

201231088B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における
病態解明

平成23年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 渡邊 淳

平成25年(2012)年5月

目 次

I.	研究班構成員名簿	3
II.	総合研究報告	
	過剰運動<hypermobility>症候群における病態解明	
	渡邊 淳	5
	(資料) 本邦における Hypermobility (過剰運動) 症候群 診断基準	
	(資料) 本邦における Hypermobility (過剰運動) 症候群	
	(資料) 遺伝性結合織病市民公開セミナー	
	(資料) Joint Hypermobility Handbook (Brad T. Tinkle 著) 目次	
III.	研究成果の刊行に関する一覧・別刷	35

I 研究班構成員名簿

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における病態解明研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	渡邊 淳	日本医科大学医学部生化学・分子生物学、附属病院 遺伝診療科	准教授
研究分担者	古庄知己 松本健一 松本直通 島田 隆	信州大学附属病院 遺伝子診療部 島根大学総合科学研究支援センター 横浜市立大学医学研究科環境分子医科学・人類遺伝 学・ゲノム医学 日本医科大学医学部生化学・分子生物学	講 師 教 授 教 授 教 授
研究協力者	畠山未来 芳賀信彦 池川志郎 浅原弘嗣 角田 隆 坏 宏一 中西一浩 バニャー・ タン・ナイ ン 永山 寛 二神生爾	お茶の水女子大学大学院ライフサイエンス専攻遺 伝カウンセリング領域 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 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 国立成育医療研究センター研究所 システム発 生・再生医学研究部 日本医科大学附属病院 整形外科 日本医科大学附属病院 集中治療室 日本医科大学附属病院 緩和ケア科 日本医科大学医学部生化学・分子生物学 日本医科大学附属病院 神経内科 日本医科大学附属病院 消化器内科	大学院生 教授 チームリー ダー 部 長 病院講師 病院講師 教授 ポスト・ドク ター 講師 病院講師

II 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告

「Hypermobility（過剰運動）症候群類縁疾患における病態解明」

研究代表者 渡邊淳 日本医科大学准教授

研究要旨：過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類728.5, ICD-10 分類M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低いが、平成22年度に行った過剰運動症候群に関わる類縁疾患の全国調査からは、関節可動性とそれに伴う脱臼と疼痛の改善が課題の中心であり、疼痛管理により患者のQOLは向上すると考えられた。平成23・24年度は、本症候群の「臨床像・自然歴の解明」、「原因の解明」、「診断方法の確立」の3つを目指し、診断、治療を目指した本症候群の病態解明を目標とした。過剰運動症候群による病像の抽出と、原因として考えられるテネイシン欠損症のTNXB遺伝子解析系を構築し日本ではじめての変異を同定した。さらに、エキソーム解析により、疾患原因となる遺伝子群の絞り込みを可能とした。

A. 研究目的

過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類728.5, ICD-10 分類M35.7）は、全身にわたる複数の関節過可動を来す症候群である。本症候群は、乳幼児から青年期に関節周辺の不特定愁訴から発症し、全身の複数の関節過可動から関節脱臼、亜脱臼、関節の変形へと進行することがある。関節症状だけ、あるいは関節以外の皮膚症状、自律神経症状を有することがある。他の結合組織疾患である Ehlers-Danlos 症候群や Marfan 症候群などとの類似性も高く、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、本邦における過剰運動症候群の実態（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。平成22年度の研究では、日本で初めて過剰運動症候群における診療実態の把握を行った。日本医科大学を受診した22名の内、8割は女性であり、青年期より原因不明の複数の関節過可動が進行する。関節症状以外に疼痛、自律神経症状、消化器症状

を呈している者も多くみられた。一方で、男性のみの家系もあり原因が複数あることが示唆された

今年度継続して、過剰運動症候群類縁疾患として、独立して調査研究を行うことは、本邦において本症候群の認知度の向上に繋がり、本症候群の位置づけを本邦において高めることになり、疾患を周知ならびに分類できることで、予防対策を確立し、的確な治療への結びつくことが期待される。

B. 研究方法

本研究（平成23-24年度）は、平成22年度に行った過剰運動<hypermobility>症候群の実態調査ならびに診療指針構築に基づき、本症候群の「臨床像・自然歴の解明」、「原因の解明」、「診断方法の確立」の3つめざし、診断、治療を目指した本症候群の病態解明を目標とする。

1. <臨床像・自然歴解明>（日本医科大学渡邊、信州大学古庄）

罹患者が集積している病院（日本医科大学、信州大学）ならびに調査施設の罹患者診療情報を中心に経過を精査し、本症候群の臨床像・自然歴を明確にした。

2. <原因遺伝子の解明>

平成22年度より集積した患者さんの臨床症状とゲノムDNA（罹患者60名、30家系）を用いて、原因・関連遺伝子を探索する。原因遺伝子を探索として、候補遺伝子、探索遺伝子の2つのアプローチを行う。

1) 候補遺伝子アプローチ（日本医科大学渡邊/島田、島根大学松本）：罹患者60名
近年、hypermobilityで劣性遺伝形式をとる場合にTenascin-X欠損を来す報告がなされた（Schalkwijk J et al. N Engl J Med 345:1167-1175, 2001）。平成22年度は、本研究の罹患者に対して分担研究者である松本（島根大学）が開発したTenascin-Xタンパク検出法を用いて解析したが、欠損する罹患者はいなかった。さらにゲノムレベルでTenascin-X遺伝子解析するシステムを構築した。

2) 探索遺伝子アプローチ（横浜市立大学松本）：罹患者20家系
疾患遺伝子の単離を目指し、疾患情報や家族情報が得られているゲノムDNAを用いて、家系内の罹患者・非罹患者リンケージ解析や次世代シーケンサーを用いたExome解析を行う。

1)、2)それぞれのアプローチで構造異常が判明した遺伝子を同定した際には、病因かどうかを確認するために遺伝子機能解析系を構築し構造異常による機能変化の有無を検討する。

倫理面への配慮

本研究には診療情報を扱う臨床研究の側面と遺伝子解析研究の2つの側面があり、それぞれに該当するガイドラインを遵守するとともに、当該倫理委員会の承認を得て行った。

1. 本研究は、過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患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、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）などを遵守するとともに、日本医科大学附属病院倫理委員会において承認

を得た。具体的には、診療施設から臨床情報を収集する際に、結果の公表方法を含めた十分な説明を行い、同意を得ること、プライバシーの保護に留意することである。

2. 本研究は、(1) 過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患の確定診断としての遺伝子解析、そして、(2)原因遺伝子単離を目的とした遺伝子解析を含む。ヒトを対象とした遺伝子研究であるため、ヒトゲノムを対象とした遺伝子研究であるため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（厚生労働省・文部科学省・経済産業省）、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン（厚生労働省）などを遵守するとともに、日本医科大学遺伝子研究倫理審査委員会において承認を得た。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が患者・家族に十分な説明を行い、同意を得ることを原則とした。

C. 研究結果

1) <臨床像・自然歴解明>

（信州大学 古庄 項 参照）

過剰運動<hypermobility>症候群は様々な診療科に関わることから、本年度は関わる診療科（整形外科、緩和ケア科（麻酔科）、循環器内科、消化器内科、神経内科）の方を研究協力者に加え、診療システムの構築を検討し、診断基準を作成した。特に、22年度の研究調査でも出ていた、疼痛管理ならびに症状の進行については不明な点も多く、各科の連携を基に経過を通じた長期的な経過観察研究が必要であると考えられた。

啓蒙に関しては、関節過可動を来す遺伝性結合織病4研究班による、遺伝性結合織病市民公開セミナーを平成23年度に開催した。

（血管型・新型エーラスダンロス症候群研究班、マルファン症候群研究班などの過剰運動を来す疾患の研究班と連携して研究を行った。）

2) <原因遺伝子の解明>

候補遺伝子アプローチ

過剰運動<hypermobility>症候群に関わる診断システムの確立、解析

欧米では、過剰運動<hypermobility>症候群の約5-10%に血清テネイシンX (TNXB)の低値を認めている(Zweers et al、2005)。研究協力者である島根大学の松本博士が血清テネイシンを測定したが(主に日本医科大学の受診者を中心に)、関節可動性亢進で皮膚所見がみられる方に欠損を同定した。続けて、テネイシンX遺伝子の遺伝子解析システムで解析を進めたところ、1塩基欠失による早期に終始コドンを来す例を同定した。

TNX ホモ欠損に伴う血清プロテオームの変化を明らかにするために、TNX ホモ欠損のこの兄妹2名の血清を用いて、健常人血清に比べて、発現量に差のある蛋白質の同定をプロテオミクス解析により試みた。解析したサンプル数がまだ少ないが、これまでのところ、Panther ソフトウェアによるパスウェイ解析を行ったところ、blood coagulation パスウェイに属する6種類の蛋白質(plasma kallikrein, coagulation factor XII, plasminogen, heparin cofactor 2, prothrombin, antithrombin-III)の発現減少が明らかとなった。

探索遺伝子アプローチ

(横浜市立大学 松本・三宅)

臨床症状から本症候群と診断された典型例5症例にエキソーム解析を行い、機能的に候補遺伝子である可能性が高いと考えられた31遺伝子に関して詳細に検討したが病的変異は同定されなかった。そこで、現在までに集積した全27症例を対象に、新しい解析アルゴリズムとより広いゲノム分画を用いてエキソーム解析を行った。その結果2症例以上に共通してバリエーションを認める遺伝子は505遺伝子であった。その中で、まず4症例以上に共通する優先順位の高い38遺伝子の各バリエーションに対して病原性を予測し、病原性が低いものを除外したところ27遺伝子が候補として残った。そのうち3遺伝子に関しては家系内 segregation に矛盾することが判明し、候補から除

外された。現在のところ、責任遺伝子の同定には至っていない。

D. 考察

過剰運動<hypermobility>症候群は、関節の可動更新(過可動、不安定性)を中心とする症候群であるが、疼痛、立ちくらみ、消化器症状などの症状を伴い、特に関節症状とともに疼痛対策が課題の中心であることが明らかになった。家系調査からは複数の原因があることが示唆された。その中で、本年度は欧米で報告されているテネイシン欠損の本邦例を同定した。テネイシン欠損の過剰運動<hypermobility>症候群での位置づけを検討し、他の原因についても更なる検討を進める。

本疾患は日本において周知されておらず、結合組織疾患の所見として医師に広く知られている皮膚症状が少ない一方で、関節症状・疼痛・消化器症状などの症状に幅が広く、関わる診療科も多く、連携を踏まえた診療システムの構築が必要である。

今後、本症候群を1つのカテゴリーとして「臨床像・自然歴の解明」、「原因の解明」を中心とした研究を継続して進めることで本症候群の病態を明らかにし、本症候群の症状進行の予防、治療方法の開発に結びつけたい。本症候群は1施設あたりの罹患者は少ないが統括して検討することで、本症候群の実態が明らかになると期待している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

渡邊 淳, 佐々木元子, 島田 隆.

Ehlers-Danlos 症候群. 小児科臨床 (in press)

渡邊淳, 島田隆. Ehlers-Danlos 症候群. 先天異常ハンドブック (遠藤文夫編) 中山書店. 410-411, 2013

渡邊淳, 島山未来, 島田隆. 過剰運動症候群. 日本臨牀別冊 新領域別症候群シリーズ 20 先天代謝異常症候群 (第2版) 下-病因・病態研究, 診断・治療の進歩- 日本臨牀社 727-730, 2012

Masuno M, Watanabe A, Banyar Than Naing, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Novel Missense Mutation in the *COL3A1* Gene. *Congenital Anomalies* 52, 207-210, 2011

渡邊淳, 島田隆: Ehlers-Danlos 症候群の基礎. 日本胸部臨床 70: 319-328, 2011

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*. 2011 May;41(5):733-6.

Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T (equal contribution, corresponding author). 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. 2011 Aug;155A(8):1949-58.

Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T (corresponding author). Implantable Cardioverter Defibrillator for Progressive Hypertrophic Cardiomyopathy in a Patient with LEOPARD Syndrome and a Novel *PTPN11* Mutation Gln510His. *Am J Med Genet* Part A. 2011 Oct;155A(10):2529-33.

Kosho T (corresponding author), Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi 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*. 2011 Dec;32(12):1507-1509.

Saitsu H, Igarashi N, Kato M, Okada I, Kosho T, 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*. 2011 Nov;155A(11):2879-84.

Narumi Y, Shiohara M, Wakui K, Hama A,

Kojima S, Yoshikawa K, Amano Y, Kosho T, Fukushima Y. Myelodysplastic syndrome in a child with 15q24 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb;158A(2):412-6.

古庄知己. 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(5):305-319, 2011.

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* 70巻4号:329-337, 2011 (4月)

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」* (編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), *メディカルドゥー* (大阪), 70-71, 2011. 7月.

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」* (編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), *メディカルドゥー* (大阪), 162-163, 2011. 7月.

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」* (編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), *メディカルドゥー* (大阪), 204-205, 2011. 7月.

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*, 『*周産期医学*』編集委員会編, 41巻増刊号, 971-972, 2011.

古庄知己. 18トリソミー症候群. *今日の小児治療指針15版* (総編集: 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅), *医学書院* (東京), 180-181, 2012 (2月)

古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群. *今日の小児治療指針15版* (総編集: 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅), *医学書院* (東京), 186, 2012 (2月)

Kosho T, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experiences of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese Trisomy 18 Parental Support Group. *Am J Med Genet A* (in press).

Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A* (in press).

Kosho T. Discovery and delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome. In: *Current Genetics in Dermatology* (Oiso N, Kawada A, eds), InTech.

Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers-Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. In: *Progress in heritable soft tissue disease*, Springer (in press).

Tsurusaki Y[#], *Kosho T[#] (# denotes equal contribution), Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, *Matsumoto N (*: co-correspondence). Exome sequencing identifies an *OFDI* mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1. *Clin Genet* 83(2): 135-144, 2012.

Kondo E, Nishimura T, Kosho T (corresponding author), Inaba Y, Mitsuhashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K. Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing. *Am J Med Genet A*. 2012 Apr;158A(4):772-8

Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, Kosho T (corresponding author), Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Koike K. Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizures and review of literature. *Am J Med Genet Part A* 158(4): 861-868, 2012.

古庄知己. きこえと遺伝子2 (宇佐美真一編), 金原出版, 2012.

古庄知己. 結合組織疾患-Marfan 症候群と Ehlers-Danlos 症候群. 内分泌・糖尿病・代謝内科 34(3): 210-220, 2012.

古庄知己. デルマタン 4-0-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(5): 305-319, 2011.

古庄知己. Marfan 症候群, Ehlers-Danlos 症候群. 小児内科増刊号・小児疾患の診断治療基準第4版 (編集: 『小児内科』『小児外科』編集委員会), 東京医学社(東京) 44: 850-853, 2012.

古庄知己. エーラスダンロス症候群. 別冊日本臨牀・新領域別症候群シリーズ No. 20・先天異常症候群第2版(下), 日本臨牀社, 721-726, 2012.

*Miyake N[#], Yano S[#] (# denotes equal contribution), Sakai C, Hatakeyama H, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Ogata K, Goto Y, *Matsumoto N. Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous *UQCRC2* mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation. *Hum Mut* (in press)

Tsurusaki Y, Kobayashi Y, Hisano M, Ito S, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome related disorders. *J Hum Genet* (in press)

Yamashita S, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Iai M, Aida N, Tanaka Y. Neuropathology of Leukoencephalopathy with Brainstem and Spinal Cord Involvement and High Lactate caused by a homozygous mutation of *DARS2*. *Brain Dev* (in press)

Nonoda Y, Saito Y, Nagai S, Sasaki M, Iwasaki T, Matsumoto N, Ishii M, Saitsu H. Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to *SPTAN1* gene mutation. *Brain Dev* (in press)

Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Miyake N, Saitsu H, *Matsumoto N. A De Novo Deletion at 16q24.3 Involving *ANKRD11* in a Japanese

- Patient With KBG Syndrome. *Am J Med Genet Part A* (in press)
- Higashiyama Y, Doi H, Wakabayashi M, Tsurusaki Y, , Miyake N, Saitsu H, Ohba C, Fukai R, Miyatake S, Koyano S, Suzuki Y, Kuroiwa Y, Matsumoto N. A novel homozygous *SCARB2* mutation causes late-onset progressive myoclonus epilepsy without renal failure. *Mov disord* (in press)
- Tsurusaki Y[#], *Kosho T[#] (# denotes equal contribution), Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, *Matsumoto N (*: co-correspondence). Exome sequencing identifies an *OFDI* mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1. *Clin Genet* 83(2):135-144, 2013
- Kimura-Ohba S, Kagitani-Shimono K, Hashimoto N, Nabatame S, Okinaga T, Murakami A, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Hojo K, Tomita R, Taniike M, *Ozono K. A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet Part A* 161A(1):203-207, 2013
- Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori F, Yamazaki A, Subo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotype spectrum of *COL4A1* mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 73(1):48-57, 2013
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, *Miyake N, *Matsumoto N (*: co-corresponding). Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44(4):376-378, 2012
- *Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, *Matsumoto N (*: co-corresponding). *KDM6A* point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum Mut* 34 (1): 108-110, 2012
- Miyake N[#], Elcioglu NH[#] (# denotes equal contribution), Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho T-J, Kim O-H, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. *PAPSS2* mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J Med Genet* 49(8): 533-538, 2012
- Miyatake S, Miyake N, Doi H, Ogata K, Kawai M, Matsumoto N. A novel SACS mutation in a Japanese family with atypical phenotype of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). *Intern Med* 51: 2221-2226, 2012
- Sakai H, Suzuki S, Mizuguchi T, Imoto K, Doi H, Kikuchi M, Tsurusaki T, Saitsu H, Miyake N, Masuda M, Matsumoto N. Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and

- dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing. *Hum Genet* 131: 591-599, 2012
- Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A Variant of *RNF213* Predicts Early-Onset and Severe Form of Moyamoya Disease. *Neurology* 78: 803-810, 2012
- Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. *De novo* and inherited mutations in the gene encoding a type IV collagen $\alpha 2$ chain (*COL4A2*) cause porencephaly. *Am J Hum Genet* 90 (1):86-90, 2012
- Kondo Y, Saitsu H, Miyamoto T, Nishiyama K, Tsurusaki T, Doi H, Miyake N, Ryoo N-K, Kim JH, Yu KS, *Matsumoto N. A family of oculofaciocardiodental syndrome (OFCO) with a novel *BCOR* mutation and genomic rearrangements involving *NHS*. *J Hum Genet* 57(3): 197-201, 2012
- Saitsu H, Kato M, Matsumoto N. Haploinsufficiency of *STXBPI* and Ohtahara syndrome. Jasper's basic mechanism of the epilepsies, 4th edition, edited by Noebels J, Avoli M, Rogawski M, Olsen RW, and Delgado-Escueta AV. Oxford University Press Page 824-834, 2012
- Yoneda Y, Saitsu H, Touyama M, Makita Y, Miyamoto A, Hamada K, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Ogata K, Naritomi K, Matsumoto N. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of *NFIX* cause Sotos-like syndrome. *J Hum Genet* 50(3): 207-211, 2012
- Tsurusaki Y, *Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraishi H, Ito J, Tanaka H, Doi H, Saitsu H, Miyake N, *Matsumoto N (* denotes co-corresponding). A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenet* 13(4):327-332, 2012
- Saitsu H, Osaka H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N. A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving *CDKL5*. *Brain Dev* 34(5): 364-367, 2012
- Hamdan FF[#], Saitsu H[#] (# denotes equal contribution), Masuko K, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Spiegelman D, Lacaille JC, Décarie JC, Matsumoto N, Rouleau GA, Michaud JL. Mutations in *SPTAN1* in intellectual disability and pontocerebellar atrophy. *Eur J Hum Genet* 20 (7): 796-800, 2012
- Saitsu H[#], Kato M[#] (# denotes equal contribution), Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Association of genomic deletions in the *STXBPI* gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 81(4): 399-402, 2012
- Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y,

- Kosho T, Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Koike K. Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizures and review of literature. *Am J Med Genet Part A* 158 (4): 861-868, 2012
- Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Saitsu H, Salomons GS, Jakobs C, Aida N, Shinka T, Kuhara T, Matsumoto N. Contiguous deletion of *SLC6A8* and *BAP31* in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab* 106(1): 43-47, 2012
- Writzl K, Primec ZR, Stražišar BG, Osredkar D, Pečarič-Meglič N, Kranjc BS, Nishiyama K, Matsumoto N, Saitsu H. Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with *SPTANI* mutation. *Epilepsia* 53(6): e106-110, 2012
- Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 72(2): 298-300, 2012
- Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. *CASK* aberrations in males with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia* 53(8): 1441-1449, 2012
- Terao Y, Saitsu H, Segawa M, Kondo Y, Sakamoto K, Matsumoto N, Tsuji S, Nomura Y. Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in *POLR3A* encoding the catalytic subunit of polymerase III. *J Neurol Sci* 320(1-2): 102-105, 2012
- Miyatake S, Touho H, Miyake N, Ohba C, Doi H, Matsumoto N. Sibling cases of Moyamoya disease with different *RNF213* genotypes and varying clinical course and severity. *J Hum Genet* 57(12):804-806, 2012
- Saitsu H, Kato M, Matsumoto N. Haploinsufficiency of *STXBPI* and Ohtahara syndrome. Jasper's basic mechanism of the epilepsies, 4th edition, edited by Noebels J, Avoli M, Rogawski M, Olsen RW, and Delgado-Escueta AV. Oxford University Press Page 824-834, 2012
- Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo and Inherited Mutations in COL4A2, Encoding the Type IV Collagen $\alpha 2$ Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet.* 90(1):86-90, 2012
- 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. *SMO1* 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
- *Saitzu 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, Saitzu 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, Saitzu 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, Saitzu 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, Saitzu H, Matsumoto N. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant. *Clin Genet* 80(3): 293-296, 2011.
- Tadaki H, Saitzu 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, Yoshihara 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.
- *Saitsu 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
- *Saitsu 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
- *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 (1):86-90, 2012.
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu 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, Saitsu 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.

Kohei Kawakami, Ken-ichi Matsumoto: Behavioral alterations in mice lacking the gene for tenascin-X. *Biol. Pharm. Bull.* 34: 590-593, 2011.

Ken-ichi Matsumoto. Phosphorylation of extracellular matrix tenascin-X detected by differential mass tagging followed by nanoLC-MALDI-TOF/TOF-MS/MS using ProteinPilot software. *Connect. Tissue Res.* 53: 106-116, 2012.

Ken-ichi Matsumoto, Tomoko Maniwa, Tetsuya Tanaka, Kazumi Satoh, Hideki Okunishi, and Teiji Oda. Proteomic analysis of calcified abdominal and thoracic aortic aneurysms. *Int. J. Mol. Med.* 30: 417-429, 2012.

Teiji Oda, Kouji Shimizu, Akane Yamaguchi, Kazumi Satoh, and Ken-ichi Matsumoto. Hypothermia produces rat liver proteomic changes as in hibernating mammals but decreases endoplasmic reticulum chaperones. *Cryobiology* 65: 104-112, 2012.

Ken-ichi Matsumoto, Kazumi Satoh, Tomoko Maniwa, Asuka Araki, Riruke Maruyama, and Teiji Oda. Noticeable decreased expression of tenascin-X in calcific aortic valves. *Connect. Tissue Res.* 53: 460-468, 2012.

松本健一. エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子の一つのテネイシン X. 臨床化学, 日本臨床化学会, 42: 22-29, 2013.

松本健一. 大動脈弁石灰化と細胞外マトリックス・テネイシン X. *Vascular Medicine*, 先端医学社, 9: 印刷中, 2013.

2. 学会発表

Watanabe A, Naing BT, Sasaki M, Akutsu K, Kosaihiira S, Gemma A, Shimada T. An intronic mutation affecting pre-mRNA splicing in the *COL3A1* gene as novel mechanisms causing vascular

Ehlers-Danlos syndrome. American Society of Human Genetics Meeting 2012 (San Francisco, CA, USA, Nov 6-10, 2012)

Naing BT, Watanabe A, Hatamochi A, Morisaki H, Shimada T. Phenotype differences in patients with nonsense mutations of *COL3A1* causing nonsense-mediated mRNA decay in vascular Ehlers-Danlos Syndrome. First International Symposium on the Ehlers-Danlos Syndrome. (Ghent, Belgium, Sep 8-11, 2012)

Watanabe A, Naing BT, Shimada T. A novel gene therapy strategy for vascular Ehlers-Danlos syndrome. First International Symposium on the Ehlers-Danlos Syndrome. (Ghent, Belgium, Sep 8-11, 2012)

Watanabe A, Hatakeyama M, Tsunoda R, Matsumoto K, Kawame H, Shimada T. Hypermobility Syndrome in Japan. First International Symposium on the Ehlers-Danlos Syndrome. (Ghent, Belgium, Sep 8-11, 2012)

Watanabe A, Hatakeyama M, Tsunoda R, Matsumoto K, Kawame H, Shimada T. The first case of Tenascin-X deficient type Ehlers-Danlos syndrome in Japan. European Human Genetics Conference 2012 (Nuremberg, Germany, June 24-24, 2012)

渡邊 淳 エーラスダンロス症候群. 第一回桜山臨床病理症例検討会～名古屋市立大学 web CPC～平成24年7月24日 名古屋市立大学

渡邊 淳. 遺伝子診療の現場では-遺伝情報を医療現場で適切に扱うには 今, 臨床の現場で起こりつつあること. 第3回遺伝医学夏期集中セミナー (平成23年7月, 於東京大学医科学研究所)

升野光雄, 渡邊 淳, 藤本 亘, 二宮伸介, 上田恭典, 近藤英生, 山内泰子, 尾内一信, 黒木良和. *COL3A1* 遺伝子新規ミスセンス変異による血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 日本人類遺伝学会 第56回大会 (平成23年11月, 於幕張メッセ)

Banyar Than Naing, 渡邊 淳, 佐々木 元子, 塚 宏一, 小齊平 聖治, 弦間 昭彦, 島田 隆. イントロンの塩基置換から新規スプライシングを来した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例. 日本人類遺伝学会 第56回大会 (平成23年11月, 於幕張メッセ)

Atsushi WATANABE, Miki HATAKEYAMA, Ryu TSUNODA, Ken-ichi MATSUMOTO, Hiroshi KAWAME, Takashi SHIMADA. Hypermobility syndrome in Japan. European Human Genetics Conference 2011 (May, 2011. Amsterdam RAI, The Netherlands)

古庄知己、鳴海洋子、関島良樹、福嶋義光、水内麻子、山下浩美、玉井真理子、櫻井晃洋、渡邊淳. 下肢の痙性で発症、広汎性発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群. 第35回日本遺伝カウンセリング学会 (遺伝医学合同学術集会) (平成23年6月16-19 於 京都大学、京都)

古庄知己、鳴海洋子、三宅紀子、関島良樹、渡邊淳、松本直通、福嶋義光. 下肢の痙性で発症、発達障害を伴い急速進行性の経過をた

どる重症関節型エーラスダンロス症候群。
第34回日本小児遺伝学会学術集会（平成23年8月11日 於 パシフィコ横浜、横浜）

古庄知己¹⁾、三宅紀子²⁾、水本秀二³⁾、籀持淳⁴⁾、高橋淳⁵⁾、鳴海洋子¹⁾、福嶋義光¹⁾、菅原一幸³⁾、松本直通²⁾。1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 2) 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 3) 北海道大学大学院先端生命科学研究所・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 4) 獨協医科大学皮膚科 5) 信州大学医学部運動機能学講座。デルマトン 4-0 硫酸基転移酵素欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群。第3回 日本小児科学会長野地方会（平成23年6月5日 於 長野県佐久勤労者福祉センター、佐久）

古庄知己、鳴海洋子、関島良樹、福嶋義光、水内麻子、山下浩美、玉井真理子、櫻井晃洋（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）、渡邊淳（日本医科大学付属病院 遺伝診療科・ゲノム先端医療部）。下肢の痙性で発症、広汎性発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群。第35回日本遺伝カウンセリング学会（遺伝医学合同学術集会）（平成23年6月16-19 於 京都大学、京都）

古庄知己¹⁾、鳴海洋子¹⁾、三宅紀子²⁾、関島良樹¹⁾、渡邊淳³⁾、松本直通²⁾、福嶋義光¹⁾。1) 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部、2) 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学、3) 日本医科大学付属病院 遺伝診療科・ゲノム先端医療部。下肢の痙性で発症、発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群。第34回日本小児遺伝学会学術集会（平

成23年8月11日 於 パシフィコ横浜、横浜）

古庄知己¹⁾ 水内麻子¹⁾ 鳴海洋子¹⁾ 玉井真理子¹⁾ 山下浩美¹⁾ 涌井敬子¹⁾ 高津亜希子²⁾ 田中恭子²⁾ 菊地範彦²⁾ 大平哲史²⁾ 岡賢二²⁾ 塩沢丹里²⁾ 金井誠³⁾ 福嶋義光¹⁾。1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部、2) 産科婦人科学、3) 保健学科小児・母性看護学。出生前遺伝カウンセリングを起点とする遺伝性疾患のフォローアップ。第13回遺伝性疾患に関する甲信越・北陸出生前診断研究会（平成23年10月1日 於 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部、松本）

古庄知己^{1,2)}、鳴海洋子^{1,2)}、関島良樹¹⁾、坂本明之³⁾、成田信代⁴⁾、高橋淳⁴⁾、加藤博之⁴⁾、渡邊淳⁵⁻⁷⁾、三宅紀子⁸⁾、松本直通⁸⁾、福嶋義光^{1,2)}。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) 信州大学 医学部 麻酔蘇生学講座 4) 信州大学 医学部 運動機能学講座 5) 日本医科大学 付属病院 遺伝診療科・ゲノム先端医療部 6) 日本医科大学 生化学・分子生物学 7) 日本医科大学 大学院医学研究科 分子遺伝医学専攻 8) 横浜市立大学 大学院医学研究科 遺伝学。下肢の痙性、発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群。日本人類遺伝学会第56回大会（平成23年11月9日～12日 於 幕張メッセ、千葉）

招待講演「エーラスダンロス症候群研究班」
古庄知己 遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 東京（平成23年11月20日 於 日本医科大学教育棟、東京）

招待講演「エーラスダンロス症候群研究班」

古庄知己 遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 大阪 (平成 23 年 12 月 10 日 於 大阪府医師協同組合 大ホール, 大阪)

招待講演「ジストロフィン異常症児および家族への早期介入の試み」古庄知己. 第 17 回信州遺伝子診療研究会 (平成 24 年 1 月 20 日 於 信州大学医学部第 1 臨床講堂, 松本)

古庄知己, 清水健司, 岡本伸彦, 三宅紀子, 大橋博文, 松本直通, 福嶋義光. D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の診断基準および健康管理指針の構築. 第 35 回日本小児遺伝学会 (平成 24 年 4 月 19 日 於 久留米大学筑水会館, 久留米).

古庄知己, 福嶋義光, 三宅紀子, 松本直通, 水本修二, 菅原一幸, 坂翔太, 野村義宏, 岳鳳鳴, 佐々木克典, 中山淳, 岡田尚巳, 武田伸一. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 の欠損による新型 Ehlers-Danlos 症候群の発見, 疾患概念の確立, 遺伝子治療の開発. 第 110 回信州整形外科懇談会 (平成 24 年 8 月 18 日 於 信州大学医学部附属病院).

Kosho T, Mizumoto S, Kobayashi M, Fujita Y, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N. Pathophysiological features of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome (DD-EDS). American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting, San Francisco, Nov 6-10, 2012.

招待講演「デルマタン硫酸 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST-1) 欠損による新型エーラスダンロス症候群の発見および疾患概念の確立～根治療法の開発をめざして～」古庄知己 国立精神・神経医療研究センター神経研究所内セミナー (平成 24 年 4 月 20 日 於 研究所 3 号館セミナールーム, 小平).

招待講演「整形外科疾患は遺伝性・先天性疾患の宝庫～代表的疾患から古庄型 EDS まで～」古庄知己 信州大学医学部整形外科学教室・整形外科セミナー (平成 24 年 9 月 3 日 於 信州大学医学部附属病院).

招待講演「デルマタン硫酸 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST-1) 欠損による新型エーラスダンロス症候群の発見および疾患概念の確立」古庄知己 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・市民公開シンポジウム (平成 24 年 6 月 9 日～10 日 於 信州大学医学部附属病院, 松本)

招待講演「EDSの臨床～基本的なこと、新しいこと～」古庄知己 2012年度JEFA総会 (2012/6/30, 於 横浜市浦舟地域ケアプラザ)

2012 Illumina Asica Pacific Scientific Summit [Exome analysis in mendelian disorders] Naomichi Matsumoto (Invited speaker) (Sheraton Mirage Resort & Spa Gold Coast, Gold Coast, Australia, April 24, 2012)

神戸大学大学院医学研究科講義・松本直通「遺伝性疾患のエクソーム解析」・2012年5月29日・神戸大学医学部

第 5 回みやこ小児神経臨床懇話会 (特別講演)・松本直通・「小児神経疾患における遺伝子研究の潮流」2012年6月9日・メルパルク京都

2012 イルミナ次世代シーケンサーユーザーフォーラム・松本直通 (招待講演)・「遺伝性疾患のエクソーム解析」・2012年6月20日・東京国際フォーラム

European Human Genetics Conference 2012 Naomichi Matsumoto “Genetic abnormalities in Coffin-Siris syndrome” (poster) (Nuremberg Conference Center, Nuremberg, Germany, June 24-24, 2012)