

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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）、本研究期間に、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）。ミオパチー型、筋拘縮型といった稀少病型の新規患者を見出した。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、国内外研究者との共同研究により、自然歴構築および病態解明につながる様々な成果を発信してきた（Uehara, Kosho et al., Am J Med Genet A 176: 2331-2341, 2018; Hirose, Kosho et al., BBA-GS 1863: 623-631, 2019; Kosho et al., Genes 11, 43, 2020; Lautrup, Kosho, et al., Mol Genet Genomic Med e1197, 2020）。

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。本研究期間に、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、*ARID1B*の新規患者を見出した。また、Management of Genetic Syndromesの第4版執筆を通じて、原因遺伝子（*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*、*SOX11*）をふまえた症例を臨床的に検討、分子遺伝学的背景を考慮した病型分類の有用性を指摘した。さらに、国際共同研究に貢献した（van der Sluijs, Kosho et al., Genet Med 21: 1295-1307, 2019; 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の遺伝専門外来を含め、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。本研究期間に、マイクロアレイ解析の受託体制整備等を通じて、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である新潟大学小児科との連携を深化させた。

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、本分担研究者も参画している 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)
- Periodontal EDS (歯周型 EDS)

本研究の目的は、(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)。

本研究の目的は、(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。

本研究の目的は、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、本研究期間を通じて、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ス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、本研究期間を通じて、診療として実施してきた(クリニカルシーケンス)。

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てきた。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サ ion PGM 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、オランダの Santen 博士が主導する ARID1B 異常症の国際共同研究、および、横浜市立大学

が推進する国際共同研究に協力した (van der Sluijs, Kosho, et al., Genet Med 21: 1295-1307, 2019; 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ス」(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) 研究期間を通じて、毎年4月に英国にて T 開催される、The EDS Society 主催の

Medical and Scientific Board Meeting に参加した。Board に関する事項、The EDS Society が主催する研究費採択者の検討、百万ドル遺伝子発見プロジェクト（関節型 EDS に関する）、世界中で開催されている各種 Meetings に関する事項、データし収集に関する事項、患者登録に関する事項、遺伝子解析カスタムパネルの開発に関する事項などについて討議した。

研究期間を通じて、日本エーラスダンロス症候群協会（友の会、JEFA）の定期集会に参加、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・分類法および関節型に関する国内指定難病の診断基準の問題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の確定診断に貢献するとともに、稀少病型（ミオパチー型、*CHST14*変異による筋拘縮型、*DSE*変異による筋拘縮型）を見出した。

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29年度、*ARID1B*のサプライズ変異を有し、顕著な肝腫大を呈した特異なケースを報告した（Natsume, Kosho, et al., *Pediatr Int* 60: 378-380, 2018）。

(2) 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の章の執筆者に選出され、そのなかで原因遺伝子（*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*、*SOX11*）をふまえた症例を臨床的に検討、分子遺伝学的背景を考慮した病型分類の有用性を指摘した。*ARID1B*異常症に関する世界規模の多施設共同研究に参加、本邦症例の臨床情報を提供した。合計、*ARID1B*関連CSS患者79人、*ARID1B*関連知的障害患者64人

が見出され、その臨床像がまとめられた。CSS 関連症状として、濃い眉毛、長い睫毛、厚い鼻翼、長いand/or幅広い人中、小さい爪、小さいまたは欠損した第5指末節、多毛などがあり、*ARID1B*関連CSS患者群において、*ARID1B*関連知的障害患者群より頻度が高かった（van der Sluijs, Kosho, et al., *Genet Med* 21: 1295-1307, 2019）。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

マイクロアレイ解析の受託体制整備等を通じて、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である新潟大学小児科との連携を深化させた。同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、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、本研究期間を通じて、日本の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 ≥ 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、萎縮性癍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) 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。今後、CSS患者の臨床的スペクトラムの広がりについても有用な知見が得られることが期待される。

(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。今後は、分子遺伝学的背景を考慮した病型分類が有用である可能性が示唆された。

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・解析面を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) Natsume T, Takano K, Motobayashi M, **Kosho T**. Hepatomegaly in a boy with ARID1B-related Coffin-Siris syndrome. *Pediatr Int*. 2018 Mar 4. doi: 10.1111/ped.13508.
- 2) Yoshizawa T (corresponding author), Mizumoto S, Takahashi Y, Shimada S, Sugahara K, Nakayama J, Takeda S, Nomura Y, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Matsumoto K, Yamada S, **Kosho T (corresponding author)**. Vascular abnormalities in the placenta of Chst14^{-/-} fetuses: implications in the pathophysiology of perinatal lethality of the murine model and vascular lesions in human CHST14/D4ST1 deficiency. *Glycobiology*. 2018, 28, 80-9, doi: 10.1093/glycob/cwx099.
- 3) Fukushima H, Shimizu K, Watahiki A, Hoshikawa S, **Kosho T**, Oba D, Sakano S, Arakaki M, Yamada A, Nagashima K, Okabe K, Fukumoto S, Jimi E, Bigas A, Nakayama KI, Nakayama K, Aoki Y, Wei W, Inuzuka H. NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCFFBW7-Dependent Proteolysis to Promote Osteoporosis. *Mol Cell*. 2017, 68, 645-58.e5, doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.018.
- 4) Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, **Kosho T**, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of SYNE1 in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. *Hum Genome Var*. 2017, 4:17052, doi: 10.1038/hgv.2017.52. eCollection 2017.
- 5) Fukuda Y, Higuchi Y, Shinozaki K, Tanigawa Y, Abe T, Hanaoka N, Matsubayashi S, Yamaguchi T, **Kosho T**, Nakamichi K. Mobile Cecum in a Young Woman with Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med*. 2017, 56, 2791-6, doi: 10.2169/internalmedicine.8758-16.
- 6) Takano K, Goto K, Motobayashi M, Wakui K, Kawamura R, Yamaguchi T, Fukushima Y, **Kosho T**. Early manifestations of epileptic encephalopathy, brain atrophy, and elevation of serum neuron specific enolase in a boy with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Eur J Med Genet*. 2017, 60, 521-6, doi: 10.1016/j.ejmg.2017.07.008.
- 7) Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Kamimura M, Ikegami S, Suzuki T, Uchiyama

- S, Yamaguchi T, **Kosho T**, Kato H. Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Three Female Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Tohoku J Exp Med.* 2017, 242, 115-20, doi: 10.1620/tjem.242.115.
- 8) Morikawa M, Takano K, Motobayashi M, Shiba N, **Kosho T**, Nakazawa Y, Inaba Y. Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review. *Brain Dev.* 2017, 39, 804-7, doi: 10.1016/j.braindev.2017.05.003.
- 9) Oba H, Takahashi J, Takano K, Inaba Y, Motobayashi M, Nishimura G, Kuraishi S, Shimizu M, Ikegami S, Futatsugi T, Uehara M, **Kosho T**, Kato H, Uno K. Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-Month-Old Toddler With Brachytelephalangi Chondrodysplasia Punctata: A Case Report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017, 42, E1380-E1385, doi: 10.1097/BRS.0000000000002170.
- 10) Mizumoto S, **Kosho T**, Hatamochi A, Honda T, Yamaguchi T, Okamoto N, Miyake N, Yamada S, Sugahara K. Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency. *Clin Biochem.* 2017, 50, 670-7, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.018.
- 11) 山口智美, 古庄知己. NGS を活用した臨床シーケンスの現状と課題 遺伝性結合組織疾患の臨床シーケンス. *臨床病理.* 2017, 65, 683-90.
- 12) 山口智美, 古庄知己. 【Marfan 症候群の診断と治療】 Marfan 症候群と類縁疾患の Precision Medicine. *医学のあゆみ.* 2018, 264, 227-33.
- 13) 古庄 知己. 【遺伝性がんはここまで解明された】耳鼻咽喉科領域の遺伝性がん. *成人病と生活習慣病.* 2017, 47, 903-7.
- 14) 古庄 知己. 【出生前診断と遺伝カウンセリング】 遺伝診療における産婦人科と小児科の考え方の違い. *産婦人科の実践.* 2017, 66, 491-6.
- 15) Ogawa Y, Nakamura K b, Ezawa N, Yamaguchi T, Yoshinaga T, Miyazaki D, **Kosho T**, Sekijima T. A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia. *J Neurol Sci* 399: 214-216, 2019
- 16) Hirose T, Takahashi N, Tangkawattana P, Minaguchi J, Mizumoto S, Yamada S, Miyake N, Hayashi S, Hatamochi A, Nakayama J, Yamaguchi T, Hashimoto A, Nomura Y, Takehana K, **Kosho T** (corresponding), Watanabe T (corresponding). Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-CHST14. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863: 623-631, 2019
- 17) Uehara M, **Kosho T** (corresponding), Yamamoto N, Takahashi HE, Shimakura T, Nakayama J, Kato H, Takahashi J b . Spinal manifestations in 12 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14). *Am J Med Genet A.* 2018 176(11):2331-2341.
- 18) Koitabashi N, Yamaguchi T, Fukui D, Nakano T, Umeyama A, Toda K, Funada R, Okada K, Hatamochi A, **Kosho T** (corresponding), Kurabayashi M. Peripartum Iliac Arterial Aneurysm and Rupture in a Patient with Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Diagnosed by Next Generation Sequencing. *Int Heart J* 2018 Sep 59(5): 1180-1185.
- 19) Nishi E, Takasugi M, Kawamura R, Shibuya S, Takamizawa S, Hiroma T, Nakamura T, **Kosho T** (corresponding). Clinical course of children with trisomy 13 receiving intensive neonatal and pediatric treatment. *Am J Med Genet A.* 2018:176(9):1941-1949.
- 20) Morokawa H, Kamiya M, Wakui K, Kobayashi M, Kurata T, Matsuda K, Kawamura R, Kanno H, Fukushima Y, Nakazawa Y, **Kosho T**. Myelodysplastic syndrome in an infant with constitutional pure duplication 1q41-qter. *Hum Genome Var.* 2018 May 21;5:6. doi: 10.1038/s41439-018-0008-8. eCollection 2018.
- 21) Shibuya S, Miyake Y, Takamizawa S, Nishi E, Yoshizawa K, Hatata T, Yoshizawa K, Fujita K, Noguchi M, Ohata J, Hiroma T, Nakamura T, **Kosho T** (corresponding). Safety and efficacy of noncardiac surgical procedures in the management of patients with trisomy 13: A single institution-based detailed clinical observation. *Am J Med Genet A.* 2018 May;176(5):1137-1144. doi: 10.1002/ajmg.a.38678. PMID: 29681109
- 22) van der Sluijs EPJ, Jansen S, Vergano SA, Adachi-Fukuda M, Alanay Y, AlKindy A, Baban A, Bayat A, Beck-Wödl S, Berry K, Bijlsma EK, Bok LA, Brouwer AFJ, van der Burgt I, Campeau PM, Canham N, Chrzanowska K, Chu YWY, Chung BHY, Dahan K, De Rademaeker M, Destree A, Dudding-Byth T, Earl R, Elcioglu N, Elias ER, Fagerberg C, Gardham A, Gener B, Gerkes EH, Grasshoff U, van Haeringen A, Heitink KR, Herkert JC, den Hollander NS, Horn D, Hunt D, Kant SG, Kato M, Kayserili H, Kersseboom R, Kilic E, Krajewska-Walasek M, Lammers K, Laulund LW, Lederer D, Lees M,

- López-González V, Maas S, Mancini GMS, Marcellis C, Martinez F, Maystadt I, McGuire M, McKee S, Mehta S, Metcalfe K, Milunsky J, Mizuno S, Moeschler JB, Netzer C, Ockeloen CW, Oehl-Jaschkowitz B, Okamoto N, Olminkhof SNM, Orellana C, Pasquier L, Pottinger C, Riehmer V, Robertson SP, Roifman M, Rooryck C, Ropers FG, Rosello M, Ruivenkamp CAL, Sagiroglu MS, Sallevelt SCEH, Sanchis Calvo A, Simsek-Kiper PO, Soares G, Solaeché L, Mujgan Sonmez F, Splitt M, Steenbeek D, Stegmann APA, Stumpel CTRM, Tanabe S, Uctepe E, Utine GE, Veenstra-Knol HE, Venkateswaran S, Vilain C, Vincent-Delorme C, Vulto-van Silfhout AT, Wheeler P, Wilson GN, Wilson LC, Wollnik B, **Kosho T**, Wieczorek D, Eichler E, Pfundt R, de Vries BBA, Clayton-Smith J, Santen GWE. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*. 2019 Sep;21(9):2160-2161. doi: 10.1038/s41436-018-0368-y.
- 23) Kawakami T, Nakazawa H, Kawakami F, Matsuzawa S, Sudo Y, Sakai H, Nishina S, Senoo N, Senoo Y, Komatsu M, Umemura T, Yamaguchi T, **Kosho T**, Fujiwara T, Harigae H, Ishida F. [Successful treatment of X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation using vitamin B6]. *Rinsho Ketsueki*. 59(4) 401-406. 2018
- 24) Kumaki D, Nakamura Y, Sakai N, **Kosho T**, Nakamura A, Hirabayashi S, Suzuki T, Kamimura M, Kato H. Efficacy of Denosumab for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in an Adolescent Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 8(2) e22. 2018 Apr-Jun
- 25) 家里明日美, 黄瀬恵美子, 石川真澄, 山本佳那, 大場崇旦, 伊藤勅子, 金井敏晴, 前野一真, 山下浩美, 高野亨子, 鹿島大靖, 菊地範彦, 宮本強, 塩沢丹里, 福嶋義光, 伊藤研一, **古庄知己**. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群における遺伝カウンセリング受診者の臨床的特徴: 信州大学医学部附属病院における20年間の取り組みから. *日本遺伝カウンセリング学会誌*. 39 (1). 53-59, 2018
- 26) Lautrup CK, Teik KW, Unzaki A, Mizumoto S, Syx D, Sin HH, Nielsen IK, Markholt S, Yamada S, Malfait F, Matsumoto N, Miyake N, **Kosho T (corresponding)**. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Mar 4: e1197. doi: 10.1002/mgg3.1197. [Epub ahead of print]
- 27) Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, Giovannucci Uzielli ML, Giunta C, Johnson DS, **Kosho T**, Neas K, Pope FM, Rutsch F, Scarselli G, Sobey G, Vandersteen A, van Dijk FS. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 Feb 24. doi: 10.1002/ajmg.a.61523. [Epub ahead of print]
- 28) Uehara M, **Kosho T**, Takano K, Inaba Y, Kuraishi S, Ikegami S, Oba H, Takaizawa T, Munakata R, Hatakenaka T, Takahashi J. Proximal Junctional Kyphosis After Posterior Spinal Fusion for Severe Kyphoscoliosis in a Patient With PIEZO2-deficient Arthrogyrosis Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019 Nov 22. doi: 10.1097/BRS.0000000000003347.
- 29) **Kosho T (corresponding)**, Mizumoto S, Watanabe T, Yoshizawa T, Miyake N, Yamada S, Recent advances in the pathophysiology of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Genes* 11, 43, 2020; doi:10.3390/genes11010043
- 30) 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.
- 31) 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, 橘涼太, 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
- 32) Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, Teik KW, Mizuno S, Suzumura H, Isidor B, Ong WP, Haniffa M, White SM, Matsuo M, Saito K, Phadke S, **Kosho T**, Yap P, Goyal M, Clarke LA, Sachdev R, McGillivray G, Leventer RJ, 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 TY, Kapoor S, Gregersen N, Rossi M, Marie-Laure M, McGregor L, Oishi K, Mehta L, Gillies G, Lockhart PJ, Pope K, Shukla A, Girisha KM, Abdel-Salam GMH, Mowat D, Coman D, Kim OH, Cordier MP, 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, Mitsunashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*. 2019 Dec;64(12):1173-1186. doi: 10.1038/s10038-019-0667-4.
- 33) Sugiyama K, Moteki H, Kitajiri SI, Kitano T, Nishio SY, Yamaguchi T, Wakui K, Abe S, Ozaki A, Motegi R, Matsui H, Teraoka M, Kobayashi Y, **Kosho T**, Usami SI. Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss. *Genes (Basel)*. 2019 Sep 16;10(9). pii: E715. doi: 10.3390/genes10090715.
- 34) Kawano-Matsuda F, Shimada Y, Omotobara-Yabe T, Itonaga T, Maeda M, Maeda T, Yamaguchi T, **Kosho T**, Ihara K. A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations. *Clin Dysmorphol*. 2019 Apr 2. doi: 10.1097/MCD.0000000000000278. [Epub ahead of print]
- 35) Yamaguchi T, Takano K (corresponding), Inaba Y, Morikawa M, Motobayashi M, Kawamura R, Wakui K, Nishi E, Hirabayashi S, Fukushima Y, Kato H, Takahashi J, **Kosho T (corresponding)**. PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogyposis syndrome: a new case and literature review. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):948-957. doi: 10.1002/ajmg.a.61142.
- 36) Sado T, Nakayama Y, Kato S, Homma H, Kusakari M, Hidaka N, Gomi S, Takamizawa S, **Kosho T**, Saito S, 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
- 37) Yamasaki M, Abe K, **Kosho T**, Yamaguchi T. Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jul;108(1):e49. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.02.015.
- 38) Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Suzuki T, Iijima M, Arakawa Y, Ida K, **Kosho T**, 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*. 2019 Feb 25;15:303-307. doi: 10.2147/TCRM.S186855. eCollection 2019.
- 39) Yokota Y, Moteki H, Nishio SY, Yamaguchi T, Wakui K, Kobayashi Y, Ohyama K, Miyazaki H, Matsuoka R, Abe S, Kumakawa K, Takahashi M, Sakaguchi H, Uehara N, Ishino T, **Kosho T**, Fukushima Y, Usami SI. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. *Sci Rep*. 2019 Mar 13;9(1):4408. doi: 10.1038/s41598-019-40586-7.
- 40) 降旗めぐみ, **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) The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromesについて, **古庄知己**, 日本エーラスダンロス症候群協会 (友の会) 医療講演会&交流会, 2017/6/17, マイドームおおさか.
- 2) 遺伝性・先天性疾患のクリニカルシーケンス実現に向けて～信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの取り組み～, 口演, **古庄知己**, 第3回クリニカルバイオバンク研究会, 2017/7/7-8, 千葉大学医学部.
- 3) 次世代シーケンスの基礎, 口演, **古庄知己**, 遺伝カウンセリング研修会, 2017/7/15-17, 京都大学.
- 4) ゲノム情報に基づく次世代医療の実現, 口演, **古庄知己**, キッセイ薬品講演会, 2017/9/9, キッセイ薬品中央研究所.
- 5) 信州大学医学部附属病院におけるゲノム医療とクリニカルシーケンスの現状, 口演, **古庄知己**, 東北大学病院遺伝子診療部特別セミナー, 2017/11/8, 東北大学病院.
- 6) 稀少疾患の診断から治療へ～次世代シーケンスが開く遺伝性結合組織疾患の包括的診療～, 口演, **古庄知己**, 日本人類遺伝学会第62回大会, 2017/11/16-18, 神戸国際会議場.
- 7) ゲノム医療における人材育成 (NGSDプロジェクト) とゲノム医療実装の取り組み, 口演, **古庄知己**, 第15回全国遺伝子医療部門連絡会議, 2017/11/18, 神戸国際会議場.
- 8) 13、18トリソミー児へのよりよい医療を目指して, 口演, **古庄知己**, 第24回信濃町新生児研究会, 2017/11/25, ベルサール八重洲.
- 9) 信州大学におけるHBOC診療への取り組み, 口演, **古庄知己**, 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) Scientific Exchange Meeting, 2017/12/7, ホテルブエナビスタ.

- 10) 新型エーラスダンロス症候群（筋拘縮型）の発見と病態改名，口演，古庄知己，第9回信越・北関東小児内分泌セミナー，2018/2/10，ホテルメルパルク長野。
- 11) CHST14/D4ST1欠損に基づく新型エーラス・ダンロス症候群（筋拘縮型）の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦，口演，古庄知己，第25回大阪母子医療センター母と子のすこやか基金シンポジウム，2018/2/16，大阪母子医療センター。
- 12) 次世代シーケンスが開く遺伝性結合組織疾患の包括的診療，口演，古庄知己，第12回南大阪遺伝診療研究会，2018/2/16，ホテル・アゴラリージェンシー堺。
- 13) D4ST1欠損に基づく Ehlers-Danlos症候群における巨大皮下血腫の病態解明，口演，古庄知己，福嶋義光，第120回日本小児科学会学術集会，2017/4/14-16，グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪。
- 14) D4ST1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，ポスター，古庄知己，岡田尚巳，吉沢隆浩，岳鳳鳴，水本秀二，野村義宏，中山淳，平成26年度小児医学研究振興財団研究助成金受賞者セッション，第120回日本小児科学会学術集会，2017/4/14-16，グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪。
- 15) Pathophysiology of large subcutaneous hematomas in Musculocontractural EDS-CHST14: an iPS cells-based comprehensive investigation, ポスター，T. Kosho, F. Yue, T. Era, J. Nakayama, T. Yamaguchi, N. Miyake, S. Mizumoto, S. Yamada, R. Kawamura, K. Wakui, T. Yoshizawa, Y. Takahashi, K. Matsumoto, T. Hirose, J. Minaguchi, K. Takehana, M. Uehara, J. Takahashi, M. Ishikawa, C. Masuda, S. Shimazu, Y. Nitahara-Kasahara, A. Watanabe, T. Okada, K. Matsumoto, A. Hashimoto Y. Nomura, Y. Kakuta, A. Hatamochi, Y. Fukushima, K. Sasaki, European Society of Human Genetics 2017, 2017/6/27-30, Copenhagen Convention Center.
- 16) Spinal manifestations of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14), T. Kosho, M. Uehara, H. Kato, J. Takahashi, American Society of Human Genetics 66th Annual Meeting, 2017/10/17-21, Orland Convention Center.
- 17) Musculocontractural EDS-CHST14における脊椎病変の包括的検討，口演，古庄知己，上原将志，中山淳，島倉剛俊，高橋榮明，山本智章，加藤博之，高橋淳，日本人類遺伝学会第62回大会，2017/11/16-18，神戸国際会議場。
- 18) Musculocontractural EDS-CHST14における脊椎病変の包括的検討，口演，古庄知己，上原将志，中山淳，島倉剛俊，高橋榮明，山本智章，加藤博之，高橋淳，第40回日本小児遺伝学会学術集会，2018/1/12-13，慶應義塾三田キャンパス。
- 19) 平成30年度 ゲノム医療の組織構築と人材育成，古庄知己，第153回日本医学会シンポジウム，2018/6/2，東京
- 20) がんゲノム医療について，古庄知己，がん寺子屋勉強会@長野市民病院，2018/6/7，長野
- 21) エーラス・ダンロス症候群、世界の動向，古庄知己，2018年度JEFA会合（医療講演会・交流会），2018/6/9，埼玉
- 22) がんクリニカルシーケンスの現状と課題，古庄知己，第10回長野臨床腫瘍懇話会，2018/6/23，長野
- 23) 次世代シーケンスの臨床応用，古庄知己，第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会，2018/6/29，宮城
- 24) CHST14変異に基づく筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群（mcEDS-CHST14）の発見と疾患概念の確立/Discovery and delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by CHST14 mutations (mcEDS-CHST14)，古庄知己，慶應医学会例会，2018/7/17，東京
- 25) がんからgermlineの遺伝子診療について，古庄知己，中央西日本 がんゲノム医療フォーラム，2018/10/6，岡山
- 26) Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14D/D4ST1 deficiency, ポスター，Kosho T et al, ASHG2018, 2018/10/16-20, サンディエゴ
- 27) 13トリソミー、18トリソミーを持つ子どもへのよりよい医療をめざして，古庄知己，沖縄新生児特別講演会，2018/12/7，沖縄
- 28) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの取り組み～過去・現在・そして未

来へ～、古庄知己，遺伝診療セミナーinあべの，2019/1/17，大阪

- 29) クリニカルシーケンスの全国展開：がん
と非がん両輪での発展を目指して，古庄知己，
中央西日本がんゲノム医療連携フォー
ラム，2019/3/16，岡山
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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「ヒトバリエーション
データ研究倫理勉強会」，2019/10/9，大阪
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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