

図6. 自発行動量の低下

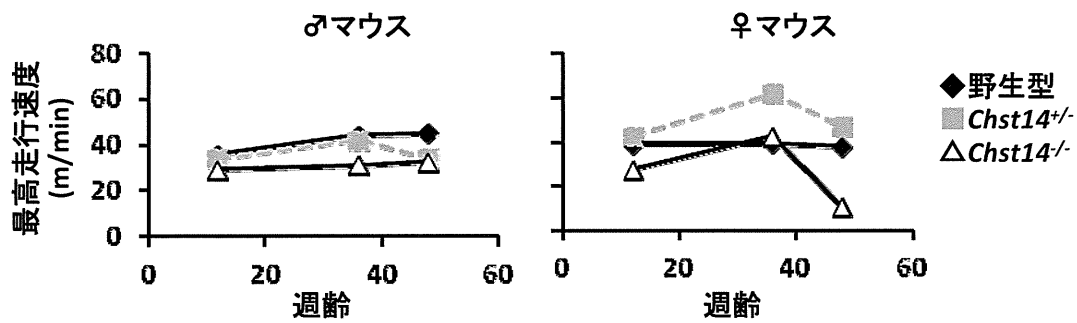


図7. 加齢に伴う最高走行速度の減少

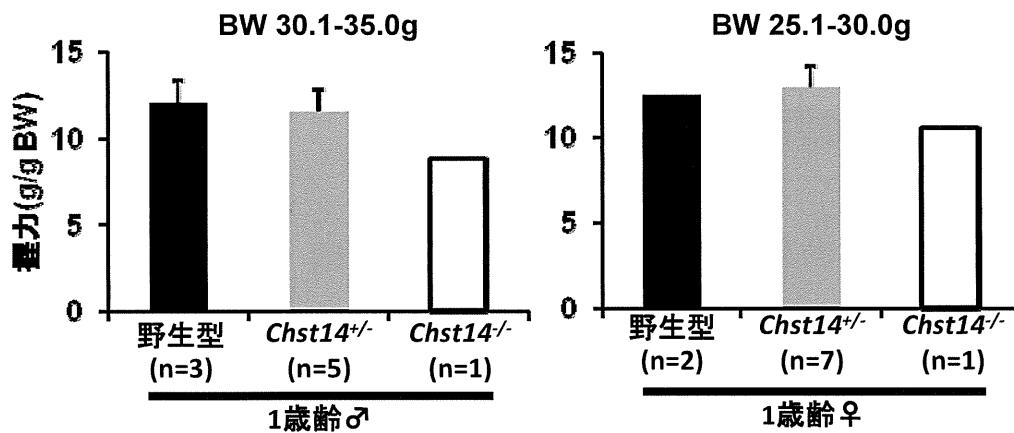


図8. 握力の低下

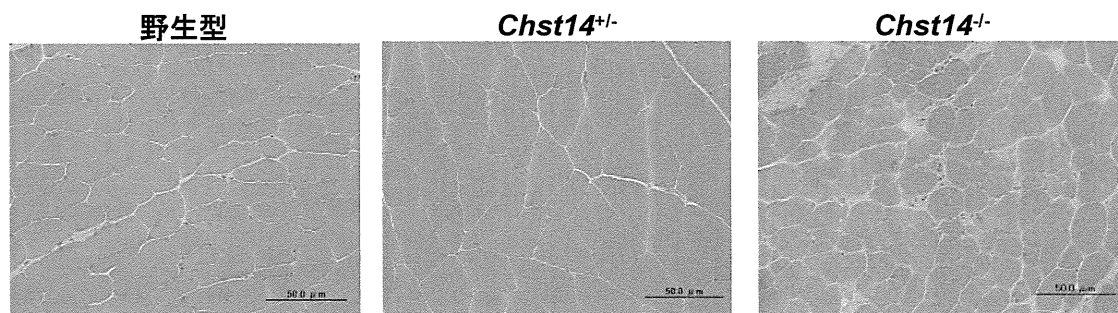


図9. HE染色による48週齢雌マウスの前脛骨筋の病理組織学的解析

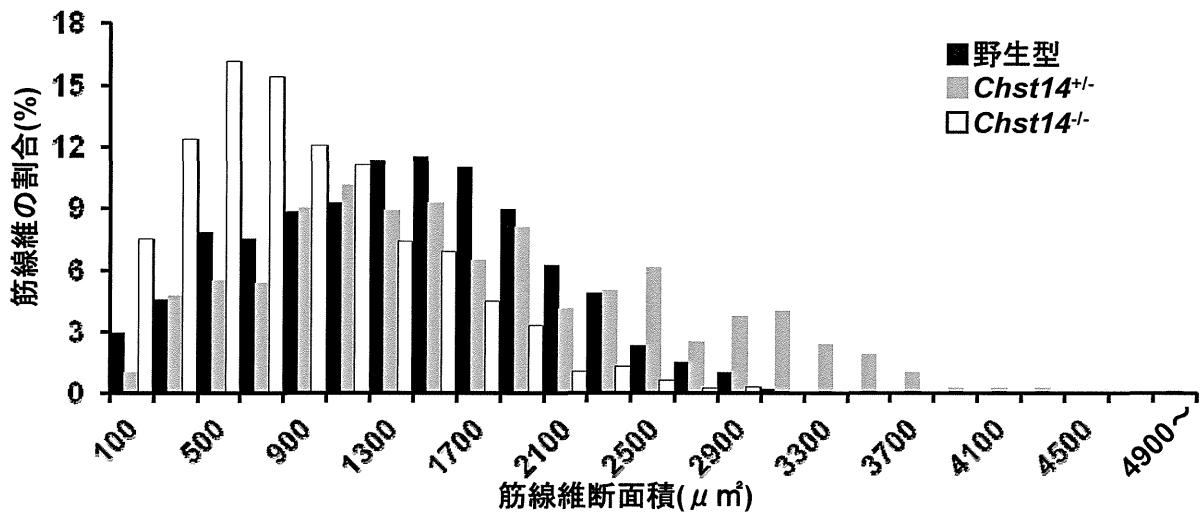


図10. 48週齢雌マウスの前脛骨筋筋線維断面積の割合

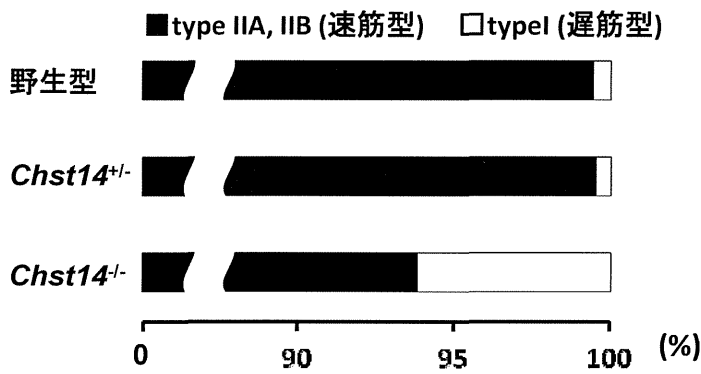


図11. 48週齢雌マウスの前脛骨筋遅筋型線維の全体に占める割合

## 疾患概要

【疾患名】	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
【患者数】	現在、国内で16家系18人が見出されている。海外の報告例は8家系17人。
【概要】	デルマトン4-O-硫酸基転移酵素-1 (Dermatan 4-O-sulfotransferase-1; D4ST1)欠損に基づき、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)を呈する常染色体劣性遺伝疾患。
【原因の解明】	進行性結合組織脆弱性については、以下の機序と考えられている 「CHST14遺伝子の機能喪失型変異→D4ST1の欠損→デコリンに付加するグリコサミノグリカン鎖の組成変化(正常ではデルマトン硫酸であるが、患者ではコンドロイチン硫酸に置換)→デコリンを介するコラーゲン細線維のassembly不全」
【主な症状】	頭蓋顔面の特徴として、乳幼児期、泉門開大、眼間開離、小眼瞼、眼裂斜下、青色強膜、鼻柱低形成を伴った短い鼻、耳介異形成、高口蓋、長い人中、薄い上口唇、小さい口/下顎低形成・後退などがあり、学童期以降、下顎が突出し面長で非対称となる。他に、平坦～漏斗胸を伴うマルファン症候群様の体型、過伸展性～弛緩性で易出血性、脆弱性(容易に離開し、萎縮性瘢痕を残す)を呈する皮膚などがある。
【主な合併症】	頭蓋顔面(口蓋裂)、骨格(先天性多発関節拘縮、慢性・反復性脱臼、脊椎変形、足部変形、若年性骨そしょう症)、心臓血管(心房中隔欠損など先天性心疾患、弁異常、反復性巨大皮下血腫)、消化器(難治性便秘、大腸憩室破裂)、呼吸器(血・気胸)、泌尿器(水腎症、腎・膀胱結石、膀胱拡張、停留精巢)、眼(斜視、屈折異常、緑内障、網膜剥離)、聴力低下、脳室拡大、筋緊張低下、運動発達遅滞など多系統で進行性の合併症を呈する。
【主な治療法】	新生児期、多発関節拘縮(特に内転母指と内反足)と顔貌上の特徴から疑い、CHST14遺伝子解析で診断する。乳幼児期、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。その後、整形外科、眼科、泌尿器科、循環器科検診を行う。皮膚裂傷、関節脱臼、巨大皮下血腫を生じやすいので、転倒などの外傷には細心の注意を払う。巨大皮下血腫の予防にはデスマプレッシン点鼻が有効。思春期以降、(血)気胸や憩室穿孔を発症すればその治療を行う。
【研究班】	「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」に関する研究班(DD-EDS班)」

## 留意事項

研究が採択された場合については、当該資料についてはホームページ等で公開する予定です。

## Disease Summary

【Name of the disease/symptom】	Dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient EDS (DD-EDS)
【Number of Patients】	18 patients from 16 families have been identified in Japan. 17 patients from 8 families have been reported overseas.
【Background】	Dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient EDS (DD-EDS) is an autosomal recessive disorder, characterized by developmental abnormalities and progressive connective tissue fragility-related complications.
【Cause】	Recessive loss-of-function mutations in CHST14 cause deficiency of D4ST1, resulting in loss of dermatan sulfate completely replaced by chondroitin sulfate in decorin glycosaminoglycan chains. Subsequent impairment of decorin-mediated assembly of collagen fibrils would cause progressive connective tissue fragility.
【Major symptoms】	Craniofacial features include large fontanel, hypertelorism, short and downslanting palpebral fissures, blue sclera, short nose with hypoplastic collumela, low-set and rotated ears, high palate, long philtrum, thin upper lip, small mouth, and micro-retrognathia in early infancy and slender and asymmetrical facial shape with protruding jaw from school age. Marfanoid habitus with flat or excavated chest. Hyperextensible, fragile, and bruisable skin.
【Major complications】	Craniofacial: cleft palate; skeletal: congenital multiple contractures, chronic and recurrent dislocation, spinal and foot deformity, juvenile osteopenia/osteoporosis; cardiovascular: congenital heart defects (atrial septal defect), valve abnormalities, aortic root dilation, recurrent massive subcutaneous hematoma; gastrointestinal: constipation, diverticula perforation; respiratory: pneumo/hemothorax; urogenital: hydronephrosis, nephro/cystolithiasis, dilated bladder, cryptorchidism; ocular: strabismus, refractive errors, glaucoma, retinal detachment; others: hearing impairment; ventricular enlargement; hypotonia/gross developmental delay.
【Major treatments】	DD-EDS can be detected at birth from characteristic craniofacial and skeletal features and molecular genetic testing gives definitive diagnosis. Initial screening for congenital cardiac, ocular, and renal abnormalities and hearing loss is necessary. In infancy, orthopedic intervention for talipes equinovarus and physical therapy for motor developmental delay is the center of management. Laxatives and/or enema are considered for constipation. Surgical fixation is considered for cryptorchidism. Regular checkup for ophthalmological, otological, urological, and cardiovascular problems should be continued. After walking independently, attentions should be paid to progressive foot deformities and traumas that could cause skin lacerations, joint dislocations, and massive subcutaneous hematomas. Intra-nasal DDAVP after injuries is considered to prevent large subcutaneous hematomas. From adolescence, assessment of spinal deformities and secondary sex characteristics is necessary. In adulthood, appropriate treatments should be performed on occasional emergency complications (pneumo/hemothorax, diverticular perforation). Wrist-type sphygmomanometer would be suitable for patients with hyperalgesia to pressure.
【Contact information】	“Research Consortium for DD-EDS in Japan”

## 留意事項

国際展開も視野に入れた研究開発体制を推進するため、同内容を英語にて記載してください。  
研究が採択された場合については、当該資料についてはホームページ等で公開する予定です。

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業・研究奨励分野）

「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」

（DDEDS 班）班会議

日時：平成 26 年 1 月 23 日（木）

準備会：午前 10:00～12:00 本会議：午後 1:00～4:00

会場：国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所本館 1 階 第 2 会議室

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL: 042-341-2711 もしくは 042-341-2712（内線 5221, 5224）（遺伝子疾患治療研究部）

テーマ：D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解析および遺伝子治療に関する研究  
に関して、各種プロジェクトの進行状況の確認、今後の進め方について

本会議

プロジェクトの全体像（古庄）

KO マウス作出状況と表現型解析の現状（坂さん、積田さん）

AAV を用いた遺伝子治療研究の現状（坂さん、積田さん）

遺伝子解析の現状（三宅先生、古庄[代]）

組織学的解析の研究結果（小林先生、古庄[代]）

糖鎖解析の研究結果（水本先生）

iPS 細胞を用いた研究の成果（岳先生）

総合討論（古庄）

出席予定

水本秀二先生（名城大学・薬学部・病態生化学）

岳鳳鳴先生（信州大学医学部・組織発生学講座）

武田伸一先生、岡田尚巳先生、笠原優子先生（国立精神・神経医療研究センター神経研究所・遺  
伝子疾患治療研究部）

野村義宏先生、坂翔太さん、積田奈々さん（東京農工大学農学部附属硬蛋白質利用研究施設皮革  
研究部門）

古庄知己、石川真澄（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）

平成 25 年 12 月 19 日

研究代表者：古庄知己

# D4ST1欠損に基づく Ehlers-Danlos症候群 (DDEDS) の遺伝子解析状況

○古庄知己、福嶋義光(信州大学医学部附属病院・遺伝子診療部)  
三宅紀子、松本直通(横浜市立大学大学院医学研究科・遺伝学)

平成24-25年度難治性疾患等克服研究事業  
「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」(DD-EDS/古庄班)

日本小児遺伝学会第36回大会(2013/4/18 於:エソール広島)

## 日本小児遺伝学会第36回大会 利益相反状態の開示

筆頭演者氏名:古庄知己

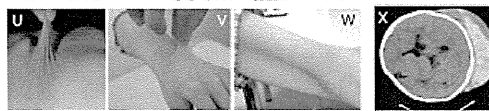
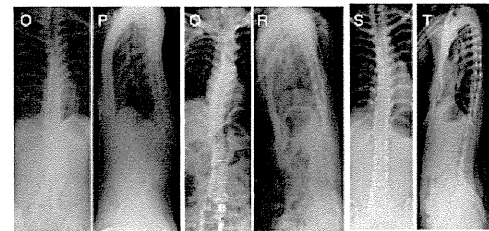
所属:信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

開示すべき利益相反状態はありません。

## D4ST1-deficient EDS (DDEDS)

- 3チームが独立に異なる疾患として発見

- Adducted Thumb-clubfoot Syndrome (Dündar et al., 2009)
- EDS, Koshi Type (Kosho et al., 2010; Miyake et al., 2010)
- EDS VIB, Musculocontractural EDS (Malfait et al., 2010)



- CHST14遺伝子の機能喪失型変異 (Dündar et al., 2009; Miyake et al., 2010; Malfait et al., 2010)

- デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1 (D4ST1) 欠損

- 症状

- 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
- 発生異常: 顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など

(Kosho et al., 2005; Kosho et al., 2010; Shimizu et al., 2011; Kosho et al., 2011)

## 診断基準

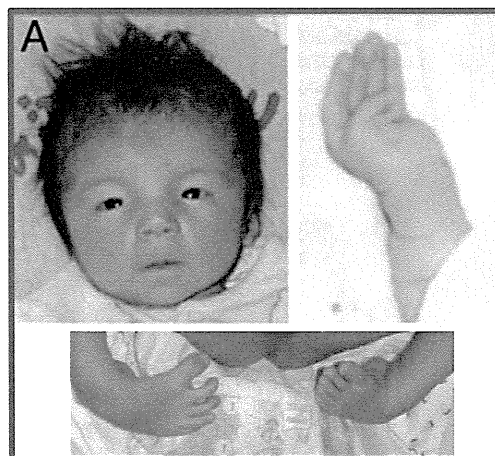
- 新生児期、以下の症状により本症を疑い、CHST14遺伝子解析により確定 (古庄, 2012; 古庄, 2013)

- 顔貌上の特徴

- 大きい大泉門
- 眼間開離
- 眼瞼裂小さく、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



## 目的

- DDEDSの遺伝子解析は、難治性疾患等克服研究事業(DDEDS班)を中心に行われている。
- 今回、遺伝子解析の実数、変異陽性率、変異陽性者・陰性者の概要をまとめる。

## 対象と方法

- 診断基準を参考に23家族25患者を収集した。
- 末梢血由来DNAを用いて、CHST14の翻訳領域を直接シーケンスした。

## 結果の全体像

家族	患者	出身	変異(蛋白)	翻訳上の特徴	内転母指	内反足
1	F	日本(群馬)	P281L/Y293C	明らか	あり	あり
2	F	日本(長野)	P281L homo	明らか	あり	あり
3	M	日本(広島)	P281L homo	明らか	あり	あり
4	M	日本(北海道)	K69X/P281L	あり?	?	?
5	F	日本(茨城)	P281L/C289S	明らか	あり	あり
6	F	日本(愛知)	P281L/Y293C	明らか	あり	あり
7	F/F	日本(宮城)	P281L homo	あり	あり	あり
8	F/F	日本(新潟)	なし	あり	なし	あり
9	M	日本(埼玉)	P281L/Y293C	明らか	あり	あり
10	M	日本(大阪)	F209S/P281L	あり	あり	あり
11	F	オランダ	V49X homo	あり	あり	あり
12	M	日本(大阪)	F209S homo	あり	あり	あり
13	M	日本(沖縄)	F209S/P281L	?	あり?	あり
14	?	英国	なし	?	?	?
15	?	英国	なし	?	?	?
16	F	日本(岩手)	W162X/P281L	あり	あり	あり
17	M	日本(長野)	M1? homo	明らか	あり	なし
18	M	日本(大阪)	なし	?	あり	あり
19	M	英国	なし	なし	なし	あり
20	F	日本(東京)	なし	軽微	あり	足関節拘縮
21	F	日本(愛知)	F209S/P281L	明らか	あり	あり
22	M	タイ	なし	なし	なし	なし
23	F	日本(北海道)	なし	なし	あり	あり

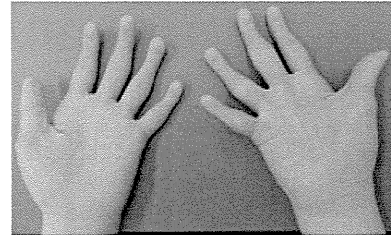
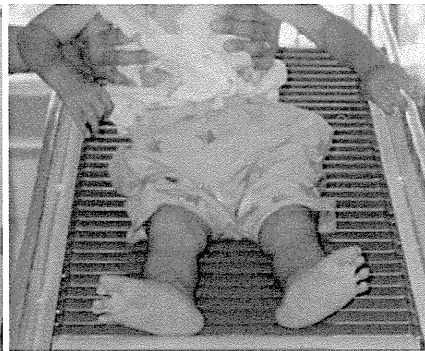
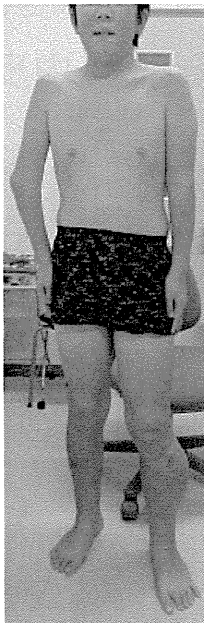


## 結果のまとめ

- 15/23家系 (65%)にCHST14変異が検出
- 変異陽性家系中、14家系が日本人、1家系がオランダ人
- Common mutationsの存在
  - 4つのミスセンス変異 (F209S 4家系、P281L 12家系、C289S 1家系、Y293C 3家系)
  - 3つのナンセンス変異 (V49X 1家系、K69X 1家系、W162X 1家系)
  - 1つの欠失変異 (M1? 1家系)
- 変異陽性者における中核症状
  - 顔貌上の特徴 (あり～明らか)、内転母指は全例に
  - 内反足は1人を除き、全員に
- 変異陰性者における中核症状
  - 顔貌上の特徴と内反足あり、内転母指なし 1家系2人
  - 顔貌上の特徴軽微、内転母指あり、足関節拘縮あり 1人
  - 顔貌上の特徴なし、内転母指あり、内反足あり 1人

## 内反足を呈さなかった変異陽性者

- 13歳男児
  - 先天性多発関節拘縮
  - 進行性の手足、脊椎変形
  - 皮膚脆弱性
  - 巨大皮下血腫を反復



c.2\_10TGTCCCCdel (homo), p.Met1?

## 変異陰性者

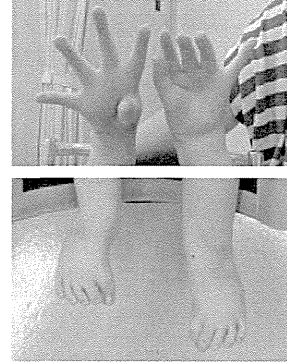
顔貌上の特徴あり  
内転母指なし  
内反足あり



顔貌上の特徴軽微  
内転母指あり  
足関節拘縮あり



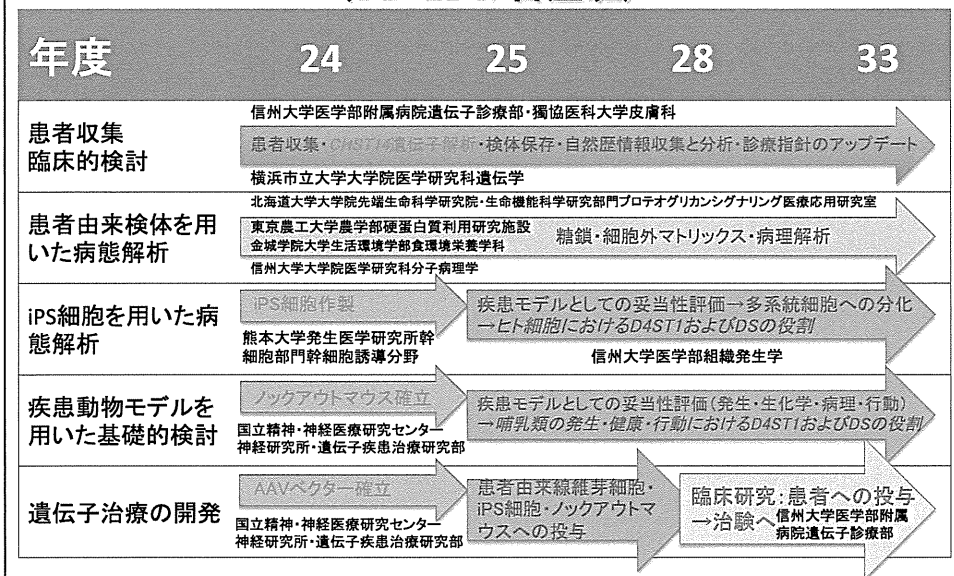
顔貌上の特徴なし  
内転母指あり  
内反足あり



## 考察

- 顔貌上の特徴、内転母指、内反足は妥当な診断基準といえる
- 類似の臨床症状を有するが、*CHST14*遺伝子変異を検出しない患者の存在
  - DEDSであるが、*CHST14*遺伝子の調節領域の変異を有する可能性
  - 類似の病態・臨床像を有する新規疾患の可能性
- 候補遺伝子解析、次世代シーケンスによる原因遺伝子探索を計画

## 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 (DD-EDS/古庄班)



## 謝辞

- 研究へご協力いただいた患者様、ご家族、検体の提供をいただいた先生方(特に、東京女子医科大学松尾真理先生、北海道医療センター田中藤樹先生)に深謝いたします。
- 以下の支援を受けて行われた。
  - 平成21-23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「エーラスダンロス症候群(主に血管型および新型)の実態把握および診療指針の確立」(代表者: 古庄知己)
  - 平成24-25年度厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「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」(代表者: 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

○古庄知己、福島義光(信州大学医学部附属病院・遺伝子診療部)  
三宅紀子(横浜市立大学大学院医学研究科・遺伝学)

平成24-25年度難治性疾患等克服研究事業  
「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」(DDEDS/古庄班)

第116回日本小児科学会学術集会(2013/4/19 於:広島)

## 第116回日本小児科学会学術集会 利益相反状態の開示

筆頭演者氏名:古庄知己

所属:信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

開示すべき利益相反状態はありません。

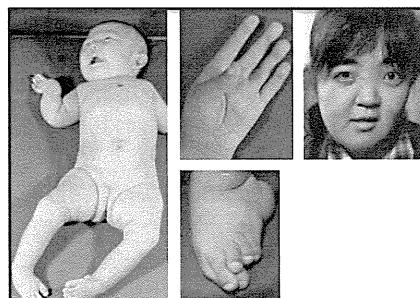
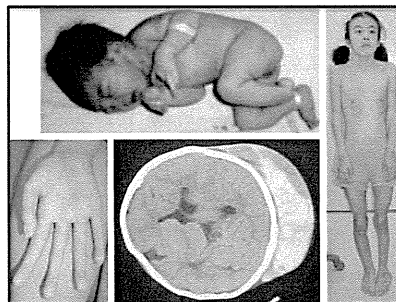
## Ehlers-Danlos症候群(EDS)とは

- 皮膚、関節、血管など結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患 1/5,000人 6つの主病型、5~の新しい病型

	頻度	遺伝形式	原因遺伝子
古典型(I型、II型) Classical type	1/20,000	AD	COL5A1, COL5A2
関節型(III型) Hypermobility type	1/5,000-20,000	AD	大多数では不明 少数例でTNXB
血管型(IV型) Vascular type	1/50,000-250,000	AD	COL3A1
後側彎型(VI型) Kyphoscoliosis type	1/100,000	AR	PLOD
多発関節弛緩型(VIIA,B型) Arthrochalasia type	約30例	AR	COL1A1, COL1A2
皮膚弛緩型(VII C型) Dermatosparaxis type	8例	AR	ADAMTS-2

## 患者さんとの出会い

- 2001年 第1例(両親他人婚)
  - 埼玉県立小児医療センター
  - 先天性先天性多発関節拘縮(手指、内反足)、特異顔貌、進行性の皮膚弛緩・脆弱性および関節弛緩(易脱臼性)・変形(手足、後側彎)、反復性巨大皮下血腫、運動発達遅滞
- 2003年 第2例(両親血族婚)
  - 同様の症状
- 2005年 論文発表
  - American Journal of Medical Genetics誌
  - 大病型では、後側彎型(VI型)に一部類似しているが、lysyl hydroxylase活性低下なし(VIB型)との暫定分類



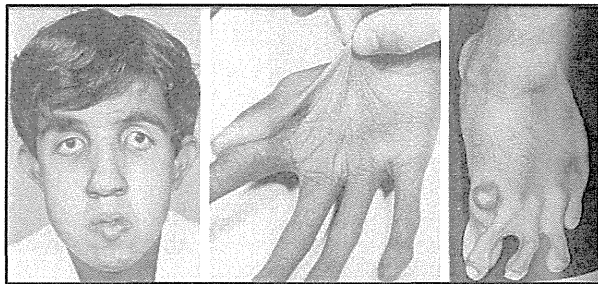
(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 138: 282-287, 2005)

## 新規病型の予感～類似患者の存在



エーラスダンロス症候群のページ  
「血管型」と分類されていたが・・・

(奇形症候群アトラス)



パキスタン人姉弟例  
(両親血族婚)

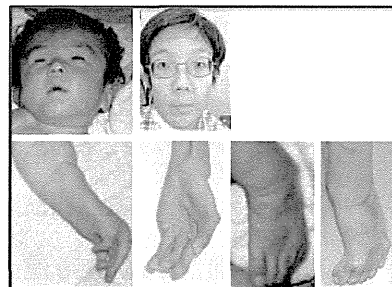
↓  
常染色体劣性遺伝

↓  
コラーゲン代謝に関わる  
酵素異常?

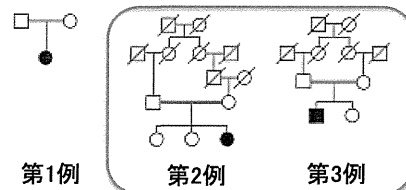
(Steinmann et al., *Helv Paediat Acta* 30: 255-274, 1975)

## ゲノム医学的アプローチ

- 2007年 第3例(両親血族婚)
  - 同様の症状
- 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学  
(松本直通教授、三宅紀子准教授)との共同研究～SNP 10Kアレイ(Affymetrix社)を用いたhomozygosity mapping
  - 責任領域は15q15の8.2Mb (Lod score 2.885)
- 近傍のマイクロサテライトマーカーを用いたハプロタイプ解析
  - 責任領域を7.3Mbまで限局
- 責任領域に109遺伝子が局在
  - 機能的に関連性が疑われる7遺伝子の変異解析
- 2008年 原因遺伝子 *CHST14* 単離  
 デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1  
(dermatan 4-O-sulfotransferase-1; D4ST1)  
 をコード



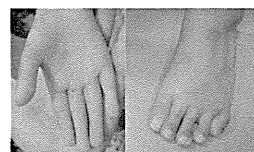
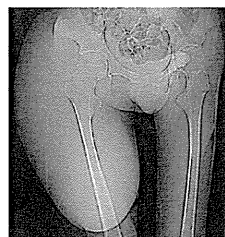
(Kosho et al., *Am J Med Genet Part A* 152: 1333-1346, 2010)



(Miyake et al., *Hum Mutat* 31: 966-974, 2010)

## 4-6人目の患者さんとの出会い

- 第4例: 32歳男性
  - 札幌医科大学内科石田禎夫先生、安井寛先生より
  - 「論文報告例 (Yasui et al., *Am J Hematology* 72: 71-72, 2003) の遺伝子解析は可能か？」
- 第5例: 19歳女性
  - 獨協医科大学皮膚科旗持淳先生より
  - 病理所見の相談にうかがった際に偶然待合に
- 第6例: 4歳女児
  - 獨協医科大学皮膚科旗持淳先生より
  - 「新型EDS疑い児が受診、次回の患者会に行くので相談にのってみて」

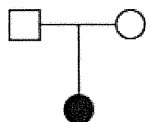


(Kosho et al., *Am J Med Genet Part A* 152: 1333-1346, 2010)

## CHST14変異

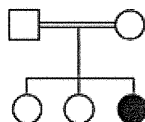
### 第1例

c.842C>T (p.P281L)  
c.878A>G (p.Y293C)



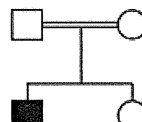
### 第2例

c.842C>T (p.P281L)  
(homozygous)



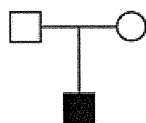
### 第3例

c.842C>T (p.P281L)  
(homozygous)



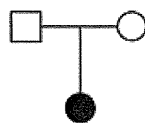
### 第4例

c.205A>T (p.K69X)  
c.842C>T (p.P281L)



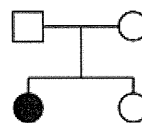
### 第5例

c.842C>T (p.P281L)  
c.866G>C (p.C289S)



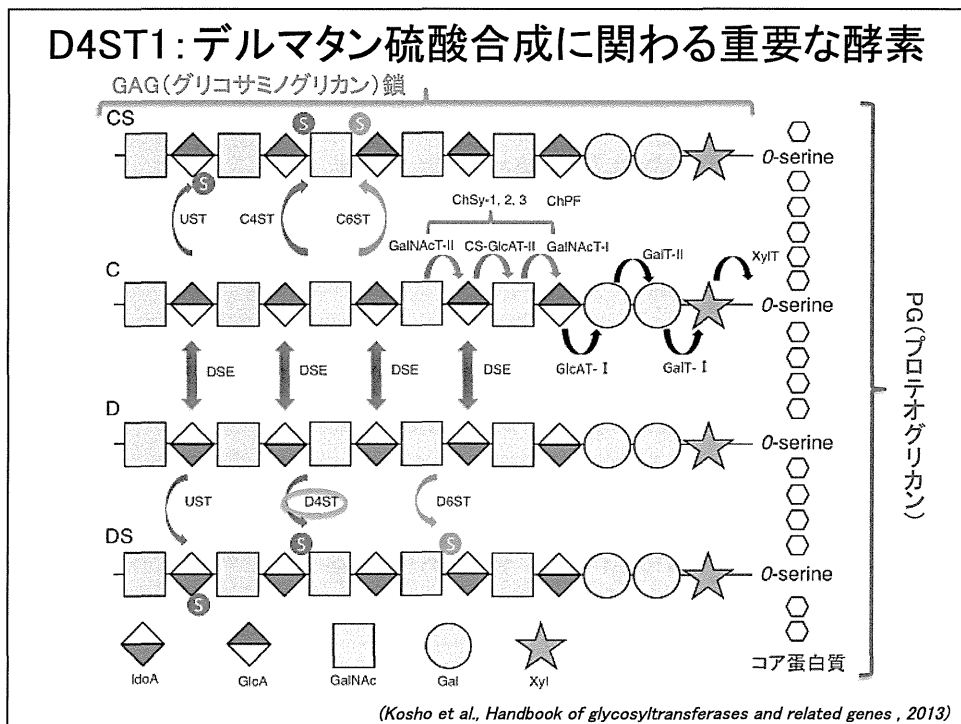
### 第6例

c.842C>T (p.P281L)  
c.878A>G (p.Y293C)



(Miyake et al., *Hum Mutat* 31: 966-974, 2010)

## D4ST1: デルマタン硫酸合成に関わる重要な酵素

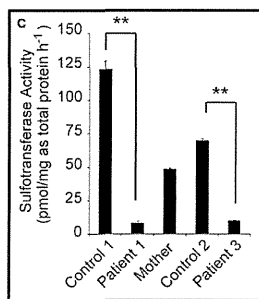


## 機能解析

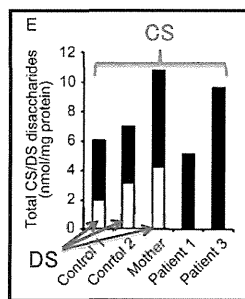
- 北海道大学大学院先端生命科学研究所プロテオグリカンシグナリング医療応用研究室(菅原一幸教授、山田修平准教授、水本修平博士)との共同研究

- D4ST1のクローニング 2番手

- Washington大学病理学Baenziger教授研究室の後塵

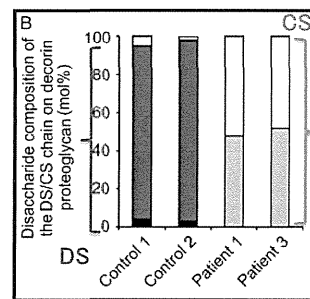


D4ST1活性は消失



患者皮膚由来線維芽細胞中

DSが消失 → CSで置換



DS含有の代表的PGデコリンのGAG鎖

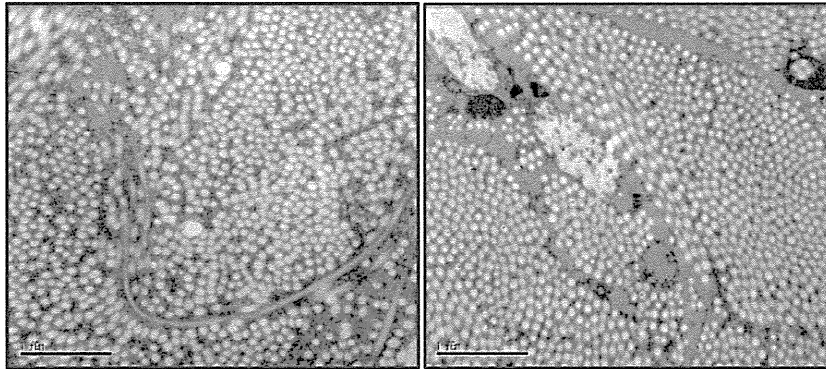
ほとんどDS → 全てCS

(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)



## 病理学的所見

- 獨協医科大学皮膚科(籀持淳教授)との共同研究  
 - コラーゲン細線維が密に束ねられていない



EM x30k

第5例

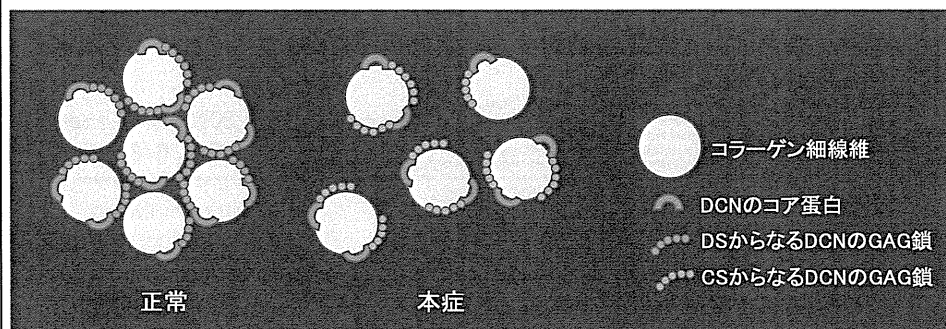
コントロール

(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

## 病態のまとめ

### 進行性の皮膚脆弱性について

- GAG鎖: 正常ではほぼDS→本症では全てCSに置換
- コラーゲン細線維のassembly不全
- **DS代謝異常→EDS**



(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)

(古庄.信州医学誌 59: 305-319, 2011)

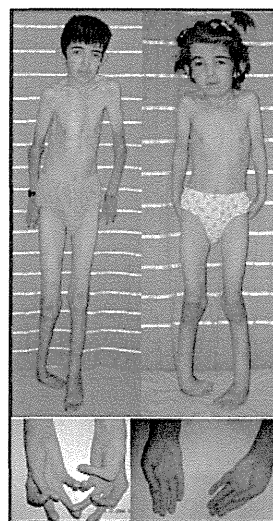
**D4ST1の欠損により、まれな先天性多発関節拘縮症である  
Adducted thumb-clubfoot syndrome (ATCS)が発症する**  
(*American Journal of Human Genetics* 85:873-882,2009)

• 研究チーム

- 臨床的検討: Dündar教授(トルコErciyes大学遺伝学)
- 遺伝子解析: Janecke教授(オーストリアInnsbruck医科大学小児科)
- 糖鎖解析: Baenziger教授(米国Washington大学病理学)

• 我々の見出した新型EDSとATCSは  
同一疾患で観察・報告年齢が違うだけ?  
同一遺伝子の変異による別疾患?

- 共通の症状、同一変異
- ATCSは、幼少期の観察が中心、重症例が多い
- 皮膚病理所見は、「正常」との解釈



**Ehlers-Danlos Syndrome, Kosho Type (EDSKT)**

- 現時点では、同一疾患とは判定できないという立場で、  
詳細な臨床像と病態解明を分けて報告

RAPID PUBLICATION

AMERICAN JOURNAL OF  
medical genetics

2010/4/14 accept  
2010/5/14 online

A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-Related Manifestations

Tomoki Kosho,<sup>1\*</sup> Noriko Miyake,<sup>2</sup> Atsushi Hatamochi,<sup>3</sup> Jun Takahashi,<sup>4</sup> Hiroyuki Kato,<sup>4</sup> Teruyoshi Miyahara,<sup>5</sup> Yasuhiko Igawa,<sup>6</sup> Hiroshi Yasui,<sup>7</sup> Tadao Ishida,<sup>7</sup> Kurahito Ono,<sup>8</sup> Takashi Kosuda,<sup>9</sup> Akihiko Inoue,<sup>10</sup> Mohel Kohyama,<sup>11</sup> Tadashi Hattori,<sup>12</sup> Hirofumi Ohashi,<sup>13</sup> Gen Nishimura,<sup>14</sup> Rie Kawamura,<sup>2</sup> Keiko Wakui,<sup>7</sup> Yoshimitsu Fukushima,<sup>2</sup> and Naomichi Matsumoto<sup>2</sup>

2010/5/25 accept  
2010/6/8 online

RESEARCH ARTICLE

Human Mutation

Loss-of-Function Mutations of *CHST14* in a New Type of Ehlers-Danlos Syndrome

OFFICIAL JOURNAL  
**HGV**  
HUMAN GENOME  
VARIATION SOCIETY  
www.hgvs.org

Noriko Miyake,<sup>1\*</sup> Tomoki Kosho,<sup>2†</sup> Shuji Mizumoto,<sup>3†</sup> Tatsuya Furuichi,<sup>4</sup> Atsushi Hatamochi,<sup>5</sup> Yoji Nagashima,<sup>6</sup> Eiichi Arai,<sup>7</sup> Kazuo Takahashi,<sup>8</sup> Rie Kawamura,<sup>2</sup> Keiko Wakui,<sup>2</sup> Jun Takahashi,<sup>9</sup> Hiroyuki Kato,<sup>9</sup> Hiroshi Yasui,<sup>10</sup> Tadao Ishida,<sup>11</sup> Hirofumi Ohashi,<sup>11</sup> Gen Nishimura,<sup>12</sup> Masaaki Shiina,<sup>13</sup> Hirotomo Saito,<sup>1</sup> Yoshinori Tsurusaki,<sup>1</sup> Hiroshi Doi,<sup>1</sup> Yoshimitsu Fukushima,<sup>2</sup> Shiro Ikegawa,<sup>2</sup> Shuhei Yamada,<sup>2</sup> Kazuyuki Sugahara,<sup>2</sup> and Naomichi Matsumoto<sup>2\*</sup>

# Musculocontractural EDS (MCEDS)

RAPID COMMUNICATION

Human Mutation

**Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (Former EDS Type VIB) and Adducted Thumb Clubfoot Syndrome (ATCS) Represent a Single Clinical Entity Caused by Mutations in the Dermatan-4-sulfotransferase 1 Encoding *CHST14* Gene**

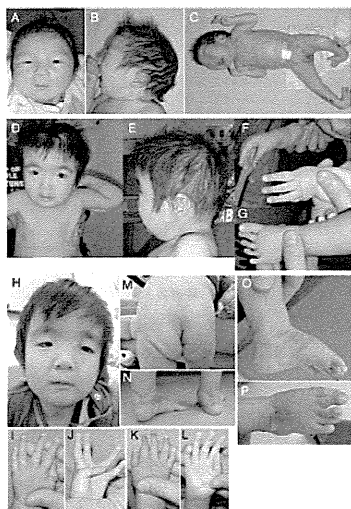


Fransiska Malfait,<sup>1\*</sup> Delfien Syx,<sup>1</sup> Philip Vlumens,<sup>1</sup> Sofie Symoens,<sup>1</sup> Sheela Nampoothiri,<sup>2</sup> Trinh Hermanns-Lé,<sup>3</sup> Lut Van Laer,<sup>1</sup> and Anne De Paepe<sup>1</sup>

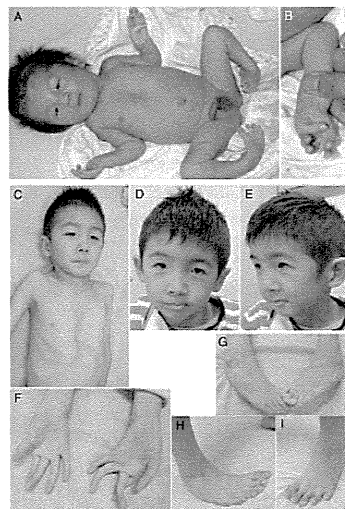
<sup>1</sup>Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium; <sup>2</sup>Amrita Institute of Medical Sciences and Research Center, Cochin, Kerala, India; <sup>3</sup>Department of Dermatopathology, University Hospital of Sart-Tilman, Liège, Belgium

- EDS VIBと分類されていた2家系3患者 2010/8/20 accept  
2010/9/14 online
- 独自に原因遺伝子 *CHST14* を単離
- ATCSとは同一疾患と位置づけ、  
MCEDSと命名→OMIM登録#601776

## 臨床研究の主導権を握るために！ 新規患者さんとの出会い



2歳男児(埼玉県立小児医療センター遺伝科  
清水健司先生より)



6歳男児(大阪府立母子保健総合医療セン  
ター遺伝診療科岡本伸彦部長より)

(Shimizu et al., *Am J Med Genet Part A* 155: 1949–1958, 2011)

**Delineation of Dermatan 4-O-sulfotransferase 1  
Deficient Ehlers–Danlos Syndrome: Observation of  
Two Additional Patients and Comprehensive Review of  
20 Reported Patients**

Kenji Shimizu,<sup>1</sup> Nobuhiko Okamoto,<sup>2</sup> Noriko Miyake,<sup>3</sup> Katsuaki Taira,<sup>4</sup> Yumiko Sato,<sup>5</sup> Keiko Matsuda,<sup>2</sup>  
Noriko Akimaru,<sup>2</sup> Hirofumi Ohashi,<sup>1</sup> Keiko Wakui,<sup>6</sup> Yoshimitsu Fukushima,<sup>6</sup> Naomichi Matsumoto,<sup>3</sup>  
and Tomoki Kosho<sup>6\*</sup>

2011/1/20 submit  
2011/4/21 accept  
2011/7/8 online

- 既報告例の詳細かつ包括的なまとめ
  - ATCS(11人;0–6歳)
  - EDSKT(6人;2–32歳)
  - MCEDS(3人;12–22歳) は同一疾患
  - EDSに分類するのが妥当
  - “D4ST1-deficient EDS(DDEDS)”との命名を提案

**Loss of Dermatan-4-sulfotransferase 1  
(D4ST1/CHST14) Function Represents  
the First Dermatan Sulfate Biosynthesis  
Defect, “Dermatan Sulfate-Deficient  
Adducted Thumb–Clubfoot Syndrome”**

development, keeping in mind that congenital foot malformations sometimes cause motor delay [Dundar et al., 2009]. ATCS resembles, but is distinct from other entities with a known molecular basis; that is, both the progeroid and vascular types of Ehlers-Danlos syndrome (EDS; MIM#s 130070, 130050), the Loays-Dietz syndrome (LDS; MIM# 609192), collagen VI-related muscle disorders (Bethlem myopathy; MIM# 158810), and autosomal recessive cutis laxa type II, a type II N-glycosylation defect (ARCL2; MIM# 219200). We found that a wide spectrum of

2011/1/25 online

- ATCS発見者らによる反論
  - *Janecke AR, Baenziger JU, Müller T, Dünder M. Hum Mutat 32: 484–485, 2011*
- 関節弛緩/皮膚弛緩を有するからといってEDSとはいえない
- D4ST-1欠損症は通常のEDSでは見られない症状も持つため、EDSとの診断名は臨床医にも患者にも混乱(confusion)をまねく
- D4ST-1欠損症はEDSとは異なる分子遺伝学的基盤を持つ
- Congenital disorder of glycosylationとして“Dermatan Sulfate-deficient Adducted Thumb–Clubfoot Syndrome”を提唱