

- Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet.* 2012. 57: 593-600
- 10) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, **Okamoto N**, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet.* 2012. 55: 400-403
- 11) Wada Y, Kadoya M, **Okamoto N**. Mass spectrometry of apolipoprotein C-III, a simple analytical method for mucin-type O-glycosylation and its application to an autosomal recessive cutis laxa type-2 (ARCL2) patient. *Glycobiology.*2012. 22: 1140-1144
- 12) Takanashi J, **Okamoto N**, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:3112-8

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

表1 CHARGE 症候群 新生児・乳児 健康管理ガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	総合診察・遺伝学的検査 (染色体・遺伝子検査) 遺伝カウンセリング実施 家族支援	総合診察・身体計測 遺伝学的検査 家族支援
発達・神経系	筋緊張の評価 運動発達評価 脳神経検査	精神運動発達評価 理学療法実施
心臓・循環器系	心エコー・心電図・胸部 レントゲン 先天性心疾患精査・治療	先天性心疾患手術 手術後のフォロー RS ウィルス感染予防
消化器系	哺乳力評価・レントゲン 嚥下障害の評価管理 食道閉鎖・気管食道瘻手術	胃食道逆流症管理 経口・経管栄養管理 嚥下機能評価
気道・呼吸器系	後鼻孔閉鎖・狭窄治療 気道検査・呼吸状態管理	後鼻孔閉鎖・狭窄 喉頭・気管軟化症
耳鼻咽喉科	聴力検査 (ABR など) 顔面神経麻痺 耳介の形態 (左右比較) 内耳・中耳検査 (CT)	聴力検査・補聴器 顔面神経麻痺 耳介の形態 (左右比較) 内耳・中耳検査 (CT)
眼科	虹彩・眼底検査 小眼球など精査	虹彩・眼底検査 眼位
泌尿器系 内分泌	外性器所見 (精巣 陰茎) 腎エコー 甲状腺機能	外性器所見 (精巣 陰茎) 腎エコー
整形外科	筋骨格系評価	
歯科・口腔	口唇・口蓋検査 哺乳力評価	口唇裂修復術 生歯状態確認

表2 CHARGE 症候群 幼児期・学童期 健康管理ガイドライン

	幼児期	学童期以降
総合的	総合診察 身体発育評価 家族支援 療育機関と連携	総合診察 身体発育評価 家族支援 学校と連携
発達・神経系	就学準備 心理発達テスト 言語聴覚訓練 作業療法	就学相談・支援教育 心理発達テスト 言語聴覚訓練
心臓・循環器系	先天性心疾患フォロー 血圧測定 RS 予防	循環器定期健診 血圧測定
消化器系	胃食道逆流症管理 経口・経管栄養管理 摂食嚥下訓練	経口・経管栄養管理
気道・呼吸器系	喉頭・気管軟化症 呼吸器感染症注意	
耳鼻咽喉科	定期的聴力検査 CT 評価 補聴器・人工内耳検討 中耳炎治療 言語聴覚訓練	定期的聴力検査 補聴器・人工内耳 中耳炎治療 言語聴覚訓練
眼科	視力検査・視能訓練 斜視 屈折異常 定期的眼科検診	視力検査・視能訓練 斜視 屈折異常 定期的眼科検診
泌尿器系 内分泌系	外性器発育／検尿 成長評価 骨年齢 成長ホルモン測定 不足なら補充療法	定期健診／検尿 性ホルモン検査 思春期遅延評価 必要時 性ホルモン補充
整形外科	筋骨格系検査 側彎評価 理学療法 作業療法	筋骨格系検査 側彎評価 理学療法 作業療法
歯科・口腔	定期的歯科検診 う歯予防	定期的歯科検診 う歯予防 必要に応じ矯正歯科

表3 ルビンシュタイン-テイビ症候群 健康管理ガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	総合的な診察 診断を疑う 染色体検査 遺伝カウンセリングが必要 医療・保健・福祉の連携 保健師家庭訪問 社会資源の紹介	発達評価 運動発達促進 身体計測 染色体・遺伝子検査 呼吸器感染症に注意 予防接種勧奨
神経	筋緊張低下	運動発達遅滞の評価 頸定、寝返り、座位、 よつばいなど 遅れあれば療育を考慮
心臓、循環器 呼吸器	先天性心疾患の検査 超音波検査、レントゲン、 心電図	先天性心疾患の検査 RS ウイルス予防 呼吸器感染に注意
消化器系	嘔吐 哺乳不良	胃食道逆流症 誤嚥に注意 経口摂取不良 離乳の遅れ 嘔吐、便秘に注意
腎臓 泌尿器系	停留精巣 尿道下裂	停留精巣 尿道下裂 腎エコーによる腎形態評価
眼科	斜視、 鼻涙管閉鎖・狭窄 内反症、結膜炎	左記同様 定期的診察
耳鼻咽喉科	聴力検査 (ABR など)	聴力検査 上気道の問題
整形外科	母指変形、多指症など	母指変形、多指症など
歯科・口腔	高口蓋	咀嚼が苦手 生歯状態確認

表4 ルビンシュタイン-テイビ症候群 健康管理ガイドライン

	幼児期	学童期
総合的	6ヶ月ごとの診察 療育機関 (PT OT ST) 身体発育評価 療育手帳 特別児童扶養手当	年1回の診察 肥満・メタボリック症候群 栄養相談 身体発育評価 ケロイド体質に注意 療育手帳 特別児童扶養手当
神経 発達 精神	筋緊張低下 精神運動発達遅滞 2-4歳で歩行開始 行動面、発達状況を把握する 心理発達テスト実施	精神運動発達遅滞 行動面確認 学習面のサポート 教育現場との連携 心理発達テスト実施
心臓、循環器 呼吸器	先天性心疾患手術後経過観察 間質性肺炎に注意	心疾患既往者の経過観察 抜歯後は感染性心内膜炎予防
消化器系	経口摂取不良 胃食道逆流 逆流性食道炎 嘔吐 便秘	便秘
内分泌系 腎臓	腎疾患に注意 検尿する	思春期早発例あり 肥満、血糖や脂質代謝検査 蛋白尿 ネフローゼ症候群
眼科	近視、乱視、遠視、斜視 鼻涙管狭窄 さかまつげ 白内障 緑内障	近視、乱視、遠視、斜視 定期的眼科診察 白内障 緑内障
耳鼻咽喉科	滲出性中耳炎、難聴、扁桃肥大 睡眠時無呼吸	滲出性中耳炎、難聴、扁桃肥大 睡眠時無呼吸
整形外科	定期的整形外科診察 環軸椎亜脱臼 扁平足 指の手術を行うことあり	環軸椎亜脱臼 扁平足 外反母趾 その他の関節の状態確認
歯科・口腔	定期的歯科受診 齲歯予防 咬合の状態	定期的歯科受診 齲歯予防 咬合の状態

表5 ルビンシュタイン-テイビ症候群 健康管理ガイドライン

	成人期
総合的	年1回の内科的診察を行う（必要に応じてさらに多く） 健康状況・生活状況を把握する 肥満、生活習慣病の精査 血球計算、肝機能・腎機能、脂質代謝、血糖など年1回の血液検査実施尿検査も行う 腫瘍の合併に注意 ケロイド体質に注意する
神経・精神	認知面 精神面の評価
心臓、循環器	聴診を行う 必要に応じてレントゲン 心電図 エコー検査
消化器系	胃食道逆流 便秘 消化器系がん（胃がん、大腸がんの検診）
泌尿器科 婦人科	女性では子宮がん、乳がんの検診を受ける
眼科	近視、遠視、乱視、緑内障、白内障に注意 定期的眼科検診
耳鼻咽喉科	滲出性中耳炎、睡眠時無呼吸
整形外科	環軸椎亜脱臼（有症状時の検査） 扁平足 膝蓋骨、膝や足関節の状態を確認
歯科・口腔	定期的歯科受診 齲歯予防 咬合の状態 歯周疾患

平成24-25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究

研究分担者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨

上信越地域は広大であり、かつ、1施設で持ちうる診療上の機能が限定的である。従来、先天異常疾患群患者に対する医療的、療育的支援の施設間・主治医間格差が問題となっていた。本プロジェクトにおいて、上信越を代表する成育医療施設である信州大学医学部附属病院を中心に、プラダ-ウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病などに関する多施設・多職種の連携診療体制を発展し、「包括的臨床遺伝ネットワーク構想：信州から世界へ」を構築した。

Wolf-Hirschhorn 症候群は、4番染色体短腕の欠失に基づき（責任領域は従来 WHSCR2 とされてきた）、顔貌上の特徴、成長障害、精神運動発達遅滞、および痙攣などを生じる症候群である。今回、本症に関する本邦初の実態調査を行った。アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析により、複雑な構造異常やモザイクを検出することに成功した。患者における染色体構造異常の正確な把握には、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることが有用である。また、欠失サイズと内臓などの合併奇形の頻度および痙攣の重症度（乳児期発症、重責）とは相関することを示した。臭化物は痙攣の軽快に有効であると考えられた。さらに、*CPLX1*、*CTBP1* 遺伝子を含む WHSCR2 より遠位の 0.84-1.3Mb 領域も痙攣発症に関係している可能性が示された。アレイ CGH により、*CPLX1*、*CTBP1*、*LETMI* を含む、かつ、サイズが 6 Mb をこえる欠失があれば、早期発症および重責ハイリスク群として、注意深い症状および脳波のフォローと痙攣発症時には早期からの臭化物投与を考慮する必要がある。

18トリソミーは、重篤な先天異常症候群の代表的存在であり、積極的治療を行うべきか、緩和的医療を提供すべきか、様々な意見がある。今回、18トリソミーの会との共同研究で、本症に関する包括的実態調査を行った。少なくない施設で帝王切開、人工呼吸管理などの積極的治療が行われていた。積極的治療により、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供していることが明らかになった。また、長野県立こども病院と愛知県心身障害者コロニー中央病院との共同研究により、従来絶対的予後不良因子とされてきた食道閉鎖に対しても、根治術を行うことにより長期生存しうることを世界で初めて示した。

「上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究」プロジェクトチーム

古庄知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部、小崎班分担研究者）

福嶋義光（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）

涌井敬子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）

大橋博文（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

西恵理子（長野県立こども病院遺伝科）

上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

信州大学医学部附属病院は、長野県立こども病院とともに、上信越を代表する成育医療施設である。当地域は広大であり、かつ、1施設で持ちうる診療上の機能が限定的である。従来、先天異常疾患群患者に対する医療的、療育的支援の施設間・主治医間格差が問題となっており、どこに生まれても児にとって最適な支援が受けられるようなシステムの構築が急務であった。

本プロジェクトの目的は、いくつかの代表的な疾患について多施設共同診療体制を構築、統一的な

A. 研究目的

標準プロトコールに沿った医療的、療育的支援を模索することである。

Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

4p-症候群 (Wolf-Hirschhorn syndrome ; WHS) は、4 番染色体短腕の欠失に基づき、顔貌上の特徴、成長障害、精神運動発達遅滞、および痙攣などを生じる症候群である。頻度は 1/50,000 出生児と推定されている。男女比は 1:2 と女兒が多い。

G 分染法で検出しえない微細欠失を有する場合には診断されていない症例もあるとされる。～55% は単純な欠失、40～45% が不均衡型相互転座 (de novo の場合、片親が均衡型相互転座保因者の場合)、残りが他の複雑な構造異常により発症する。G 分染法で検出する欠失が 50～60%、責任領域 WHSCR (Wolf-Hirschhorn syndrome critical region) のプローブを用いた FISH 法で検出する欠失が 95% 以上とされる。WHSCR は 4 番染色体短腕末端より約 2Mb に局在する 165kb 領域 (WHSCR1) と 1.3～1.9Mb に局在する 300～600kb 領域 (WHSCR2) とが指摘されている。両領域にまたがる *WHSC1* 遺伝子が 4p-症候群の顔貌上の特徴および精神運動発達遅滞に関与すると推定されている。また、WHSCR2 に局在する *LETMI* 遺伝子が痙攣発症に関係している可能性が示唆されている。

75% 以上の例に認められる症状として、顔貌上の特徴 (Greek warrior helmet appearance, 小頭, 前頭部～眉間の突出, 眼間開離, 内眼角ぜい皮, 弓状眉毛, 短い人中, 両端の下がった口, 小顎, 耳前部突起・ろう孔を伴う耳介低形成), 子宮内に始まる成長障害, 知的障害, 筋緊張低下, 筋低形成, 痙攣・特徴的な脳波異常, 経口摂取困難がある。50～75% の例に認められる症状として、皮膚変化 (血管腫, 大理石様・乾燥した皮膚), 骨格異常, 頭蓋顔面非対称, 眼瞼下垂, 歯の異常, 抗体欠損がある。25～50% の例に認められる症状として、難聴, 心疾患, 視神経・聴神経異常, 口唇口蓋裂, 泌尿生殖器系の異常, 脳構造異常, 型にはまった動き (手を洗う・ぱたぱたする, 体をゆらす) がある。25% 未満の例に見られる症状として、肝臓, 胆嚢, 腸管, 横隔膜, 食道, 肺, 大動脈の異常がある。

生命予後は痙攣, 先天性心疾患, 腎疾患・腎機能

の重症度による。神経学的予後については、約 45% が 2～12 歳で歩行可能となる (25% が独立歩行, 20% がサポートを得て)。知的障害は軽度 10%, 中等度 25%, 重度 65% である。6% が単純な文章を話す。ほとんどの例がコミュニケーション・スキルを持ち、年齢とともに改善する。18% が自律的に摂食したり、着替えたり、簡単は手伝いをする。約 10% が 8～14 歳で日中の排便コントロールが可能となる。全例、緩徐ながらもあらゆる側面を着実に発達を遂げる。

以上のように、自然歴データが蓄積されつつある本症であるが、痙攣発作の発症機序の詳細を含め、病態には未だ不明な点が多い。また、本邦における本症患者の自然歴に関するまとまった臨床記録は未だない。本プロジェクトの目的は、平成 22-23 年度 Wolf-Hirschhorn 症候群班 (福嶋班) の活動で開始された国内患者に対する臨床的および分子細胞遺伝学的調査の総括を行うことである。さらに、最新の文献および国内診療状況をふまえて、実践的なフォローアップ指針 (案) を作成することである。

その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

<18 トリソミーの包括的調査>

18 トリソミーは、3,500～8,500 人に 1 人の頻度で見られる頻度の高い染色体異常症候群であり、重度成長発達遅滞, 先天性心疾患など多彩な合併症を呈する。13 トリソミーとともに生命予後不良の先天性疾患の代表的存在であり、海外の大規模調査によれば 1 年生存率は 5～10%、主な死亡原因は無呼吸発作とされている。日本の新生児医療現場では、愛護的ケアに重点を置く施設もあれば、積極的治療を考慮する施設もあり、こうした対応上の相違を生じる一因は医療的介入の有効性を含めた自然歴に関する情報の不足にあると考えられる。

近年、積極的治療を進める日本の施設から医療的介入の有効性を含めた重要な知見が報告されており、呼吸・循環・栄養管理を含めた標準的な新生児集中治療により生命予後が改善されること (1 年生存率で 20-30%、主な死亡原因は先天性心疾患・肺高血圧を背景とした心不全・肺高血圧の増悪) (Kosho et al., 2006)、児によっては適切なタイミングの心臓手術により生命予後・QOL が改善されることが明らかになりつつある (Kaneko et

al., 2008, 2009; Kobayashi et al., 2010; Maeda et al., 2011)。

本プロジェクトの目的は、本症の診療指針を構築する上での基本となる、より包括的かつ詳細なエビデンスを構築することである。

B. 研究方法

上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

平成 24-25 年度、多施設、多職種による共同診療体制の構築が求められる疾患/症候群をリストアップし、連携体制構築のための検討会を開催した。

Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

全国の小児医療機関に呼びかけ、臨床症状および染色体 G 分染法・4p サブテロメア FISH 法により診断された 22 患者を収集した。アレイ CGH と FISH 法による詳細な染色体構造解析および臨床症状の分析を行った。また、最新の文献および国内診療状況に基づいて、フォローアップ指針(案)の作成を試みた。

その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

<18 トリソミーの包括的調査>

2003 年に患者会「18 トリソミーの会」(<http://18trisomy.com/>)が行った質問紙による実態調査結果を見直し、論文化への作業を行った。

従来食道閉鎖は 18 トリソミーのなかでも絶対的予後不良因子とされてきた。積極的に外科的介入を行ってきた 2 施設(長野県立こども病院、愛知県心身障害者コロニー中央病院)における合計 24 症例の治療成績を検討した。

C. 研究結果

上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

現時点で多施設・多職種共同診療体制を構築しえた疾患/症候群またはテーマはプラダ-ウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病、先天

性難聴、不妊症、新型出生前検査(NIPT)であり、定期的な検討会を開催している。

NIPT に関しては、信州 NIPT ワーキングを 1-2 か月毎に開催し、信州大学医学部附属病院、県立こども病院を中心に、小児科医、産科医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、看護師、助産師、報道関係者、学生が自由に話し合う機会をもっている。県内でのニーズが多いと感じられないこと、導入により通常の出生前診断の質の低下をまねくおそれがあること、検査自体の持つ簡便性と包括性は本質的に優性思想的でありこれまで取り組んできた信州大学医学部附属病院や長野県立こども病院の医療の理念にもとるとの懸念があることから、現時点で導入には至っていない。

プラダ-ウィリ症候群においては、2 歳前までの成長ホルモン早期導入と早期からの積極的栄養管理からなる県内統一プロトコルを策定、他地域で類を見ない多施設および多科共同診療体制を構築した。取り組みのなかで、早期からの積極的栄養管理によりほとんどの例において本邦における成長ホルモン投与開始基準である身長-2SD 未満にしうること、乳幼児期の PWS 児の呼吸障害の主因は中枢性無呼吸・低換気でありこれは早期からの GH 投与で悪化しないこと、定期的 PSG と耳鼻科診察が重要であること、扁桃肥大による閉塞性無呼吸が増悪した場合には扁桃摘出後に GH を安全に再開できること、甲状腺機能低下症を伴うことが少なくないこと、GH 投与直後から活気や反応性が向上すること、しかしながら、ケトーシスを伴う無症候性の低血糖が潜在する場合があります。適切な炭水化物摂取を含めたきめ細やかな栄養指導が必要であることなどが明らかになった。これらは、平成 25 年度日本小児科学会で報告した。

ジストロフィン異常症については、初の県内患者実数調査を行い、国立精神・神経医療研究センターが主導する「筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク」の施設に認定(単一施設ではなく地域連携チームとしては全国初)された。また、マルファン症候群、エーラスダンロス症候群などの結合組織疾患、ダウン症を初めとする染色体異常症についても実質的には多科・多施設連携共同診療体制を構築しえた。

Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴

および健康管理指針の構築

20例が端部欠失を、2例が中間部欠失を有し、端部欠失例のうち4例が他染色体領域の重複を伴っていた。4pの欠失サイズは2.06 Mb~29.42 Mbであり、全例においてWHSCR2を含んでいた(図1)。

2例が複雑な構造異常モザイクを呈した。Patient 20は、G分染法では“46,XY,del(4)(p15.2p16)”との結果であった。アレイCGHで明らかな4p端部のコピー数減少が検出された(21 Mb、平均Log2値-0.775)のに加えて、10q端部のコピー数が軽度増加(1.27 Mb、平均Log2値+0.365)しており、重複モザイクの可能性が示唆された(平均Log2値は、1コピーすなわち欠失の場合-0.8前後、2コピーすなわち正常の場合0前後、3コピーすなわち重複の場合+0.5前後とされている)。Metaphase FISHで検討したところ、同一切断点を有する転座染色体der(4)t(4;11)(p15.31;q25)が22/30細胞、単純な4p端部欠失del(4)(p15.31)が8/30細胞であった(図2)。

Patient 15は、G分染法では4p中間部欠失と正常細胞とのモザイク“46,XY,del(4)(p15.3p16.1)[26]/46,XY[4]”であった。アレイCGHでは、12.01 Mbの4pコピー数減少における平均Log2値は-0.764と単純な欠失を示すものであり、G分染法の結果と矛盾するのではないかと思われた。Metaphase FISHで検討したところ、欠失切断点(サイズ)の異なる2系統の細胞del(4)(p16.3)(欠失サイズ2.48-2.66 Mb、11/56細胞)、del(4)(p15.33)(欠失サイズ12.01 Mb、45/56細胞)が検出された(図3)。

最小欠失例(Patient 1; 2.06 Mb)および中間部欠失例(Patient 13; 8.85 Mb)を除き、典型的なGreek Warrior Helmet様顔貌を呈した(図4)。

欠失サイズが大きいほど、合併症として、先天性心疾患、腎奇形、眼構造異常、口唇口蓋裂、骨格異常を有する頻度が上昇した(表1)。

特記すべき合併症として、高コレステロール血症が5/14例に、多発性外骨腫が1例に認められた。

痙攣の頻度は95%(20/21例)、発症月齢の中央値は9か月(1か月~30か月)、重責率(発症例中の重責例の頻度)は70%(14/20)であった。6例が難治性の経過をとった(中央値3歳7か月[9か

月~6歳0か月])のに対し、14例では軽快または消失した(中央値6歳2か月[8か月~18歳])。11例がVPAの投与を、4例がPB/CZP/CLB/Br(臭化K/Na)の投与を受けていた。Br(臭化K/Na)の投与を受けた4例全員において、痙攣は軽快した。

症度を検討した。Small deletion type (<6 Mb)では、痙攣発症平均月齢は16.5か月(7~30か月)、乳児期発症率は33%(2/6)、重責頻度は1%(1/6)であった。Intermediate deletion type (6-15 Mb)では、痙攣発症平均月齢は8.2か月(6~12か月)、乳児期発症率は89%(8/9)、重責頻度は100%(9/9)であった。Large deletion type (>15 Mb)では、痙攣発症平均月齢は6か月(1~14か月)、乳児期発症頻度は80%(4/5)、重責頻度は80%(4/5)であった。すなわち、痙攣の重症度においては、欠失サイズと相関(Small deletion typeは、Intermediate / Large deletion typeより軽症)すると考えられた。

上記研究成果はAmerican Journal of Medical Genetics誌に受理され、online publishされた(Shimizu et al., 2014)。

その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

<18トリソミーの包括的調査>

65人のフルトリソミー児の情報を収集しえた。女児は44人であった。17%(11/65)が出生前に超音波異常所見より疑われ、羊水染色体検査で確定診断された。57%(37/65)が帝王切開で出生した。出生時の平均在胎週数は38週6日であり、平均体重は1920g(-2.6SD)であった。51%(24/47)が無呼吸発作を生じた。13人が痙攣発作を起こし、発症年齢の中央値は2か月(0日~2歳)であった。全員、全身強直性痙攣であった。1人で消失、2人で軽快、6人で特変なく持続、2人で増悪した。36%(18/50)が主治医より集中治療/積極的治療を提示された。45%(27/60)が間欠的強制換気(IMV)による人工呼吸管理を受け、そのおよそ半数が抜管できた。9人が食道閉鎖、臍帯ヘルニア、先天性心疾患の手術、また、気管切開術を受けた。15%(8/55)が全量経口摂取でき、45%(29/64)が自宅退院できた。緩徐ながらも着実な精神運動発達認められ、10歳以上の長期生存者のうち2人が独歩可能となった。1歳以上の長期生存と有意な

相関があった臨床的特徴は、出生後に診断されること、未熟性がないこと、出生時体重が重いこと、食道閉鎖がないこと、抜管できたこと、特別な工夫なく経口摂取できること、退院できること、であった。親たちは、18トリソミー児を前向きに育てており、児も生存している限り親や同胞と交流できているようであった (Kosho et al., Am J Med Genet Part A 161A: 1531-1542, 2013)。

18トリソミー児における食道閉鎖は、絶対的予後不良因子と考えられてきた。これに対し、積極的外科治療を行ってきた長野県立こども病院および愛知コロン中央病院における 24 症例の治療成績を検討し、治療の有効性を検討した。9 人が姑息的治療のみで、うち 6 人が胃瘻+/-腸瘻、3 人が胃瘻と気管食道瘻切除を受けた。15 人が根治術（食道吻合および気管食道瘻切除）を受けており、うち 10 人が一期的手術、5 人が二期的手術を受けた。結果、術中死亡例はなかった。17 人が経腸栄養を開始でき、うち 3 人が経口栄養を開始できた。3 人が退院できた。1 年生存率は根治術群で 27%、姑息術群で 0%であった。死亡原因の多くは心疾患であった。以上から、18トリソミーにおける食道閉鎖は適切に根治手術が行われれば、必ずしも絶対的予後不良因子にはならないこと、一期的手術よりも二期的の方が安全かもしれないこと (図 5; Group 1 は胃瘻のみ、Group 2 は胃瘻と気管食道瘻切除といった姑息術のみであり、Group 3 は一期的、Group 4 は二期的根治術を施行)、併行して丁寧な心疾患の管理が重要であることが示された。本報告は、18トリソミー児の食道閉鎖のマネジメントに関する世界初の報告であり、American Journal of Medical Genetics 誌に受理され、publish された (Nishi et al., Am J Med Genet Part A 164: 324-330, 2014)。

D. 考察

上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

本プロジェクトを通じて、複数の先天異常症候群に関する多施設・多職種共同診療体制が確立したことにより、当該疾患に関する合併症の早期発見、早期治療を含めた医療の質は飛躍的に向上した。また、他の稀な先天異常症候群の診療においても、プロジェクトを通じてつながっていった人的交流関係により、プラスの作用が現れ始めている。現在、こうして生まれ始めた連携の芽をさらに発

展させるために、また、今後の難病医療の変革を視野に入れて、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部を中心に、院内各科（小児科、脳神経内科、循環器内科、心臓血管外科、整形外科、皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、糖尿病内分泌内科など）および県内多施設と共同して「包括的臨床遺伝ネットワーク構想：信州から世界へ」を構築することになった (図 6)。

Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

本邦初の本症に関する包括的調査を行った。染色体の正確な構造決定において、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることの重要性が認識された。

4p 末端から 6Mb 未満の小さい欠失を有する例では、痙攣の発症が遅く、重積の頻度も少ない傾向にあった。従来本症候群における痙攣の責任遺伝子とされていた *LETMI* の欠失を有するが、痙攣を発症していない例の存在（本研究における Patient 13、Maas らの報告における Case 6 [2008]）、*LETMI* の欠失を持たないが痙攣を発症したより端部欠失の例の存在 (Faravelli et al., 2007; Maas et al., 2008 の Case 1; Misceo et al., 2012; Zollino et al., 2008)、さらに端部の欠失で痙攣を持たない例の存在 (Concolino et al., 2007) から、*LETMI* を含む WHSCR2 よりも遠位の 0.76-1.3 Mb 領域に痙攣発症に関係する遺伝子が局在する可能性が示唆された (図 7)。

機能的に関連する *CPLX1*、*CTBP1* が候補遺伝子であると考えられた。*CPLX1*、*CTBP1* および *LETMI* を含む大きい欠失において痙攣重責を伴い重症化したことも矛盾しないことであると考えられた。*CPLX1* は、転写 co-repressor として多くの遺伝子の調節領域に作用することが知られている。ラットモデルにおいて、ケトン食や 2DG は Ctbp 活性を刺激し、NRSF 転写因子と共同して、てんかん発症シグナル分子と考えられる BDNF の発現を抑制することが示されている (Garriga-Canut et al., 2006)。*CTBP1* は、syntaxin と結合してシナプス小胞の結合を調整するとされており、Cplx1 欠損マウスで痙攣の報告がある (Reim et al., 2001)。

以上から、WHS における痙攣のマネジメントとして、アレイ CGH により、*CPLX1*、*CTBP1*、*LETMI*

を含む、かつ、サイズが6 Mb をこえる欠失があれば、早期発症および重責ハイリスク群として、注意深い症状および脳波のフォローと痙攣発症時には早期からの臭化物投与を考慮する必要があると考えられた。

今回の臨床調査および最新の文献の検討により、以下のような本邦の現場に合わせた診療指針（案）を作成した。

出生時～新生児期

1. 診断：臨床症状から疑われたら、染色体 G 分染色法、Wolf-Hirschhorn 症候群の責任領域のプローブを用いた FISH を行う。
2. 入院：新生児集中治療、各種合併症の検索、きめ細やかなファミリーケアを実現できる総合（地域）周産期医療センターでの入院管理を考慮する。
3. 栄養：経管栄養による安定した栄養管理を基本とする。経口摂取は慎重に開始し、喘鳴や誤嚥を認める場合には胃食道逆流のスクリーニングを行う。
4. 循環器：50%が先天性疾患を有するため、全例で心エコーを含めたスクリーニングを行う。
5. 泌尿器：30%以上が尿路奇形（腎無形成、嚢胞性異形成・低形成、oligomeganephroma、馬蹄腎、膀胱外反、閉塞性腎症など）を有するため、全例で腎エコー、検尿によるスクリーニングを行うとともに、発熱時には尿路感染症を疑う。
6. 骨格系：60-70%は骨格系に異常を認めるため、baseline の全身骨 X 線写真を撮影する。
7. 中枢神経系：～80%が脳奇形を有し、50-100%は痙攣を発症し、精神運動発達遅滞は必発であるため、baseline の脳 MRI、脳波を実施する。
8. 眼科：baseline の眼科診察で、先天性形態異常（視神経コロボーマ、眼瞼低形成など）のスクリーニングを行う。
9. 耳鼻科：伝音性（40%）および感音性（15%）難聴のリスクがあるため、baseline の耳鼻科診察および ABR による先天的聴器異常および難聴のスクリーニングを行う。
10. 免疫系：69%が抗体産生異常を有するため、全

例で baseline の IgG/A/M スクリーニングを行う。

11. 臨床遺伝学的支援：臨床遺伝専門医に紹介し、検診、遺伝カウンセリングにより疾患受容など心理社会的支援を行うとともに、家族計画上の相談に対応する。アレイ CGH および Metaphase FISH を活用した詳細な構造解析により、正確な情報提供を図る。
12. サポートグループの案内：フォーシーズン（<http://homepage2.nifty.com/f-season/index.html>）、染色体起因しょうがいじの親の会 Four Leaf Clover（<http://www.eve.ne.jp/FLC/>）がある。

乳児期

1. 小児科診療：地域中核病院小児科での定期検診が健康管理の軸となる。成長・栄養状態の評価と対応（経管栄養が長期化する見込みであれば、胃瘻造設を考慮）、痙攣発作を生じた場合の精査・加療、心臓・腎臓合併症の状況に応じた検診と治療、感染症の予防と罹患時の対応、その他救急時の対応など。
2. 全身状態が落ち着いたら（半年前後）、療育的支援の導入を考慮する。最初は全身運津発達の評価と向上のための理学療法と摂食のための言語療法が標準的である。手先の動きが出てくる 1 歳頃から作業療法の導入も考慮する。
3. 眼科、耳鼻科の定期検診を継続する。頻回の精査・加療すべき合併症があれば、その方針に沿って、特段急を要する問題がなければ、半年毎程度の検診を計画する。
4. 臨床遺伝専門医による検診を継続し、心理社会的支援、家族計画上の相談に対応する。

幼児期～学童期

1. 小児科診療（定期検診、合併症の治療、救急対応）を継続する。
2. 個別の療育的支援を継続する。地域通園施設での集団的療育による支援を考慮する。就学が近づけば、合併症および発達段階に合った教育環境を相談する（特別支援学校の利用を中心に）。
3. 臨床遺伝専門医による検診を継続し、心理社会

的支援を行う。片親の均衡型染色体構造異常に関連した構造異常を有する患児の場合、再発率が一般よりも高いため、羊水染色体検査を含めた出生前診断についても有用性・留意点などについて相談する。

学童期～

1. 小児科診療（定期検診、合併症の治療、救急対応）を継続する。
2. 個別の療育的支援を継続する。
3. 適切な教育環境を準備する。

その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

<18トリソミーの包括的調査>

本調査により、帝王切開、人工呼吸管理などの積極的治療を行うことにより、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供している様子が明らかになった。最近の新生児集中治療、心臓手術など積極的治療の有効性を示す報告（Graham et al., 2004; Kosho et al., 2006; Kaneko et al., 2008; Kaneko et al., 2009; Maeda et al., 2011）および親の思いに関する報告（Walker et al., 2008; Bruns, 2010; Janvier et al., 2012）、および今回明らかした食道閉鎖の外科的介入に関するエビデンス（Nishi et al., Am J Med Genet Part A 164: 324-330, 2014）を含めて、本症児への積極的治療の妥当性を示唆するものと考えられた。

E. 結論

上信越を代表する成育医療施設である信州大学医学部附属病院を中心に、プラダーウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病、先天性難聴などに関する多施設・多職種の連携診療体制が構築され、「包括的臨床遺伝ネットワーク構想：信州から世界へ」として維持・発展することになった

Wolf-Hirschhorn症候群患者における染色体構造異常の正確な把握には、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることが有用である。

欠失サイズと内臓などの合併奇形の頻度および痙攣の重症度（乳児期発症、重責）とは相関すると考えられた。また、*CTBP1* 遺伝子を含む 0.84-1.3Mb 領域に局在する *CPLX1*、*CTBP1* が痙攣発症と関係している可能性がある。アレイ CGH により、*CPLX1*、*CTBP1*、*LETMI* を含む、かつ、サイズが 6 Mb をこえる欠失があれば、早期発症および重責ハイリスク群として、注意深い症状および脳波のフォローと痙攣発症時には早期からの臭化物投与を考慮する必要がある。

18 トリソミーは重篤な疾患であるが、帝王切開、人工呼吸管理、心疾患や食道閉鎖に対する外科的介入などの積極的治療を行うことにより、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kosho T (corresponding author), Mizumoto S, Sugahara K. Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14). In: Handbook of glycosyltransferases and related genes (Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T, eds), Springer (in press).

Shimizu K, Wakui K, **Kosho T (corresponding author)**, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet Part A [Epub ahead of print].

Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, **Kosho T (corresponding author)**. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. Am J Med Genet Part A 164(2): 324-330, 2014.

Kosho T (corresponding author), Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a

Japanese trisomy 18 parental support group. *Am J Med Genet Part A* 161A(7): 1531-1542, 2013.

Kosho T (corresponding author), 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 Part A* 161A(6): 1221-1237, 2013.

Tsurusaki Y, **Kosho T (equal contribution, corresponding author)**, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. *Clin Genet* 83(2): 135-144, 2013.

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, Croatia, pp73-86, 2013.

Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers-danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:145-59, 2014.

Sugiura K, Takeichi T, Tanahashi K, Ito Y, **Kosho T**, Saida K, Uhara H, Okuyama R, Akiyama M. Lamellar ichthyosis in a collodion baby caused by CYP4F22 mutations in a non-consanguineous family outside the Mediterranean. *J Dermatol Sci*, 2013 [Epub ahead of print].

Nitta H, Unoki M, Ichianagi K, **Kosho T**, Shigemura T, Takahashi H, Velasco G, Francastel C, Picard C, Kubota T, Sasaki H. Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 58(7): 455-460, 2013.

Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, **Kosho T**, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary

neurological diseases in Japan. *J Hum Genet*. 58(8): 560-563, 2013.

Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, **Kosho T**, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet Part A* 161(9): 2234-2243, 2013.

Higashimoto K, Jozaki K, **Kosho T**, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet* [Epub ahead of print].

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 Part A* 158A(4): 772-778, 2012.

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* 158A(4): 861-868, 2012.

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. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris

syndrome. Nat Genet 44(4): 376-378, 2012.

Takezawa Y, **Kosho T**, Matsuda K, Taira C, Ito Y, Hidaka E, Sugano M, Narumi Y, Mizuuchi A, Kobara H, Wakui K, Okumura N, Fukushima Y, Honda T. [Case with intrauterine fetus death: interphase fluorescence in situ hybridization using buccal cells is useful for examining chromosomal abnormalities when placental villus not available]. Rinsho Byori 60(1): 32-36, 2012.

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 Part A 158A(2): 412-416, 2012.

古庄知己：遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～。日本遺伝カウンセリング学会誌 34(1)：20, 2013.

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。日本遺伝カウンセリング学会誌 34(1): 21-29, 2013.

古庄知己：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の臨床遺伝科医として思うこと。日本遺伝カウンセリング学会誌 (in press)

古庄知己：18 トリソミー児の調査を通じて。ネオネイタルケア 26(5), 2013.

古庄知己：遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～。日本遺伝カウンセリング学会誌 34(1)：20, 2013.

古庄知己：その他の遺伝性大動脈瘤・大動脈解離—血管型エーラスダンロス症候群。最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC(42) 大動脈瘤・大動脈解離，鈴木亨，永井良三（編）85-92, 2013.

古庄知己：グリコサミノグリカンの異常と新型 Ehlers-Danlos 症候群（古庄型）。病理と臨床 31(8): 852-860, 2013.

古庄知己：18 トリソミー症候群。小児科臨床増刊号『臨床医が知っておきたい先天異常』66：55-60, 2013.

古庄知己：4p-症候群，5p-症候群。周産期医学特集『染色体異常と先天異常症候群の診療ガイド』43(3): 363-367, 2013.

古庄知己，福嶋義光：遺伝カウンセリングのノウハウ。臨床と研究 89 巻 5 号：635-640,

2012（5月）。

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：エーラスダンロス症候群。XIV 結合組織異常。先天代謝異常症候群 第 2 版，pp721-726, 日本臨牀社，大阪，2012（2012/12/20）

古庄知己：Marfan 症候群，Ehlers-Danlos 症候群。五十嵐隆（責任編集），小児疾患の診断治療基準 第 4 版，pp850-853, 東京医学社，東京，2012（2012/11/1）

古庄知己：新生児領域における出生前診断の進歩。Fetal & Neonatal Medicine 4(3): 34-39, 2012.

2. 学会発表

一般演題

古庄知己，三宅紀子，福嶋義光，松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況。第 36 回日本小児遺伝学会（平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島、広島）。

古庄知己，三宅紀子，福嶋義光：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。第 116 回日本小児科学会学術集会（平成 25 年 4 月 19 日 於 広島）。

古庄知己，石川 真澄，黄瀬 恵美子，鳴海 洋子，関島 良樹，櫻井 晃洋，丸山 孝子，佐藤 瞳，水内 麻子，山下 浩美，玉井 真理子，河村 理恵，涌井 敬子，福嶋 義光：遺伝性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（平成 25 年 6 月 20 日～23 日 於 信州大学医学部附属病院、松本）。

古庄知己，岳鳳鳴，坂翔太，積田奈々，笠原優子，岡田尚巳，水本秀二，小林身哉，中山淳，三宅紀子，野村義宏，江良沢実，籠持淳，石川 真澄，涌井敬子，福嶋義光，松本直通，菅原一幸，佐々木克典，武田伸一：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素（D4ST1）欠損による Ehlers-Danlos 症候群（DDEDS）の疾患モデルの構築と検証。日本人類遺伝学会第 58 回大会（2013/11/21-23 於：江陽グランドホテル）。

Kosho T，Yue F，Saka S，Tsumita N，Kasahara Y，Okada T，Mizumoto S，Kobayashi M，Nakayama J，Miyake N，Nomura Y，Era T，Hatamochi A，Fukushima Y，Matsumoto N，Sugahara K，Sasaki K，Takeda S: Establishment and Validation of iPS

Cells and Knockout Mice for dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, Oct 22-26, 2013.

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、鳴海洋子、関島良樹、櫻井晃洋、福嶋義光、水内麻子、山下浩美、玉井真理子、成田伸代、高橋淳、加藤博之、坂本明之、林田美江、越川めぐみ、出浦美智恵、矢野卓也、唐木千穂：「新・重症関節型エーラスダンロス症候群」3 症例の診療状況。第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（平成 24 年 6 月 9 日～10 日 於 信州大学医学部附属病院、松本）。

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）。

古庄知己、水本秀二、小林身哉、藤田芳和、中山淳、三宅紀子、野村義宏、簗持淳、福嶋義光、菅原一幸、松本直通：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素（D4ST1）欠損による Ehlers-Danlos 症候群（DD-EDS）の病態探索。日本人類遺伝学会第 57 回大会（2012/10/25-27 於：京王プラザホテル）。

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

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（DDEDS）の発見」第 11 回東北小児成長フォーラム（2014/1/30 於 ホテルメトロポリタン

仙台）。

古庄知己：「小児科領域における遺伝学の進歩」松本市小児科医会（2014/1/25 於 松本館丸ノ内ホール）。

古庄知己：「遺伝性・先天性疾患を持つ人たちを診療し、支援する側から日本の出生前診断を考える～18トリソミーの臨床研究と信州 NIPT ワーキングの取り組みを通じて～」第 156 回染色体研究会（2013/12/14 於 東京医科大学病院）。

古庄知己：「新型出生前検査の実際と問題点～18トリソミーに関する最新の知見を含めて～」第 249 回長野県周産期カンファレンス（2013/11/6 於 信州大学医学部附属病院）。

古庄知己：「信州での PWS ケア～信州 PWS プロジェクト～」Meet the Specialists（2013/9/15 於 六本木アカデミーヒルズ）。

古庄知己：「18 トリソミーの会アンケート調査結果論文化までの道のり」18トリソミーの会公開シンポジウム in 滋賀（2013/7/14 於 ピアザ淡海 滋賀県立県民交流センター）。

古庄知己：「信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の遺伝科医としての関わりと想い」古庄知己 シンポジウム 2「出生前診断新時代を迎えて」第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（平成 25 年 6 月 22 日 於 川崎市産業振興会館、川崎）。

古庄知己：「EDS 研究の現状」2013 年度 JEFA 総会（2013/5/25 於 日本医科大学）。

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

古庄知己：「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」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）。

古庄知己：「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 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).

受賞

古庄知己：平成 25 年度日本医師会医学研究奨励賞「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」（平成 25 年 11 月 1 日 於 日本医師会館）.

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光：第 116 回日本小児科学会学術集会最優秀演題賞（広島県知事賞）
「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」（平成 25 年 4 月 19 日 於 広島）

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光、松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況. 第 36 回日本小児遺伝学会（平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島、広島）.

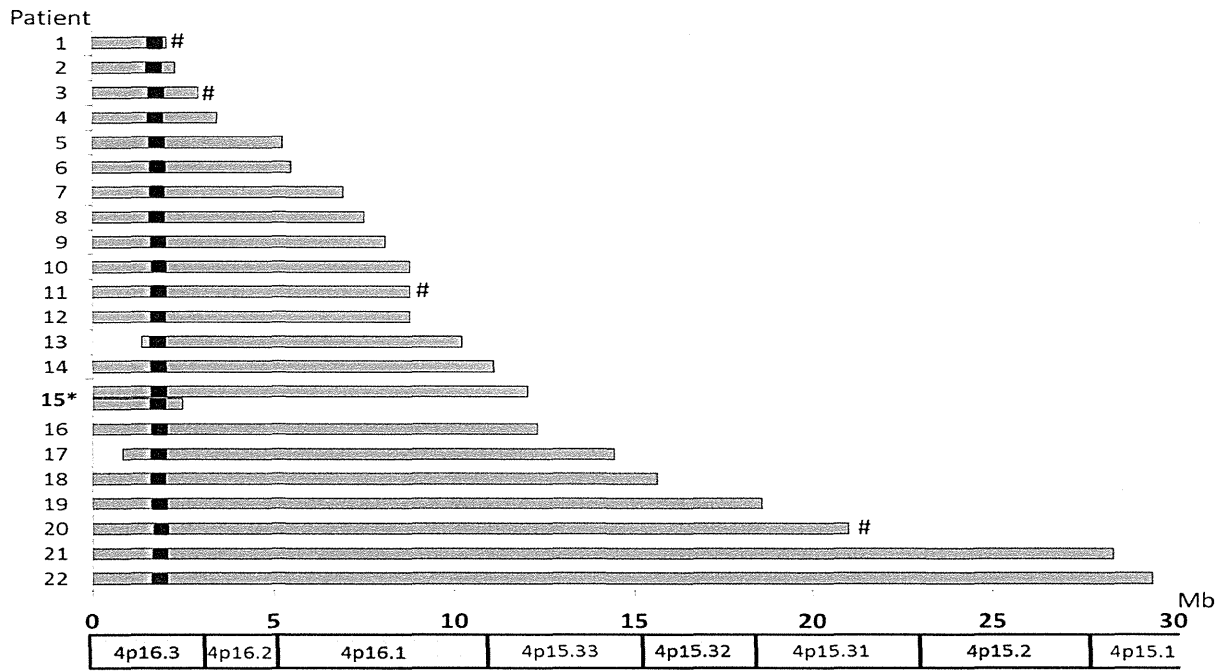
G. 知的財産権の出願・登録状況

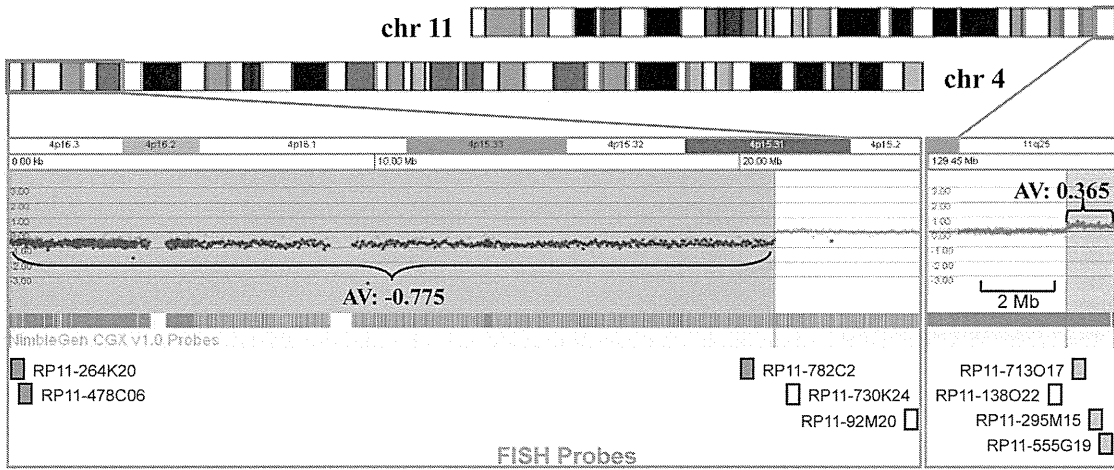
なし

表 1

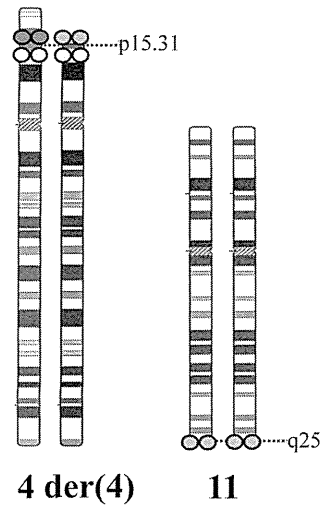
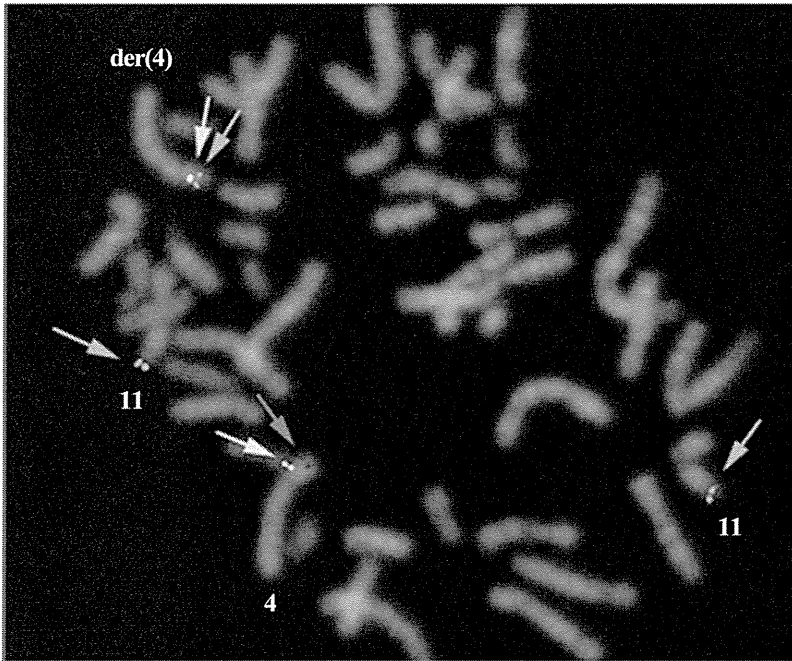
	小	小	中	中	大	大
欠失サイズ	<6Mb (本研究)	<3/5Mb (Zollino et al., 2008))	6~15Mb (本研究)	5~18Mb (Zollino et al., 2008))	>15Mb (本研究)	>22~ 25Mb (Zollino et al., 2008))
癒癩 (重積)	6/6 (100%) [1/6]	25/26 (96%) -	9/10 (90%) [9/10]	61/76 (80%) -	5/5 (100%) [4/5]	9/10 (90%) -
先天性心疾 患	4/6 (67%)	1/47 (2%)	10/11 (91%)	54/103 (52%)	5/5 (100%)	7/10 (70%)
腎奇形 (腎不全)	0/3(0%) [0/3]	1/42 (2%) -	4/11 (36%) [3/11]	31/83 (37%) -	4/5 (80%) [3/5]	6/16 (38%) -
眼科的異常	0/6 (0%)	0/29 (0%)	2/11 (18%)	30/101 (30%)	3/5 (60%)	8/10 (80%)
口唇/口蓋裂	0/6 (0%)	4/49 (8%)	5/11 (45%)	25/102 (25%)	2/5 (40%)	4/9 (44%)
骨格異常	2/6 (33%)	8/29 (28%)	4/11 (36%)	23/58 (37%)	3/5 (60%)	6/18 (33%)

☒ 1

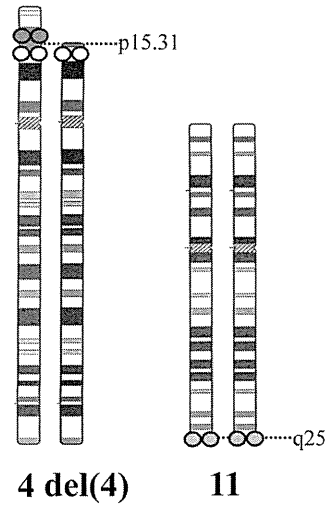
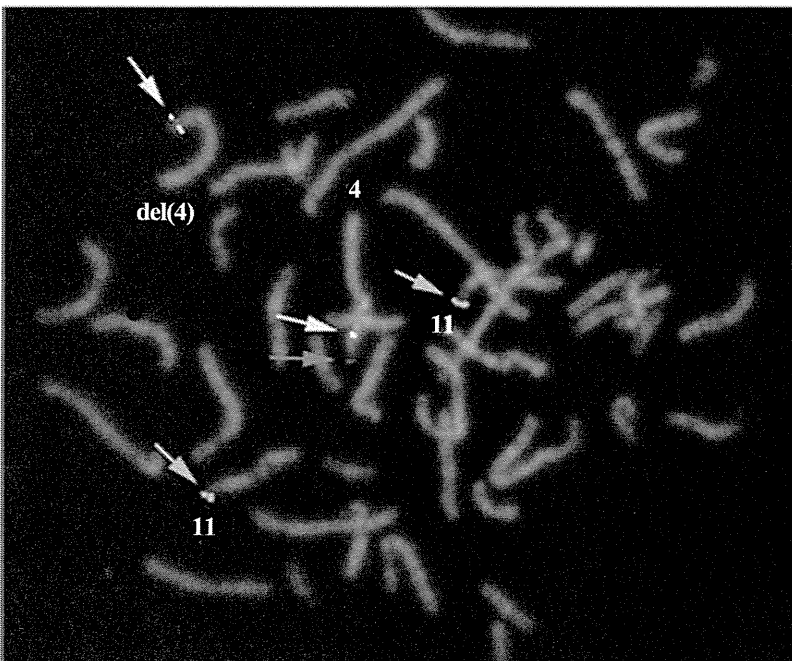




A



B



C