH, Narayanan AS, Bornstein P, Hall JG. An X-linked form of cutis laxa due to deficiency of lysyl oxidase. *Birth Defects Orig Artic Ser.*, 12(5): 293-8, 1976.
42. Kuivaniemi H, Peltonen L, Palotie A, Kaitila I, Kivirikko KI. Abnormal copper metabolism and deficient lysyl oxidase activity in a heritable connective tissue disorder. *J Clin Invest.*, 69(3): 730-3, 1982.
43. Kodama H, Murata Y, Kobayashi M. Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int*, 41: 423-429, 1999.
44. Tanaka K, Kobayashi K, Fujita Y, Fukuhara C, Onosaka S, Min K. Effects of chelators on copper therapy of macular mouse, a model animal of Menkes' kinky disease. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 69: 217-27, 1990.

45. Kodama H, Gu Y.-H, Shiga K, Fujisawa C, Kozuma T. Effect of copper and diethyldithiocarbamate combination therapy on the macular mouse, an animal model of Menkes disease. *J Inherit Metab Dis*, 28: 971-78, 2005.
46. Bhadhprasit W, Kodama H, Fujisawa C, Hiroki T, Ogawa E. Effects of copper and disulfiram combination therapy on the macular mouse, a model of Menkes disease. *J Trace Elem Med Biol*, 26: 105-108, 2012.
47. Ogawa E, Kodama H. Effects of disulfiram treatment in patients with Menkes disease and occipital horn syndrome. *J Trace Elem Med Biol*, 26: 102-104, 2012.
48. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*, 47: 2089-2111, 2008.



