

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

エーラス・ダンロス症候群など結合織の異常を主徴とする奇形症候群  
およびコフィン・サイリス症候群

研究分担者 古庄知己  
信州大学医学部遺伝医学教室・教授

研究要旨

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; EDS）は、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。本分担研究者も参画しているThe EDS Societyの国際会議を経て、13の病型分類からなる新たな命名法（The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes）が作成され（Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017）、平成29～30年度に引き続き、患者会での講演、各種学会・研究会での講演の機会を通じて、この普及に取り組んできた。唯一原因遺伝子が同定されていない関節（過可動）型EDSでは、新国際分類と本邦における指定難病の診断基準に重大な齟齬（本邦の診断基準にある*TNXB*変異は、新分類ではClassical-like EDSと分類されており、異なる病型を示すものとなっている）があり、患者会および臨床現場では深刻な問題となっている。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、平成29年7月より、保険収載された遺伝学的検査および保険収載されていないが指定難病等臨床の有用性が高い遺伝学的検査（自費）の臨床運用（クリニカルシーケンス）が軌道に乗っており、EDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する次世代シーケンスによる網羅的な候補遺伝子解析が、診療として実施されている（クリニカルシーケンス）。研究分担者が発見し、疾患概念を確立した筋拘縮型EDSに関して、国内共同研究により、病態解明に取り組むとともに（Kosho et al., Genes 11, 43, 2020）、国際共同研究では*DSE*変異による稀少な症例を見出した（Lautrup, Kosho, et al., Mol Genet Genomic Med e1197, 2020）ことを明らかにした。

コフィン・サイリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）は、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低（無）形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。平成24年、横浜市立大学の研究チームらにより、CSSが*BRG1*-および*BRM*-関連因子（BAF）複合体構成タンパクをコードする遺伝子群のヘテロ接合性変異により発症することが示され、研究分担者ら日本の共同研究チームにより遺伝子型・表現型の概要が提唱された。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成29年度から、全CSS原因遺伝子を含む知的障害関連遺伝子を搭載したカスタムパネルを用いた次世代シーケンス解析を継続している。横浜市立大学が推進する国際共同研究に協力し、その成果がまとめられた（Sekiguchi, Kosho, et al., J Hum Genet 64: 1173-1186, 2019）。

信州大学医学部附属病院（遺伝子医療研究センター、小児科）は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を置いている。これにより、県全体の地域中核病院からの紹介に対応できる体制を構築している。平成31（令和元）年度、新潟大学小児科から受託したマイクロアレイ染色体検査の解析を実施した。結果、明らかな病的コピー数異常は検出されなかった。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

## A. 研究目的

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

EDSは、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。1997年に Villefrancheで開催された国際命名会議により、古典型 (Classical type)、関節型 (Hypermobility type)、血管型 (Vascular type)、後側彎型 (Kyphoscoliosis type)、多発関節弛緩型 (Arthrochalasia type)、皮膚弛緩型 (Dermatosparaxis type) の6つの主要病型およびその他の病型に分類された (Beighton et al., Am J Med Genet 77: 31-37, 1998)。その後、新たな病型が、その遺伝学的、生化学的基盤とともに相次いで発見され、それらが必ずしも主要病型よりも低頻度という訳ではないことが明らかになってきた。こうしたことを背景に、本分担研究者も参加している International Consortium on EDS and Related Disorders (現在は The EDS Society) のweb会議 (Board Member会議、Rare Type Committee会議) および平成28年5月開催の New Yorkでの国際会議 (2016 International Symposium) を経て、新たな命名法 (The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes) が作成された (Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017)。以下、新分類を示す。

1. Classical EDS (古典型 EDS)
2. Classical-like EDS (類古典型 EDS)
3. Cardiac-valvular EDS (心臓弁型 EDS)
4. Vascular EDS (血管型 EDS)
5. Hypermobility EDS (関節可動亢進型)
6. Arthrochalasia EDS (多発関節弛緩型)
7. Dermatosparaxis EDS (皮膚脆弱型)
8. Kyphoscoliosis EDS (後側彎型)
9. Brittle Cornea Syndrome (脆弱角膜症候群)
10. Spondylodysplastic EDS (脊椎異形成型 EDS)
11. Musculocontractural EDS (筋拘縮型)
12. Myopathic EDS (ミオパチー型)
13. Periodontal EDS (歯周型 EDS)

平成31 (令和元) 年度の目的は、(1) 全世界の EDS community との連携を維持・発展し、新たな命名法および分類基準を国内診療に導入するとともに、国内の専門家として関係学会に、また支援者として患者会にも発信していくこと、(2) 臨床的に EDS または類縁結合組織疾患が疑われる患者に対して次世代シーケンスによる網羅的な遺伝子解析を行い、その臨床的有用性を検討することである。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

CSSは、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴 (粗な顔貌と称される)、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低 (無) 形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。2012年、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) を中心とした ALL JAPAN の臨床的・基礎的研究により、CSS が BRG1-および BRM-関連因子 (BAF) 複合体構成タンパクをコードする遺伝子 *SMARCB1* (22q11.23)、*SMARCA4* (19p13.2)、*SMARCE1* (17q21.2)、*ARID1A* (1p36.11)、*ARID1B* (6p25.3) のヘテロ接合性変異により発症することが明らかになった (Tsurusaki et al., Nat Genet 44: 376-378, 2012)。同時に、*ARID1B* に関しては、オランダの Santen 博士を中心とした欧州のチームによっても明らかになった。その後、BAF 複合体に関連する *PHF6*、*SOX11* などの変異も CSS を引き起こすことが示された

(Wieczorek et al., Hum Molec Genet 22: 5121-5135, 2013; Tsurusaki et al., Nat Commun 5: 4011, 2014)。本分担研究者は、CSS 患者における遺伝子型-表現型相関を明らかにした (Kosho et al., Am J Med Genet A 161: 1221-1237, 2013)。さらに、国際共同研究に基づく CSS および類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、American Journal of Medical Genetics Part C の特集号を編者 (三宅紀子准教授と共同) として企画出版した

(Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 241-251, 2014; Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 262-275, 2014)。

平成31 (令和元) 年度の目的は、(1) 遺伝学的に診断された CSS 患者の収集を継続すること、(2) CSS 研究者として、世界の臨床・基礎研究をリードすることである。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

信州大学医学部附属病院 (遺伝子医療研究センター、小児科) は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を置いている。これにより、県全体の地域中核病院からの紹介に対応できる体制を構築している。

新潟県における小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核として、新潟大学小児科が機能しており、同大学に集積する新潟県内患者のコンサルテーションに対応する体制を構築してきた。

平成31 (令和元) 年度の目的は、こうした上信越地区成育医療施設として地区全体の遺伝

性・先天性疾患患者に対する医療向上のための体制を維持・発展することである。

## B. 研究方法

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 本分担研究者は、International Consortium on EDS and Related Disorders (現在は The EDS Society) における東アジア唯一の Medical and Scientific Board Member として

(<https://www.ehlers-danlos.com/>)、その活動に参加し、最先端の問題点を共有・検討してきた。国内では、平成 29～30 年度に引き続き、各種関連学会、患者会等で 2017 年策定の新たな命名法・分類法を発信した。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、EDS または類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する次世代シーケンシングによる網羅的な候補遺伝子解析を、2017 年の新分類に準拠したカスタムパネルを用いて、平成 29～30 年に引き続き、診療として実施してきた (クリニカルシーケンシング)。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

(1) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター、信州大学小児科、長野県立こども病院を中心に、臨床的に CSS が疑われる患者の収集を継続した。一次スクリーニングは、信州大学医学部遺伝医学教室 (高野亨子博士) が独自に開発した、全 CSS 原因遺伝子を含む知的障害関連遺伝子を搭載したカスタムパネルを用いた次世代シーケンシングによる遺伝子解析) において行った。二次スクリーニングは、横浜市立大学の研究チーム (三宅紀子博士との共同研究) によりエクソーム解析である。

(2) CSS 研究者として、世界の CSS 研究推進に貢献する。遺伝性・先天性疾患のバイブルとして世界中で利用されている Management of Genetic Syndromes の第 4 版における CSS の章を、横浜市大の三宅博士とともに執筆した。また、横浜市立大学が推進する国際共同研究に協力した (Sekiguchi, Kosho, et al., J Hum Genet 64: 1173-1186, 2019)。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

信州大学医学部附属病院 (遺伝子医療研究センター、小児科) において、長野県立こども病院と共同して、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療を推進した。

新潟大学小児科に協力し、マイクロアレイ染色体検査の解析受託を通じて、新潟県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の推進に協力した。

(倫理面への配慮)

本研究は、遺伝性・先天性疾患に関する、人を対象とした臨床研究及び遺伝子解析研究からなる。研究全体として、ヘルシンキ宣言の遵守を大原則とする。分担研究者は、APRIN による e-learning を通じて研究者の行動規範教育を受けている。

【臨床研究】文部科学省・厚生労働省による「人を対象とする医学的研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日改正、平成 29 年 5 月 30 日一部改正)」を遵守する。患者の臨床情報収集、遺伝子解析、病態解析研究においては、その生命・健康・プライバシー (個人情報)・尊厳を守ること、十分に説明し自由意志による同意を得ることを徹底する。一部は、信州大学医学部医倫理委員会において「信州大学医学部附属病院における遺伝性結合組織疾患の臨床・ゲノム情報統合データベースの構築」(代表者: 古庄知己) (受付番号 3789) として承認されている。

【遺伝子解析研究】文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年 2 月 8 日全部改正、平成 29 年 5 月 30 日一部改正)」を遵守する。個人の尊厳、プライバシー (個人情報) の保護、十分な説明と自由意志による同意を得ることを徹底する。関連の遺伝子解析研究は、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会において、「遺伝性・先天性疾患に対するクリニカルシーケンシング」(代表者: 古庄知己) (受付番号 583)、「遺伝性結合組織疾患の病態解明」(代表者: 古庄知己) (承認番号 628) として承認されている。

## C. 研究結果

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 平成 31 年 4 月 27-28 日、英国 Watford にて The EDS Society の Medical and Scientific Board Meeting が開催され、参加した。令和元 5 月 25 日、日本エーラスダンロス症候群協会 (友の会、JEFA) に参加、講演し、会員と交流した。他、各種学会・研究会での講演の機会に、新命名法・分類法の周知に努めてきた。令和元年 11 月 18～19 日にアジア初の EDS に関する国際会議「Scientific Meeting on the Rarer Types of Ehlers-Danlos Syndrome」を東京で開催した。国内外から EDS に関心のある臨床医、基礎研究者が集う歴史的な機会となった。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成29年7月より、保険収載された遺伝学的検査および保険収載されていないが指定難病等臨床的有用性が高い遺伝学的検査（自費）の臨床運用（クリニカルシーケンス）を開始した。平成30年度より、自施設のみならず、他施設からの受託体制も確立した（長野県立こども病院、東京女子医大、千葉大、北里大、金沢医大、鳥取大、三重大、鳥取大、島根大）。多くの古典型、血管型EDSが見出されている。

#### コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

(1) 信州大学医学部遺伝医学教室における、知的障害関連遺伝子搭載パネル解析によるCSSの遺伝学的スクリーニングを行ってきた。平成31（令和元）、新規症例は見出せなかった。

(2) 横浜市立大学が推進する国際共同研究に協力し、その成果がまとめられた（78症例：ARID1B遺伝子異常 [48症例]、SMARCB1遺伝子異常 [8症例]、SMARCA4遺伝子異常 [7症例]、ARID1A 遺伝子異常[6症例]、SOX11遺伝子異常 [4症例]、SMARCE1 遺伝子異常[1症例]、PHF6 遺伝子異常[1症例]）（Sekiguchi, Kosho, et al., J Hum Genet 64: 1173-1186, 2019）。

#### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

平成31（令和元）年度、新潟大学小児科から受託したマイクロアレイ染色体検査の解析を実施した。結果、明らかな病的コピー数異常は検出されなかった。

#### D. 考察

##### エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 2017年出版の新国際命名法・分類法は、臨床現場や家族会にも浸透してきていると思われる。しかしながら、13病型のなかで唯一原因遺伝子が同定されていない関節（過可動）

（Hypermobility）型の臨床診断において、国内の指定難病制度の中で規定された診断基準との間の齟齬が修正されないために深刻化しているのが現状である。患者会（JEFA）からも、現場の混乱や患者の苦しみが伝えられている。最も重大な問題は次のとおりである。**国内の指定難病制度における診断基準には、TNXB 変異が必須と記載されているが、新国際命名法・分類法では、TNXB 変異を有するのは類古典型**

**（Classical-like）EDS と整理され、関節型 EDS とは全く異なる疾患概念になっている。**なお、新国際命名法・分類法では、従来診断されてきた患者が含まれなくなったという事態は確かに

あった（家族歴がない場合、「基準2」の「症状A」が5項目を満たさなければならないが、満たさない患者がしばしばいるため）。新国際命名法・分類法における関節型および類古典型の診断基準を下記に示す。

#### 【関節型 EDS の診断基準】

##### 基準 (Criterion) 1 および基準2 および基準3

##### 基準1：全身関節過可動 (Generalized Joint Hypermobility : GJH)

Beighton スコア：思春期前では6以上、思春期男性および50までの女性では5以上、50歳以上では4以上

##### 基準2：以下の症状を2つ以上、例えば

- A および B
- A および C
- B および C
- A および B および C

症状 A：より全身的な結合組織疾患を示す系統的症状群（合計5項目が必須）

- ・通常ではない柔らかさを持った、または、ベルベット状の皮膚
- ・軽度の皮膚過伸展性
- ・説明のつかない皮膚線条、例えば青春期（思春期～成人期）、男性または思春期前の女性、における背部、鼠径部、大腿部、乳房および/または腹部の広い線条（striae distensae）や赤い線条（rubrae）のようなもの（明らかな体脂肪や体重の増加や減少に関する病歴・自然歴・経過がある）
- ・踵における両側の圧迫性丘疹（piezogenic papules）
- ・反復性または多発性の腹壁ヘルニア（臍、鼠径、すね等）
- ・2か所以上の萎縮性癍痕があるが、古典型 EDS に見られるような真に紙のような（papyraceous）、および/または、血鉄素様の癍痕はない
- ・病的肥満、あるいは、他の背景となる医学的状態の病歴がない状況での、小児、男性、出産経験のない女性における骨盤臓器脱、直腸脱、および/または、子宮脱
- ・歯の叢生、および、高くまたは狭い口蓋
- ・以下の1つ以上の所見で示されるくも状指、
  - (i) 両側の手首サイン（Steinberg サイン）陽性、
  - (ii) 両側の親指サイン（Walker サイン）陽性
- 腕の長さ（arm span）/身長比 $\geq 1.05$
- ・厳密な心エコー基準に基づく軽度以上の僧帽弁逸脱
- ・Z-スコア $>+2$ の大動脈基部拡張

症状 B：本診断基準を独立に満たす 1 人以上の一度近親者の罹患を伴う家族歴

症状 C：筋骨格系の合併症（少なくとも 1 項目が必須）

毎日繰り返され、最低 3 か月以上持続する、2 つ以上の四肢筋骨格系の疼痛

3 か月以上持続する慢性で広範囲な疼痛

外傷のない状態での関節脱臼の反復、または、明らかな関節の不安定さ（a または b）

a. 同一関節における 3 回以上の非外傷性脱臼、または、2 つの異なる関節において異なる時に生じた 2 回以上の非外傷性脱臼

b. 外傷とは無関係な 2 つ以上の部位における、医学的に確定した関節不安定性

### 基準 3：全て満たさなければならない前提条件

皮膚脆弱性がないこと、あれば他の病型を考慮

自己免疫性リウマチ疾患を含め、他の遺伝性または後天性結合組織疾患を除外。後天性の結合組織疾患を持つ患者において、hEDS との追加診断には、基準 2 における症状 A および症状 B 両方を満たすことが必要であり、症状 C（慢性疼痛および/または不安定性）は考慮されない

神経筋疾患（ミオパチー型 EDS、Bethlem ミオパチーなど）、他の遺伝性結合組織疾患（他の EDS 病型、Loeys-Dietz 症候群、Marfan 症候群など）、骨異形成症（骨形成不全症など）を含め、筋緊張低下や結合組織弛緩に伴い関節可動亢進を呈する他の診断の除外。これらの除外診断は、病歴、身体所見、および/または、分子遺伝学的検査に基づく。

### 【類古典型 EDS (cEDS) の診断基準】

#### 大基準

- (1) ベルベット様の感触を伴うが、萎縮性瘢痕を伴わない皮膚過伸展性
- (2) 反復性脱臼（最も頻度が高いのは肩と足首）を伴うこともあれば、伴わないこともある全身関節過可動
- (3) 易出血性

#### 小基準

- (1) 足の変形：幅広い肉付きのよい足先（forefoot）、過剰皮膚を伴った単趾症、扁平足、外反母趾、圧迫性丘疹（piezogenic papules）
- (2) 心不全を伴わない下肢の浮腫
- (3) 軽度の遠位および近位筋力低下
- (4) 軸索型ポリニューロパチー
- (5) 手足の筋萎縮
- (6) 早老症様の手、マレット指（mallet fingers）、屈指症、単指症

#### (7) 膣/子宮/直腸脱

cEDS を示唆する最小限の診断基準

上記 3 つの大基準および常染色体劣性遺伝に矛盾しない家族歴

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

*TNXB*

(2) 遺伝性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析はクリニカルシーケンスとして診療的運用が安定的に継続できている。世界の診療および遺伝子解析拠点施設の 1 つとして機能しているといえる。

### コフィン・サイリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）

(1) 平成 31（令和元）、新規の CSS 患者は見出せなかったが、知的障害関連遺伝子搭載パネル解析による CSS の遺伝学的スクリーニングは、CSS 患者を見出す有用なリクルート方策であると考えられ、引き続き実施していく。

(2) 全世界規模の共同研究に参加する機会を得て、様々な遺伝子の臨床像に関して理解を深めることができた。

### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

新潟大学より受託したマイクロアレイ解析を完了し、上信越地区の遺伝学的解析に貢献することができた。

## E. 結論

### エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; EDS）

本研究分担者は、The EDS Society の一員として、世界の EDS 診療、研究の推進に貢献してきた。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、EDS を含めた遺伝性結合組織疾患の臨床面・解析面含めた世界的拠点に成長してきた。2017 年公開の新命名法・分類法において、関節型は原因不明であることが明示され、詳細な臨床診断基準が示されているが、本邦の指定難病診断基準においては新命名法・分類法では類古典型の原因遺伝子と位置付けられている *TNXB* を現在も原因遺伝子として必須項目にしている。この齟齬が現場の深刻な混乱を招いており、早急な修正が望まれる。

### コフィン・サイリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）

CSS の責任遺伝子を含めた知的障害関連遺伝子搭載パネル解析により、CSS 患者を見出す体

制が維持されている。国際共同研究へも貢献をしてきた。

#### 上信越地区成育医療施設としての支援機能

マイクロアレイ解析の受託を通じて、新潟大学小児科を窓口とする上信越地域の小児遺伝性・先天性疾患の医療に貢献できた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Lautrup C. K., Teik K. W., Unzaki A., Mizumoto S., Syx D., Sin H. H., Nielsen I. K., Markholt S., Yamada S., Malfait F., Matsumoto N., Miyake N. and Kosho T. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med.*8(5):e1197.2020
- 2) Ayoub S., Ghali N., Angwin C., Baker D., Baffini S., Brady A. F., Giovannucci Uzielli M. L., Giunta C., Johnson D. S., Kosho T., Neas K., Pope F. M., Rutsch F., Scarselli G., Sobey G., Vandersteen A. and van Dijk F. S. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A.*182(5):994-1007.2020
- 3) Uehara M., Kosho T., Takano K., Inaba Y., Kuraishi S., Ikegami S., Oba H., Takizawa T., Munakata R., Hatakenaka T. and Takahashi J. Proximal Junctional Kyphosis After Posterior Spinal Fusion for Severe Kyphoscoliosis in a Patient With PIEZO2-deficient Arthrogyryposis Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976).*45(10):E600-E604.2020
- 4) Kosho T., Mizumoto S., Watanabe T., Yoshizawa T., Miyake N. and Yamada S. Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes (Basel).*11(1).2019
- 5) 佐野幸恵, 小坂橋紀通, 渋谷圭, 宮崎将也, 山口智美, 中野考英, 長坂崇司, 佐藤万基人, 梅山敦, 船田竜一, 古庄知己, 倉林正彦. . 腎動脈破裂で発症し, 次世代シーケンサーを用いて診断に至った血管型エーラス・ダンロス症候群の1例. . *心臓* 51(9):949-955.2019
- 6) 鹿島大靖, 岡賢二, 品川真奈花, 山中桜, 小野元紀, 竹内穂高, 井田耕一, 樋口正太郎, 山田靖, 小原久典, 菊地範彦, 宮本強, 橋涼太, 福嶋義光, 古庄知己, 家里明日美, 伊藤研一, 浅香志穂, 上原剛, 塩沢丹里: 腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術により両側卵管采に漿液性卵管上皮内病変が発見された遺伝性乳癌卵巣癌症候群の1例. *信州医学雑誌* 67(3) : 209-215, 2019
- 7) Sekiguchi F., Tsurusaki Y., Okamoto N., Teik K. W., Mizuno S., Suzumura H., Isidor B., Ong W. P., Haniffa M., White S. M., Matsuo M., Saito K., Phadke S., Kosho T., Yap P., Goyal M., Clarke L. A., Sachdev R., McGillivray G., Leventer R. J., Patel C., Yamagata T., Osaka H., Hisaeda Y., Ohashi H., Shimizu K., Nagasaki K., Hamada J., Dateki S., Sato T., Chinen Y., Awaya T., Kato T., Iwanaga K., Kawai M., Matsuoka T., Shimoji Y., Tan T. Y., Kapoor S., Gregersen N., Rossi M., Marie-Laure M., McGregor L., Oishi K., Mehta L., Gillies G., Lockhart P. J., Pope K., Shukla A., Girisha K. M., Abdel-Salam G. M. H., Mowat D., Coman D., Kim O. H., Cordier M. P., Gibson K., Milunsky J., Liebelt J., Cox H., El Chehadeh S., Toutain A., Saida K., Aoi H., Minase G., Tsuchida N., Iwama K., Uchiyama Y., Suzuki T., Hamanaka K., Azuma Y., Fujita A., Imagawa E., Koshimizu E., Takata A., Mitsuhashi S., Miyatake S., Mizuguchi T., Miyake N. and Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet.*64(12):1173-1186.2019
- 8) Sugiyama K., Moteki H., Kitajiri S. I., Kitano T., Nishio S. Y., Yamaguchi T., Wakui K., Abe S., Ozaki A., Motegi R., Matsui H., Teraoka M., Kobayashi Y., Kosho T. and Usami S. I. Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss. *Genes (Basel).*10(9).2019
- 9) Kawano-Matsuda F., Shimada Y., Omotobara-Yabe T., Itonaga T., Maeda M., Maeda T., Yamaguchi T., Kosho T. and Ihara K. A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations. *Clin Dysmorphol.*29(1):49-52.2020
- 10) Yamaguchi T., Takano K., Inaba Y., Morikawa M., Motobayashi M., Kawamura R., Wakui K., Nishi E., Hirabayashi S. I., Fukushima Y., Kato H., Takahashi J. and Kosho T. PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogyryposis syndrome: A new case and literature review. *Am J Med Genet A.*179(6):948-957.2019
- 11) Sado T., Nakayama Y., Kato S., Homma H., Kusakari M., Hidaka N., Gomi S., Takamizawa S., Kosho T., Saito S. and Sugano K. Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of STK11. *Clin J Gastroenterol.*12(5):429-433.2019
- 12) Yamasaki M., Abe K., Kosho T. and Yamaguchi T. Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation. *Ann Thorac Surg.*108(1):e49.2019
- 13) Uehara M., Nakamura Y., Takahashi J., Suzuki T., Iijima M., Arakawa Y., Ida K., Kosho T. and Kato H. Efficacy of denosumab therapy for a 21-year-

old woman with Prader-Willi syndrome, osteoporosis and history of fractures: a case report. Ther Clin Risk Manag.15:303-307.2019

- 14) Yokota Y., Moteki H., Nishio S. Y., Yamaguchi T., Wakui K., Kobayashi Y., Ohyaama K., Miyazaki H., Matsuoka R., Abe S., Kumakawa K., Takahashi M., Sakaguchi H., Uehara N., Ishino T., Kosho T., Fukushima Y. and Usami S. I. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. Sci Rep.9(1):4408.2019
- 15) 降籟めぐみ, 古庄知己. 難治性疾患 (難病) を学ぶ Ehlers-Danlos 症候群. . 遺伝子医学.9(4):81-89.2019

## 2. 学会発表

- 1) 全国遺伝子医療部門連絡会議が推進する日本の遺伝医療, 古庄知己, 第4回遺伝カウンセリングコース, 2019/5/11, 東京
- 2) エーラスダンロス症候群をめぐる世界の動向, 古庄知己, 2019年度 JEFA 会合 (医療講演会・交流会), 2019/5/25, 大阪
- 3) 筋ジストロフィーの遺伝医療「筋ジストロフィー診療における遺伝科の役割」, 古庄知己, 第1回長野県筋ジストロフィー市民公開講座, 2019/9/28, 長野
- 4) 遺伝子診療の現場から(クリニカルシーケンスからの MGeND 登録), 古庄知己, 2019年度 AMED 溝上班「ヒトバリエントデータ研究倫理勉強会」, 2019/10/9, 大阪

- 5) Otological features in patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations in CHST14 (mcEDS-CHST14), Kosho T et al, ASHG2019, 2019/10/15-19, アメリカ
- 6) ゲノム医療の最前線, 古庄知己, 長野赤十字病院 第181回がん診療研修会 2019/10/30, 長野
- 7) 遺伝子、ゲノム、生殖細胞・体細胞の変化とは?, 古庄知己, がんゲノム看護セミナーin 信州 2019, 2019/12/21, 長野
- 8) 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦, 古庄知己, 名城大学総合研究所難治性疾患発症メカニズム研究センター・第1回セミナー, 2020/2/15, 愛知

## 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
3. その他  
なし