

- Kondo Y, Saitsu H, Miyamoto T, Lee BJ, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Doi H, **Miyake N**, Kim JH, Yu YS, **Matsumoto N**. Pathogenic mutations in two families with congenital cataract identified with whole-exome sequencing. *Mol Vis*. 2013;19:384-9.
- Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, **Miyake N**, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, **Matsumoto N**. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):445-9, 449e1.
- Higashiyama Y, Doi H, Wakabayashi M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, Saitsu H, Ohba C, Fukai R, Miyatake S, Joki H, Koyano S, Suzuki Y, Tanaka F, Kuroiwa Y, **Matsumoto N**. A novel SCARB2 mutation causing late-onset progressive myoclonus epilepsy. *Mov Disord*. 2013 Apr;28(4):552-3.
- Takanashi JI, Osaka H, Saitsu H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, Nomura Y, Terao Y, Inoue K, **Matsumoto N**, James Barkovich A. Different patterns of cerebellar abnormality and hypomyelination between POLR3A and POLR3B mutations. *Brain Dev*. 2013 May 3. pii: S0387-7604(13)00132-0. doi:10.1016/j.braindev.2013.03.006. [Epub ahead of print].
- Nakayama T, Saitsu H, Endo W, Kikuchi A, Uematsu M, Haginoya K, Hino-Fukuyo N, Kobayashi T, Iwasaki M, Tominaga T, Kure S, **Matsumoto N**. RBPJ is disrupted in a case of proximal 4p deletion syndrome with epilepsy. *Brain Dev*. 2013 [Epub ahead of print].
- Okamoto N, Yamagata T, Yada Y, Ichihashi K, **Matsumoto N**, Momoi MY, Mizuguchi T. Williams-Beuren syndrome with brain malformation and hypertrophic cardiomyopathy. *Brain Dev*. 2013 [Epub ahead of print].
- Ichinose Y, Miwa M, Onohara A, Obi K, Shindo K, Saitsu H, **Matsumoto N**, Takiyama Y. Characteristic MRI findings in beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). *Neurol Clin Pract* (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*. 2013 Mar;35(3):280-3.
- Yokoo N, Marumo C, Nishida Y, Iio J, Maeda S, Nonaka M, Maihara T, Chujoh S, Katayama T, Sakazaki H, **Matsumoto N**, Okamoto N. A case of Toriello-Carey syndrome with severe congenital tracheal stenosis. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161(9):2291-3.
- Sun SL, Horino S, Itoh-Nakadai A, Kawabe T, Asao A, Takahashi T, So T, Funayama R, Kondo M, Saitsu H, **Matsumoto N**, Nakayama K, Ishii N. Y chromosome-linked B and NK cell deficiency in mice. *J Immunol*. 2013 190(12):6209-20.
- Vergano SS, Santen G, Wieczorek D, Wollnik B, **Matsumoto N**, Deardorff MA: Coffin-Siris Syndrome (April 2013) in: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2013. Available at <http://www.genetests.org>. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131811/>).
- Nakayama J**: α 1,4-*N*-acetylglucosaminyl-transferase. In *Handbook of Glycosyl-transferases and Related Genes*, 2nd ed. (edited by Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T), Springer-Verlag (in press).
- Kamigaito T, Okaneya T, Shimojo H, Nishizawa O, **Nakayama J** (corresponding author): Overexpression of *O*-GlcNAc by prostate cancer cells is significantly associated with poor prognosis of patients. *Prostate Cancer Prost Dis*, (in press).
- Shiratsu K, Higuchi K, **Nakayama J** (corresponding author): Loss of gastric gland mucin-specific *O*-glycan is significantly associated with progression of differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Sci* (in press).
- Iwaya Y, Hasebe O, Koide N, Kitahara K, Suga T, Shinji A, Muraki T, Yokosawa S, Yamada S, Arakura N, Tanaka E, **Nakayama J**

- (**corresponding author**): Reduced expression of α GlcNAc in Barrett's esophagus adjacent to Barrett's adenocarcinoma - Possible biomarker to predict the malignant potential of Barrett's esophagus -. *Histopathology*, (in press).
- Kobayashi T, Yan H, Kurahashi Y, Ito Y, Maeda H, Tada T, Hongo K, **Nakayama J** (**corresponding author**): Role of GalNAc4S-6ST in astrocytic tumor progression. *PLoS One* 8, e54278, 2013.
- Sugiyama R, Agematsu K, Migita K, **Nakayama J**, Mokuda S, Ogura F, Haraikawa K, Okumura C, Suehiro S, Morikawa S, Ito Y, Masumoto J. Defect of suppression of inflammasome-independent interleukin-8 secretion from SW982 synovial sarcoma cells by familial Mediterranean fever-derived pyrin mutations. *Mol Biol Rep*, (in press).
- Nakahara A, Yoshida T, Yazawa M, Ehara T, **Nakayama J**, Kakita A, Ogura R, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Oyanagi K: Gliomatosis encephali" as a novel category of brain tumors by the first autopsy case report of gliomatosis cerebelli. *Neuropathology*, (in press).
- Ito Y, Vela JL, Matsumura F, Hoshino H, Tyznik A, Lee H, Girardi E, Zajonc DM, Liddington, Kobayashi M, Bao X, Bugaytsova J, Borén T, Jin R, Zong Y, Seeberger PH, **Nakayama J**, Kronenberg M, Fukuda M: Helicobacter pylori cholesteryl α -glucosides contribute to its pathogenicity and immune response by natural killer T cells. *PLoS One* 8, e78191, 2013.
- Iwaya Y, Kobayashi M, Momose M, Hiraoka N, Sakai Y, Akamatsu T, Tanaka E, Ohtani H, Fukuda M, **Nakayama J**: High levels of FOXP3⁺ regulatory T cells in gastric MALT lymphoma predicts responsiveness to Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 18, 356-362, 2013.
- Miyamoto T, Suzuki A, Asaka R, Ishikawa, Yamada Y, Kobara H, **Nakayama J**, Shiozawa T: Immunohistochemical expression of core2 β 1-6 N-acetylglucosaminyl transferase 1 (C2GnT1) in endometrioid type of endometrial carcinoma: a novel potential prognostic factor. *Histopathology* 62, 986-993, 2013.
- Kashima Y, Takahashi M, Shiba Y, Itano N, Izawa A, Koyama J, **Nakayama J**, Taniguchi S, Kimata K, Ikeda U: Crucial role of hyaluronan in neointimal formation after vascular injury. *PLoS One* 8, e58760, 2013.
- Suzuki-Anekoji M, Suzuki A, Wu S-W, Angata K, Murai K, Sugihara K, Akama TO, Khoo K-H, **Nakayama J**, Fukuda MN, Fukuda M: In vivo regulation of steroid hormones by the chst10 sulfotransferase in mouse. *J Biol Chem* 288, 5007-5016, 2013.
- Tateishi K, Ikeda M, Yokoyama T, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Kubo K, Sakai Y, **Nakayama J**, Koizumi T: Primary malignant sarcomatoid mesothelioma in the pericardium. *Intern Med* 52, 249-253, 2013.
- Ohya A, Kobayashi M, Sakai Y, Kawashima H, Kageyama S, **Nakayama J**: Lymphocyte recruitment via high endothelial venules in lymphoid stroma of Warthin's tumour. *Pathology* 45, 150-154, 2013.
- Maruyama M, Kobayashi M, Sakai Y, Hiraoka N, Oya A, Kageyama S, Tanaka E, **Nakayama J**, Morohoshi T: Periductal induction of high endothelial venule-like vessels in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 42, 53-59, 2013.
- Amano J, **Nakayama J**, Yoshimura Y, Ikeda U: Clinical classification of cardiovascular tumors and tumor-like lesions, and its incidences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 61, 435-447, 2013.
- Mizumoto S**, Fongmoon D, **Sugahara K**. Interaction of chondroitin sulfate and dermatan sulfate from various biological sources with heparin-binding growth factors and cytokines. *Glycoconjugate J* 30(6): 619-632, 2013.
- *Nakajima M, * **Mizumoto S**, *Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Ferraz-Leal G, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafe L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, **Sugahara K**, Nishimura G, Ikegawa S. (*equal contribution) Mutations in *B3GALT6*,

- which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. *Am J Hum Genet* 92(6): 927-934, 2013.
- *Muller T, * **Mizumoto S**, *Suresh I, Komatsu Y, Vodopiutz J, Dundar M, Straub V, Lingenhel A, Melmer A, Lechner S, Zschocke J, **Sugahara K**, Janecke AR. (*equal contribution) Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mol Genet* 22(18): 3761-3772, 2013.
- *Iida A, *Simsek-Kiper PO, * **Mizumoto S**, Hoshino T, Elcioglu N, Horemuzova E, Geiberger S, Yesil G, Kayserili H, Unite GE, Boduroglu K, Watanabe S, Ohashi H, Alanay Y, **Sugahara K**, Nishimura G, Ikegawa S. (*equal contribution) Clinical and radiographic features of the autosomal recessive form of brachyolmia caused by *PAPSS2* mutations. *Hum Mutat* 34(10): 1381-1386, 2013.
- Mizumoto S**. Reduction of chondroitin 4-*O*-sulfotransferase-1 expression causes Costello syndrome. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* 25(142), 87-89, 2013.
- Mizumoto S**, Ikegawa S, **Sugahara K**. Human genetic disorders caused by mutations in the genes encoding biosynthetic enzymes for sulfated glycosaminoglycans (Minireview). *J Biol Chem* 288(16): 10953-10961, 2013.
- Yue F**, Shirasawa S, Ichikawa H, Yoshie S, Mogi A, Masuda S, Magai M, Yokohama T, Tomotsune D, Sasaki K. Regenerative Medicine and Tissue Engineering. In Tech. 117-139, 2013.
- Takizawa-Shirasawa S, Yoshie S, **Yue F**, Mogi A, Yokoyama T, Tomotsune D, Sasaki K. FGF7 and cell density are required for final differentiation of pancreatic amylase-positive cells from human ES cells. *Cell Tissue Res.* 354(3): 751-759, 2013.
- Ichikawa H, Kanoh Y, Shirasawa S, Yokoyama T, **Yue F**, Tomotsune D, Sasaki K. Unique kinetics of Oct3/4 microlocalization following dissociation of human embryonic stem cell colonies. *Ann Anat.* 195(1): 50-56, 2013.
- Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Baba Y, Watanabe S, Takeda S, **Okada T**. Robust long-term transduction of common marmoset neuromuscular tissue with rAAV1 and rAAV9. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 2:e95, 2013.
- Kanagawa M, Yu C, Ito C, Fukada S, Hozoji-Inada M, Chiyo T, Kuga A, Matsuo M, Sato K, Yamaguchi M, Ito T, Katanosaka Y, Miyagoe-Suzuki Y, Naruse K, Kobayashi K, **Okada T**, Takeda S, and Toda T. Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression. *Human Molecular Genetics*, 22(15):3003-15, 2013.
- Nakamura, A., Kobayashi, M., Kuraoka, M., Yuasa, K., Yugeta, N., **Okada, T.** and Takeda, S. Initial pulmonary respiration causes massive diaphragm damage and hyper-CKemia in Duchenne muscular dystrophy dog. *Sci Rep.*, 3:2183., 10.1038/srep02183, 2013.
- shibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, **Okada T**, Seki K. Efficient embryo transfer in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) with a reduced transfer volume: a non-surgical approach with cryo-preserved late-stage embryos. *Biology of Reproduction*, 88(5):115, 2013.
- Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, **Okada T**, Seki K. Ultrasound-guided non-surgical embryo collection in the common marmoset. *Reproductive Biology*, 13(2):139-44, 2013.
- Okada T**, Efficient AAV vector production system: Towards gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. In Gene Therapy - Tools and Potential Applications (ed. by Francisco Martin), InTech, pp429-440, 2013.
- Okada T**, Takeda S. Current challenges and future directions in recombinant AAV-mediated gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Pharmaceuticals* 6(7), 813-836, 2013.
- Kasahara Y, **Takeda S**, **Okada T**. Cell therapeutic approaches using multipotent mesenchymal stromal cells for muscular dystrophy.

Inflammation and Regeneration. (In press).

Kawada C, Hasegawa T, Watanabe M, **Nomura Y**. Dietary Glucosylceramide Enhances Tight Junction Function in Skin Epidermis via Induction of Claudin-1. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 77, 867-869, 2013.

Tsuda Y, **Nomura Y**. Direct observation of hair components involved in formation of permanent waves. *Seni gakkaiishi*, 69, 65-72, 2013.

Tsuda Y, **Nomura Y**. Properties of alkaline-hydrolyzed waterfowl feather keratin. *Animal Science J* (in press).

Okabe M, Kitagawa K, Yoshida T, Suguki T, Waki H, Koike C, Furuichi E, Katou K, **Nomura Y**, Uji Y, Hayashi A, Saito S and Nikaido T. Hyperdry human amniotic membrane (HD-AM) is useful material for tissue engineering: Morphological, physical properties and safety as the new biological material. *J. Bio. Mat. Res.*, Part A (in press).

Hara M, Fujii T, Hashizume R, **Nomura Y**. Effect of strain on human dermal fibroblasts in a three-dimensional collagen sponge, *Cytotechnology*. (in press).

Uehara K, Hara M, Matsuo T, Namiki G, Watanabe M, **Nomura Y**. Hyaluronic acid secretion by synoviocytes alters under cyclic compressive load in contracted collagen gels. *Cytotechnology* (in press).

Hara M, Nakashima M, Fujii T, Uehara K, Yokono C, Hashizume R, and **Nomura Y**. Construction of collagen gel scaffold is for mechanical stress analysis, *Biosci. Biotechnol. Biochem* (in press).

Uehara K, Takahashi A, Watanabe M, **Nomura Y**. Shark protein improves bone mineral density in ovariectomized rats and inhibits osteoclast differentiation, *Nutrition* (in press).

Murata M, Satoh T, Wakabayashi H, Yamauchi K, Abe F, **Nomura Y**. Oral administration of bovine lactoferrin attenuates UVB-induced skin photodamage in hairless mice, *Journal of Dairy Science* (in press).

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)：17-20, 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：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) 最新医学社, 大阪, 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.

水本秀二：デルマタン硫酸合成不全によるエーラス・ダンロス症候群の創薬のシーズの開発. **秋山財団年報** 26: 73, 2013.

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、江良択実、籀持淳、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.

三宅紀子、矢野正二、後藤雄一、松本直通 ¹ “*UQCRC2* ホモ接合性変異による新規ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III 欠損症”第 58 回日本人類遺伝学会（仙台）。

Miyake N. Mutations of histone modification genes in Kabuki syndrome. The 13th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies (Harbin, China).

Miyake N, Yano S, Goto Y, Matsumoto N. A homozygous *UQCRC2* mutation cause a neonatal onset metabolic decompensation due to complex III deficiency. The 63th Annual Meeting of American Society of Human Genetics (Boston, USA).

Miyake N. NGS application for rare congenital diseases. 7th International Symposium of Rare Diseases (Seoul, Korea).

Miyake N, Yano S, Goto Y, Matsumoto N. homozygous *UQCRC2* mutation cause a neonatal onset metabolic decompensation due to complex III deficiency. The European Human Genetics Conference 2013 (Paris, France).

Matsumoto N, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura

N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, Saitsu H. De novo mutations in the autophagy gene encoding WDR45 (WIPI4) cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. The European Human Genetics Conference 2013 (Paris, France).

水本秀二、中島正宏、Thomas Müller、三宅紀子、Indrajit Suresh、古川諒、小松由枝、松本直通、Andreas R Janecke、池川志郎、菅原一幸。コンドロイチン硫酸/デルマタン硫酸の生合成に関わる酵素の変異による骨・皮膚疾患の糖鎖生物学的研究（総説講演）。日本生化学会北海道支部 支部例会第 50 回記念大会（平成 25 年 07 月 26 日、北海道大学医学部フラテ会館、札幌）

水本秀二、中島正宏、Thomas Müller、三宅紀子、Indrajit Suresh、古川諒、小松由枝、松本直通、Andreas R Janecke、池川志郎、菅原一幸。グリコサミノグリカンの生合成に関わる酵素の新規変異による脊椎骨端骨幹端異形成症とエーラス・ダンロス症候群の糖鎖生物学的研究。第 32 回日本糖質学会年会（平成 25 年 8 月 5 日、大阪国際交流センター、大阪）

Yue F, Tomotsune D, Ichikawa H, Yoshie S, Mogi A, Takahashi Y, Masuda S, Shirasawa S, Yokoyama T, Nagai M, Sasaki K. Neural Model from iPS cells from DD-EDS patient. The 11th ISSCR Annual Meeting. June 13-16, 2013 (Boston, USA)

Yue F, Tomotsune D, Ichikawa H, Yoshie S, Mogi A, Takahashi Y, Masuda S, Shirasawa S, Yokoyama T, Nagai M, Sasaki K. DD-EDS patient specific iPS-derived neurons. 第 12 回日本再生医療学会総会

Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Okada H, Okada T, Takeda S. Engraftment of mesenchymal stromal cells that can differentiate to form myogenic cells is enhanced by expressing IL-10 in dog with Duchenne muscular dystrophy. American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt lake city, USA, 5.16, 2013.

Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T,

- Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S.** Effective transduction of common marmoset with rAAV1 and 9 to generate NHP model of muscular dystrophy. American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt lake city, USA, 5.16, 2013.
- Hayashita-Kinoh H, Okada H, **Nitahara-Kasahara Y,** Chiyo T, Yugeta N, **Okada T, Takeda S.** Immune tolerance induction in canine X-linked muscular dystrophy with trans-placental rAAV9-microdystrophin transduction. American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt lake city, USA, 5.18, 2013.
- Uehara K, Takahashi A, Watanabe M, **Nomura Y.** Shark (*Prionace glauca*) protein improves bone mineral density in ovariectomized rats and inhibits osteoclast differentiation. 10th Asian Fisheries and Aquaculture Forum, Yeosu, Korea, 4.30, 2013.
- Kawada C, Watanabe W, Kurihara H, Furuki S, Kimura M, Kanemitsu T, Kunou M, **Nomura Y.** Oral administration of hyaluronic acid improves the skin condition in UV-irradiated hairless mice. Jun. 2013, ヒアルロン酸国際学会.
- 坂翔太、笠原優子、積田奈々、野村義宏、武田伸一、岡田尚巳、他、**「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 1 欠損型エーラスダンロス症候群モデルマウスの病態解析」(日本生化学会 2013 年 9 月 13 日、パシフィコ横浜).
- Nitahara-Kasahara Y,** Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Okada H, **Okada T, Takeda S.** Anti-inflammatory therapeutic approach using multipotent mesenchymal stromal cells for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Japan Society of Gene Therapy 19th Annual meeting, Okayama, 7. 4, 2013.
- Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, **Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S.** Generation of muscular dystrophy NHP model with rAAV1 and 9-mediated transduction of common marmoset. Japan Society of Gene Therapy 19th Annual meeting, Okayama, 7. 4, 2013.
- Hayashita-Kinoh H, Okada H, **Nitahara-Kasahara Y,** Chiyo T, Yugeta N, **Okada T, Takeda S.** Immune tolerance induction by transplacental transmission of rAAV-microdystrophin in canine X-lined muscular dystrophy. Japan Society of Gene Therapy 19th Annual meeting, Okayama, 7. 4, 2013.
- 笠原(仁田原)優子、喜納(早下)裕美、千代智子、岡田 浩典、岡田 尚巳、武田 伸一**「骨髄間質細胞を用いた筋ジストロフィーに対する細胞移植治療法の基盤研究」(第 34 回日本炎症・再生医学会年会 2013 年 7 月 3 日 京都) .
- 喜納 裕美、**笠原 優子、弓削田 直子、千代 智子、増田 千明、岡田 尚巳、武田 伸一**「AAV ベクターを用いた DMD に対する遺伝子治療と免疫寛容誘導」(第 8 回 筋ジストロフィー治療研究合同発表会 2013 年 11 月 3 日 兵庫).
- 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の診療し、支援する側から日本の出生前診断を考えるー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ー」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ー18 トリソミーに関する最新の知見を含めてー」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 ケアー信州 PWS プロジェクトー」 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ー小児科出身の遺伝科医としての関わりとしたい」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）。

Matsumoto N. Mendelian Exome Analysis. The 10th International Workshop on Advanced Genomics. National Center of Sciences, Tokyo, May 21, 2013.

松本直通：遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築。次世代解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発研究プロジェクトの成果発表会（平成25年7月13日都市センターホテル・東京）。

松本直通：疾患ゲノム解析における次世代シーケンサーの有用性。第20回日本遺伝子診療学会大会・シンポジウム1（平成25年7月19日アクトシティー浜松コンgresセンター・浜松）。

松本直通：次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析。CiRA genomics epigenomics and bioinformatics seminar series VIII（平成25年8月23日、CiRA 京都大学）。

松本直通：コントロールデータベースに関する話題。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「次世代遺伝子解析装置を用いた難病研究」平成25年度第1回ワークショップ（平成25年8月24日、京都大学芝蘭会館）。

松本直通：NGSがもたらしたヒト疾患ゲノム解析のパラダイムシフト。現場の会第三回研究会基調講演（平成25年9月4日神戸国際会議場、神戸）。

松本直通：遺伝性疾患の責任遺伝子単離法。第23回遺伝医学セミナー講義（平成25年9月7日、三井ガーデンホテル千葉）。

松本直通：次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析：現状と限界。第22回発達腎研究会・特別講演（平成25年9月13日高槻市生涯学習センター、高槻市）。

松本直通：次世代シーケンス解析で分かってきたこと。第18回山形小児神経研究会・特別講演（平成25年9月27日パレスグランデール、山形市）。

松本直通：ヒト疾患エクソーム解析の現状と課題。第58回日本人類遺伝学会大会・シンポジスト（平成25年11月23日、江陽グランドホ

テル仙台）。

松本直通：希少疾患・難病の全エクソーム解析-現状と課題-。日経バイオテク「希少疾患・難病の治療薬開発におけるゲノム活用」（平成25年12月3日、秋葉原コンベンションホール）。

Sugahara K (Invited lecture): “Wobble chondroitin sulfate (CS) oligosaccharide motifs and mass production of GAG oligosaccharides” **The 21st GAG Symposium** (2013, 9/19, villa Vigoni, Italy).

Sugahara K (Invited lecture): “Mechanism of glycosaminoglycan-mediated tumor metastasis. Novel role for RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products)” **FEBS Advanced Lecture Course on Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets** (2013, 9/27, Kos Island, Greece).

野村義宏「膠の温故知新」膠文化研究会 第3回公開研究会（2013年6月23日 東京芸術大学）。

野村義宏「食材（特に動物性の）の未利用資源の有効利用」食材細胞推進シンポジウム（2013年9月6日 東京都中小企業 秋葉原庁舎）。

野村義宏、「サメの丸ごと活用による東日本大震災からの復興支援 ～気仙沼での取り組み～」食品膜・分離技術研究会 第25回秋季研究例会（2013年11月8日 川口総合文化センター リリア）。

受賞

古庄知己：平成25年度信州大学医学部医学科顕彰（平成26年3月24日）。

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).

中山淳：平成 25 年度信州大学医学部医学科顕彰
(平成 26 年 3 月 24 日).

中山淳：日本病理学賞「糖鎖遺伝子：クローニン
グから機能解析,そして病理学へ- α 1,4-N-ア
セチルグルコサミン転移酵素を中心に-」

中山淳：日本組織細胞化学会学会賞(高松賞)「胃
粘膜における腺粘液糖鎖の機能」

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2013-252720・鶴崎美德/松本直通・
Coffin-Siris 症候群の新規遺伝子診断法・平成
25 年 12 月 6 日.

PCT/JP2013/71620・松本直通/三宅紀子・ミト
コンドリア複合体 III 欠乏症患者又は保因者
の検出方法・平成 25 年 8 月 9 日.

特願 2013-157339 号 松本直通/三宅紀子・ケト
ン血症を伴うリー脳症患者または保因者の検
出法。平成 25 年 7 月 31 日.

特願 2013-123660 才津浩智/松本直通・小児期
のてんかんおよび不随意運動をきたす疾患の
検出方法・平成 25 年 6 月 12 日.

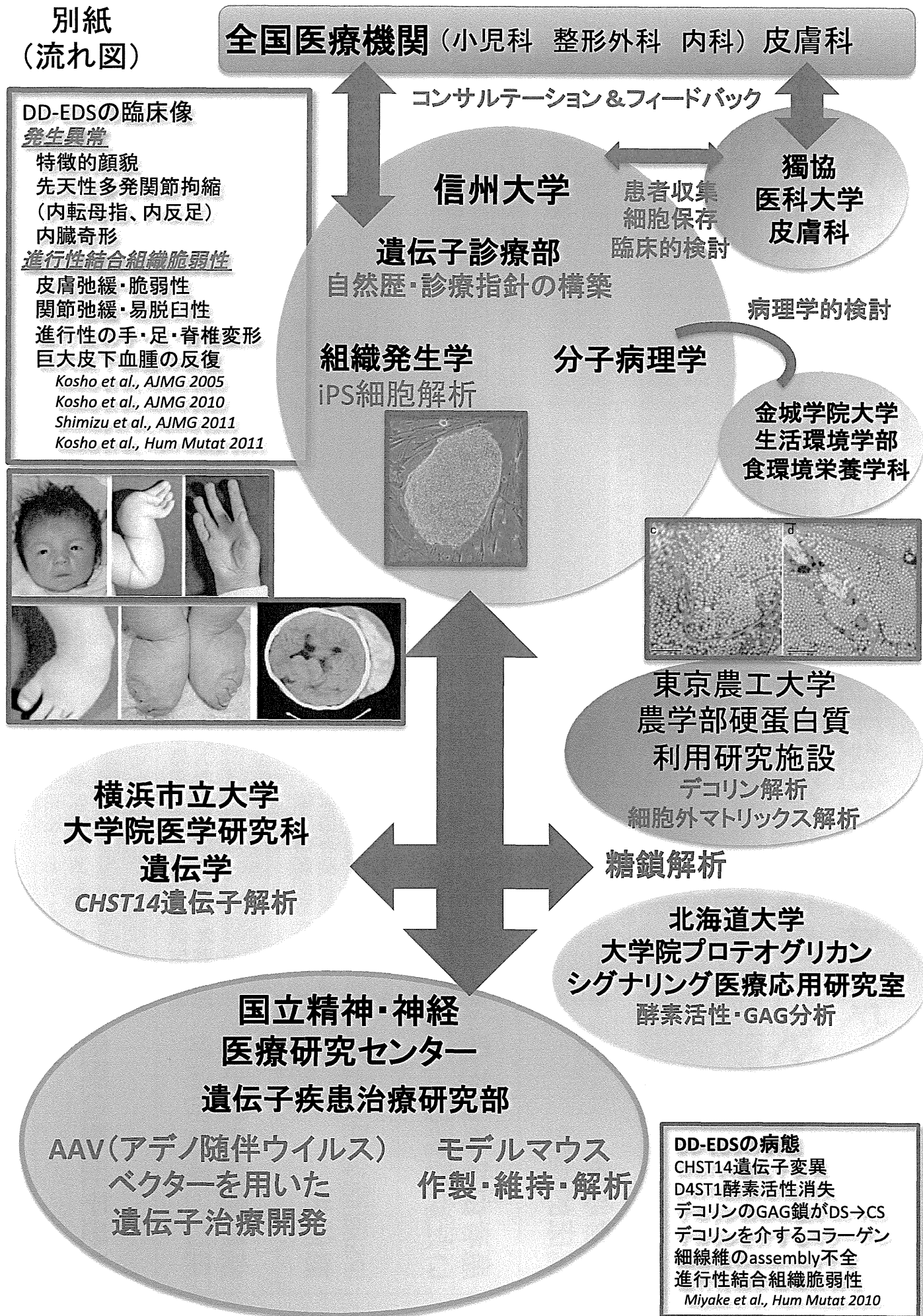
岡田尚巳、笠原優子、武田伸一「移植用幹細胞及
びその製造方法」特願 2013-108408、平成 25
年 5 月 22 日出願

岡田尚巳、千代智子、武田伸一「薬剤取り込み増
強剤」特願 2012-078035、平成 24 年 3 月 29 日
出願、PCT/JP2013/059470、平成 25 年 3 月 29
日出願(PCT)

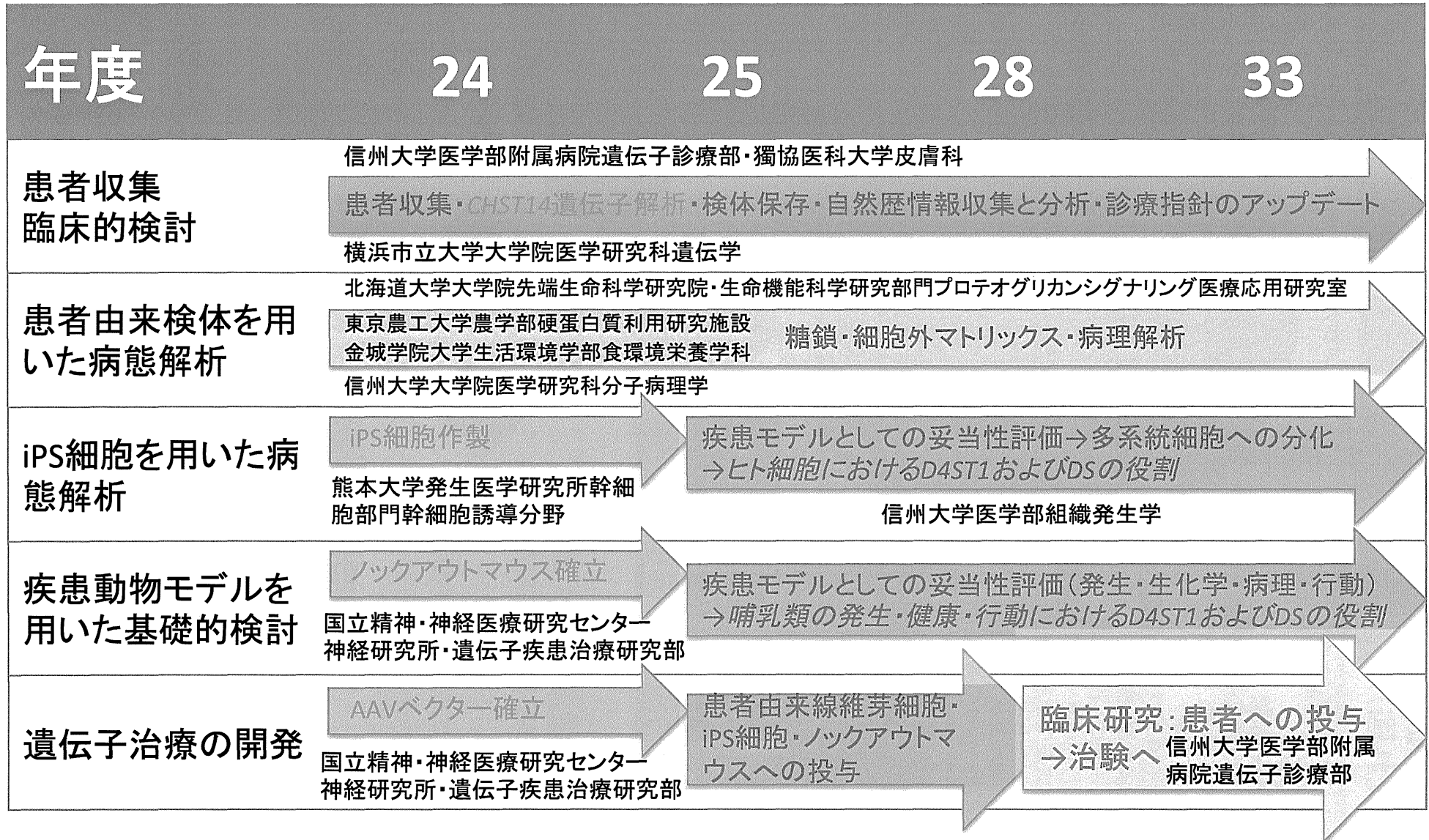
野村義宏、北浦敏彦 「熱可塑性樹脂」特許
5305320, 特許権者：農工大ティール・エル・オ
ー(株), 登録日：平成 25 年 7 月 5 日

謝辞：聴力評価を行っていただきました信州大学
医学部附属病院耳鼻咽喉科・人工聴覚器講座・
岩崎聡教授(現 国際医療福祉大学教授)に深
謝いたします。

別紙
(流れ図)



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



Ⅲ. 分担研究報告

デルマトン 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（DDEDS）の
病態解明と治療法の開発
分担研究課題：DDEDS の臨床的検討

研究代表者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究分担者 福嶋義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座
研究分担者 簗持淳 獨協医科大学皮膚科

研究要旨：今年度、本研究班においては、新たに2家系3患者が確定診断され、現時点で論文誌上の発表、研究会での報告を加え合計30家系41患者が見出されている。DDEDSは比較的頻度の高い重要なEDSの1病型と考えられる。患者のQOLまた時には生命を左右するきわめて重要な合併症である反復性巨大皮下血腫への予防対策としてDDAVP（デスマプレッシン）点鼻療法が3患者に試され、いずれもきわめて有用であった。3患者において系統的な聴覚評価が行われ、高音部の聴力低下が示された。今後、国内外での診断要請に応えられる臨床的遺伝子解析体制の構築が期待される。

A. 研究目的

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS)は、皮膚の過伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性を持つ先天性疾患の総称であり、古典型 (Classical type)、関節過動型 (Hypermobility type)、血管型 (Vascular type)、後側彎型 (Kyphoscoliosis type)、多発関節弛緩型 (Arthrochalasia type)、皮膚脆弱型 (Dermatoparaxia type) の6つの主病型に分類されている。いずれも、コラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる。最近、大病型に属さない新たな病型が、その生化学的、遺伝学的基盤とともに相次いで発見されている。全病型を合わせた推定頻度は約 1/5000 人とされている。

新型EDS (EDS, Kosho Type) は、EDS 班の活動において発見した、顔貌上の特徴、先天性多発関節拘縮、進行性の結合組織脆弱性（皮膚弛緩、関節弛緩・変形、巨大皮下血腫など）を呈する全く新しいタイプのEDSである (Kosho et al., *Am J Med Genet* 138A: 282-287, 2005 ; Kosho et al., *Am J Med Genet* 152A: 1333-1346, 2010)。ホモ接合性マッピング、ハプロタイプ解析で候補領域を 6.3Mb まで狭め、この領域に存在する遺伝子 *CHST14* が本疾患の責任遺伝子であることを突き止めた。*CHST14* は、デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 (D4ST1) をコードする遺伝子であり、発症機構

として「**D4ST-1 欠損**→デコリンに付加するグリコサミノグリカン (GAG) 鎖の組成変化 (デルマトン硫酸[DS]が消失し、コンドロイチン硫酸[CS]に置換する) →デコリンが媒介するコラーゲン細線維の **assembly 不全**」という病態を示した (Miyake et al., *Hum Mutat* 31: 966-974, 2010)。ほぼ同時に、D4ST-1 の欠損が、内転母指および内反足の特徴とする新しい多発関節拘縮症“adducted thumb-clubfoot syndrome (ATCS)” (Dündar et al., *Am J Hum Genet* 85: 873-882, 2009)、および、後側彎型 EDS の亜型に分類されていた一部の患者 (Musculocontractural EDS ; MCEDS) (Malfait et al., *Hum Mutat* 31: 1233-1239, 2010) の原因であると報告された。そして、ATCS の発見グループからは、本症は「dermatan sulfate-deficient ATCS」と命名すべきであり、EDS との分類は不適切であるとの主張が展開された。その根拠は、本症においては先天性多発関節拘縮、顔貌上の特徴、口唇口蓋裂、腸・腎の異常、筋緊張低下など通常 EDS には見られない症状があること、分子病態が EDS とは異なることであった (Janecke et al., *Hum Mutat* 32: 484-485, 2011)。

平成 21-23 年度 EDS 班（研究代表者：古庄知己）の活動において、新たに見出した EDSKT の 2 症例と既報告の EDSKT、ATCS、MCEDS 合計 20 症例の臨床像を包括的かつ詳細に分析し、これらが D4ST1 欠損に基づく臨床的に同一の疾患であり、

進行性結合組織脆弱性（皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫など）および発生異常（顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など）に特徴付けられる EDS の新病型と結論付けた。さらに、D4ST1-deficient EDS (DDEDS) と命名するとともに以下の診療指針を提案した (Shimizu et al., *Am J Med Genet 155A: 1949-1958, 2011*; Kosho et al., *Hum Mutat 32: 1507-1509, 2011*; 古庄知己, *信州医学誌 59: 305-319, 2011*)。

<診療指針の構築>

診断	<p>新生児期、顔貌上の特徴（大きい大泉門、眼間開離、小さく、眼瞼裂斜下、青色強膜、短い鼻、低形成の鼻柱、低位かつ後傾した耳介、高口蓋、長い人柱、薄い上口唇、小さい口、小さく後退した下顎）、骨格症状（内転母指、内反足を含む多発関節拘縮）で疑い、<i>CHST14</i> 遺伝子解析を行う。</p> <p>診断時のスクリーニングとして、先天性心疾患、眼奇形、泌尿生殖器奇形、難聴の有無を評価する。</p>
乳幼児期	<p>内反足に対する整形外科的治療（装具、手術）、運動発達遅滞に対する理学療法を行う。</p> <p>便秘に対して緩下剤投与、浣腸を行う。</p> <p>男児では停留精巣に対する固定術を行う。</p>
定期検診	<p>整形外科：足部変形、脊椎変形。</p> <p>眼科：斜視、屈折異常、緑内障。</p> <p>耳鼻科：滲出性中耳炎、難聴。</p> <p>泌尿器科：排尿障害、膀胱拡張。</p> <p>循環器科：弁の異常（MVP などあれば、感染性心内膜炎の予防）、上行大動脈拡張。</p>
外傷対策	<p>転倒などの外傷により、皮膚裂傷、関節脱臼を生じやすい。</p> <p>巨大皮下血腫については、DDAVP 点鼻療法が有効。</p>
思春期	<p>二次性徴の観察（女性では乳房発育不</p>

以降	<p>全、男性では性腺機能低下の可能性）。</p> <p>（血）気胸、憩室穿孔に対する治療。</p>
その他	<p>皮膚の過敏性のため、採血時のゴム駆血、上腕での血圧測定が著しい苦痛を伴うので、配慮する（幅広いゴムや徒手的駆血、手首式血圧計）。</p>

本分担研究の目的は、本研究班および国内外の研究施設において見出された全患者の把握、診療情報のアップデートである。

B. 研究方法

本研究班における解析状況および学会や研究会で報告された国内外の研究施設における解析状況を収集することにより、全患者のリストアップを試みた。

C. 研究結果

今年度、本研究班においては、2 家系 3 患者（1 家系は宮城県より、1 家系 2 患者はメキシコより）において、臨床症状から疑われ、*CHST14* 遺伝子解析で診断が確定した。

論文誌上の発表、研究会での報告を加え、現在までに合計 30 家系 41 患者が見出された。上記全患者を表 1 にまとめる。

DDEDS における反復性巨大皮下血腫に対する予防対策としてこれまでに 1 患者において DDAVP（デスマプレッシン）点鼻療法が導入されていた。平成 25 年度新たに巨大皮下血腫の反復のために QOL の低下を招いている 2 患者（7 歳女兒、13 歳男児）において同療法が導入された（研究代表者の責任において個人輸入）。使用した薬剤は、Fehring Pharmaceuticals 社の Octostim nasal spray である。両患者において安全に同療法は導入され、重大な出血予防に役立っている。

平成 25 年度 3 患者（12 歳男児、20 歳女性、7 歳女兒）に対して、信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科難聴専門外来において、詳細な聴覚評価を行うことができた。12 歳男児では、難聴の自覚ははっきりしないが健診で時々 4kHz の異常を指摘されていた。聴力検査では両耳ともに 2~4kHz に軽

度感音難聴を認め、DPOAE は 3–6kHz の DP レベルの低下を認めた。20 歳女性では、聴力検査で右に 8kHz の軽度閾値上昇を認め、DPOAE で 3–6kHz の DP レベルの低下を認めた。7 歳女児では、自覚症状はないが、聴力検査にて両耳の 8kHz 軽度閾値上昇と DPOAE で DP レベルの低下を認めた。

D. 考察

日本を中心に、新たな DDEDS 患者が見出されている。今後は、国内外からの遺伝子診断要請に持続的に応じられる検査体制の構築が必要である。研究代表者らは、遺伝子解析担当の分担研究者である松本直通博士、三宅紀子博士の協力を得て、臨床的遺伝子解析体制の構築に着手している。症状の共通性を有する他疾患との鑑別や新規症候群の存在も視野に入れた段階的な次世代シーケンス体制である。一次スクリーニングとして、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部において ion PGM™ のプラットフォームを利用した EDS を中心とした遺伝性結合組織疾患関連遺伝子の網羅的解析を行う。陰性例に対しては、二次スクリーニングとして、横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学において、ハイエンド機種を用いたエクソーム解析を行う、というものである。さらに長期的には、保険収載化を目標とした検査体制の整備も必要と考える。

DDEDS における反復性巨大皮下血腫は、患者の QOL また時には生命を左右するきわめて重要な合併症であり、このマネジメントは急務である。平成 25 年度までに 3 患者において導入した DDAVP 点鼻療法は、(1) リスクある外傷時に現場で速やかに対応できる、(2) 一般に患者は血管確保が困難であるため点鼻療法は苦痛なく確実に投与できるというアドバンテージがある、といった点で有用性が高い。問題は、国内で採用されていないために、医師個人輸入に頼っており、また高額なため、安定的な供給に不安が残ることである。今後は、国内で安定的に使用できるよう、国内での保険収載となるよう手続きを進めていく必要がある。

DDEDS 患者においては高音部の聴力低下などが指摘されていたが、系統的に聴覚評価が行われたことはなかった。今回 3 患者全てに高音部の聴力低下が確認された。今後、聴力低下の機序を解明

していく必要がある。

F. 結論

本研究班の活動および国内外の他施設の報告より、これまでに 30 家系 41 患者が見出され、DDEDS が比較的頻度の高い重要な EDS の 1 病型であることが示された。DDAVP が反復性巨大皮下血腫のマネジメントに有効であること、高音部の聴力低下があることが明らかにされた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 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, Saitu 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, Saitu 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* 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, Ichiyanagi 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, Saitu 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].
- 古庄知己**：遺伝カウンセリングロールプレイ実習ー全人的医学教育としての取り組みー。日本遺伝カウンセリング学会誌 34(1)：17-20, 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ー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**：その他の遺伝性大動脈瘤・大動脈解離ー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) 最新医学社, 大阪, 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.

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 択実, 旗持淳, 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.

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意思」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).

受賞

古庄知己: 平成 25 年度信州大学医学部医学科顕

彰（平成 26 年 3 月 24 日）。

古庄知己：平成 25 年度日本医師会医学研究奨励賞「デルマトン 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）「デルマトン 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）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞：聴力評価を行っていただきました信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・人工聴覚器講座・岩崎聡教授（現 国際医療福祉大学教授）に感謝いたします。

表1:これまでに本研究班、論文誌上および研究会で報告されたDDEDS患者リスト

患者	家系	出身	CHST14変異	性別	初回報告	参考文献
					時年齢	
DDEDS論文報告例						
1	1	トルコ	V49X homo	F	3.5y	Dündar et al., 1997; Dündar et al., 2010
2				M	1.5y	
3				F	6y	
4	2	日本	Y293C homo	M	4y	Sonoda and Kouno, 2000; Dündar et al., 2010
5				M	7m	
6	3	オーストリア	R213P homo	M	0d†	Janecke et al., 2001; Dündar et al., 2010
7				M	12m	
8	4	トルコ	[R135G;L137Q] homo	F	1-4m†	Dündar et al., 2001; Dündar et al., 2010
9				M	1-4m†	
10				M	1-4m†	
11				M	3m	
12	5	日本	P281L/Y293C	F	11y	Kosho et al., 2005; Kosho et al., 2010; Miyake et al., 2010
13	6	日本	P281L homo	F	14y	Kosho et al., 2005; Kosho et al., 2010; Miyake et al., 2010
14	7	日本	P281L homo	M	32y	Kosho et al., 2010; Miyake et al., 2010
15	8	日本	K69X/P281L	M	32y	Kosho et al., 2010; Miyake et al., 2010
16	9	日本	P281L/C289S	F	20y	Kosho et al., 2010; Miyake et al., 2010
17	10	日本	P281L/Y293C	F	4y	Kosho et al., 2010; Miyake et al., 2010
18	11	トルコ	V49X homo	F	22y	Malfait et al., 2010
19				F	21y	Malfait et al., 2010
20	12	インド	E334Gfs*107 homo	F	12y	Malfait et al., 2010
21	13	日本	P281L/Y293C	M	2y	Shimizu et al., 2011
22	14	日本	F209S/P281L	M	6y	Shimizu et al., 2011
23	15	オランダ	V48X homo	F	20y	Voermans et al., 2012
24	16	アフガニスタン	R274P homo	F	11y	Mendoza-Londono et al., 2012
25				F	0y	
26	17	ミコウスキー	G228Lfs*13	F	16y	Winters et al., 2012
DDEDS論文未報告例						
27	18	日本	P281L/W162X	F	18y	解析時
28	19	日本	P281L homo	F	?	
29		日本		F	16y	
30	20	日本	M1? Homo	M	11y	
31	21	日本	F209S/P281L	F	41y	
32	22	日本	F209S homo	M	18y	
33	23	日本	F209S/P281L	M	15y	
34	24	日本	compound hetero	F	34y	
35	25	日本	P281L homo	M	13y	
36	26	日本	F209S/P281L	M	11y	
37	27	ベルギー	R29Gfs*113 homo	M	18y?	
38	28	ベルギー	Q133Rfs*14 homo	M	34y?	
39	29	ベルギー	M280L homo	M	4y?	
40	30	メキシコ	E262K homo	M	4y	
41				F	2y	

homo, homozygous mutation; /, compound heterozygous mutation; F, female; M, male;
y, years old; m, months old; †, dead at the time of publication

平成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）
分担研究報告書

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（DDEDS）の
病態解明と治療法の開発

分担研究課題：DDEDSの遺伝子解析状況

分担研究者 三宅紀子 横浜市立大学医学研究科遺伝学

分担研究者 松本直通 横浜市立大学医学研究科遺伝学

研究要旨：我々は、新型エーラスダンロス症候群（新型EDS；EDS, Kosho Type）の遺伝学的解析により責任遺伝子である *CHST14* 遺伝子を同定した。平成24年度は、臨床学的に新たに本症候群と診断された国内外の合計5症例に関してサンガー法を用いた塩基配列解読を行い、うち1症例において *CHST14* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を同定した。本年度は、本症候群と臨床的に診断された症例について、第2の疾患遺伝子を同定するために全エクソームシーケンシングを行った。EDSの既知遺伝子内に3家系においてそれぞれ1バリエントを認めた。新規責任遺伝子検索のため、既知遺伝子の変異を認めない5家系の内、2家系以上に共通してバリエントの認められる遺伝子を検索したが、そのような遺伝子は認められなかった。今後は Genetic heterogeneity の可能性を想定して、各家系について新規責任遺伝子の検索を引き続き行う。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群（EDS）は関節と皮膚の弛緩ならびに組織脆弱性を特徴とする多様な結合組織疾患である。少なくとも6つのタイプに分類され、さらに亜型が複数存在する。研究代表者・古庄は、いずれのタイプにも属さない新たなタイプのEDSを2家系に見出し(Kosho et al. AJMG 2005)、さらに4家系を加えた計6家系で新型EDS (EDS, Kosho Type) の疾患概念を提唱した (Kosho et al. AJMG 2010)。さらに我々は、この6家系において責任遺伝子である *CHST14* 遺伝子を同定し、*CHST14* 遺伝子のコードするD4ST1の欠損によりコラーゲン繊維束形成異常がその本態であることを提唱し、D4ST1欠損型EDSと呼ぶことを提案した。(Miyake et al. Hum Mutat 2010, Kosho et al. Human Mutat 2011)。

昨年度までの解析により、合計23家系中15家系において *CHST14* 遺伝子に変異を同定した。変異検出率は(65.2%)であり、*CHST14* 遺伝子以外の遺伝的要因がある可能性が示唆される。そこで新規の責任遺伝子を検索するため、本年度は *CHST14* 遺伝子変異陰性例における遺伝学的要因の解明を目的とした。

B. 研究方法

23家系中 *CHST14* 遺伝子に変異を認めなかった8家系(8症例)について全エクソーム解析を行った。ゲノム分画には、SureSelect Human All Exon kit (Agilent社)をもちいた。大量塩基配列解読はHiSeq2000およびHiSeq2500 (Illumina社)を使用し、解析は novoalign (mapping), GATK (variant call), ANNOVAR (annotation) を用いた解析フローを使用した。In-house exome data, ESP6500, dbSNP135 (common), dbSNP137 (common) に登録のある病的ではないと考えられる variant は候補から除外した。まず、EDSの既知遺伝子(表1)に認められる variant を確認した。

表1 EDSを引き起こす既知遺伝子

遺伝子名	EDS病型 (遺伝形式)
<i>ADAMTS2</i>	Type VIIc (AR)
<i>B3GALT6</i>	Progeroid type (AR)
<i>B4GALT7</i>	Progeroid type (AR)
<i>CHST14</i>	D4ST1 deficient EDS, Kosho type (AR)
<i>COL1A1</i>	Arthrochalasia type (AD)
<i>COL1A2</i>	Arthrochalasia type (AD)
〃	Cardiac valvular form (AR)
<i>COL3A1</i>	Vascular-type (AD)
<i>COL5A1</i>	Classical type (AD)
<i>COL5A2</i>	Classical type (AD)
<i>DSE</i>	Musculocontractural (AR)
<i>FKBP14</i>	Variant type (AR)
<i>FLNA</i>	EDS with heterotopia, periventricular (XR)

<i>MTHFR</i>	Type IV (AR)
<i>PLOD1</i>	Kyphoscoliosis type (AR)
<i>SLC39A13</i>	Spondylocheiro dysplastic form (AR)
<i>TNXB</i>	EDS like due to tenascin-XB deficiency (AR)

C. 研究結果

全エクソーム解析により、全コード領域の 91.6% 以上は x20 の read depth で読まれていた。8 家系全例で *CHST14* 遺伝子に variant call はなかった。3 家系においては別の EDS 病型の疾患遺伝子内にそれぞれ 1 variant を認めた。

更に、新規責任遺伝子を同定するため、これら以外の家系で 2 家系以上に共通してバリエントの認められる遺伝子を検索したが、今のところその条件を満たす遺伝子の同定には至っていない。

D. 考察

今回、D4ST1 欠損 EDS と臨床的に診断されたが、本遺伝子に変異を認めなかった 8 症例を対象に全エクソーム解析を行った。その結果、3 症例に EDS の他の病型の既知遺伝子内にバリエントを検出した。今回の解析で検出されたバリエントの病的意義に関しては、家系内 segregation の確認等、両親検体を用いた検証が必要である。

変異の認められなかった 5 家系に関しては、新規遺伝子が原因である可能性があり、2 家系以上に共通して変異を持つ遺伝子を検索しているが、今のところこの条件を満たす遺伝子は同定されていない。各家系で疾患遺伝子が異なる場合（遺伝的異質性）を考慮した詳細な解析を行う必要がある。その際には、両親、非罹患の家族検体の解析も必要となるため、現在それらの検体集積を積極的に進めている。

E. 結論

今回の解析では、新規 EDS 遺伝子の同定には至らなかった。遺伝的異質性が示唆される為、家系ごとの詳細な解析が必要であると考え。今後の症例集積も重要な課題である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Fujita A, Ochi N, Fujimaki H, Muramatsu H, Takahashi Y, Natsume J, Kojima S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, **Matsumoto N, Miyake N**. A novel WTX mutation in a female patient with osteopathia striata with cranial sclerosis and hepatoblastoma. *Am J Med Genet A*. 2014 Jan 23. doi: 10.1002/ajmg.a.36369. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24459086.

2: Fukai R, Hiraki Y, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, **Matsumoto N, Miyake N**. A de novo 1.4-Mb deletion at 21q22.11 in a boy with developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2014 Jan 23. doi: 10.1002/ajmg.a.36377. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24458657.

3: Nakajima J, Eminoglu TF, Vatansever G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, **Matsumoto N, Miyake N**. A novel homozygous YARS2 mutation causes severe myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia 2. *J Hum Genet*. 2014 Jan 16. doi: 10.1038/jhg.2013.143. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24430573.

4: Nakamura K, Osaka H, Murakami Y, Anzai R, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, Kinoshita T, **Matsumoto N**, Saitsu H. PIGO mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. *Epilepsia*. 2014 Jan 13. doi: 10.1111/epi.12508. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24417746.

5: Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, Okamoto N, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y,