

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
国立大学法人信州大学 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）、これまで患者会での講演、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、指定難病システムにおける修正提案を行なった。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年度、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）に取り組み、平成30年度からは他施設からの受託も行なっている。この中で、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カスタムパネル解析が、診療として行われている（クリニカルシーケンスの臨床実装）。令和2年に設立した日本EDS研究会（分担者が会長）は令和4年11月26日に第3回を開催することができ、国内の関係者（臨床医、基礎研究者）の診療連携および共同研究の展開に貢献した。令和2年12月12日に第1回を行った日本EDS研究会（分担者が会長）は令和4年11月26日に第3回を開催することができ、国内の関係者（臨床医、基礎研究者）の診療連携および共同研究の展開に貢献した。The EDS SocietyのMedical and Scientific Board Memberで協力し、Nature Reviews Disease Primers誌にEDS全体の総説を発表した（Maifait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers P. The Ehlers-Danlos Syndromes. Nat Rev Dis Primers 6: 64, 2020）。また、分担者が世界の臨床・研究を牽引している筋拘縮型EDS（mcEDS-*CHST14*）については全世界から66人の患者を収集し、詳細な自然歴を示した（Minatogawa et al., J Med Genet 59(9):865-877, 2022）。また、mcEDS-*DSE*の1例を本法で初めて見出し、特異な電顕所見を含め論文発表した（Minatogawa et al., Hum Mutat 43(12):1829-1836, 2022）。

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。遺伝性・先天性疾患に関する世界的著書である「Management of Genetic Syndromes」に総説執筆の機会を得た（Kosho T, Miyake N. Coffin-Siris Syndrome. In: Management of Genetic Syndromes 4th edition, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, pp185-194, 2021）。

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。EDSに関しては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションにも対応してきた。

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)
13. Periodontal EDS (歯周型EDS)

本研究の目的は、(1) 専門家および患者・家族を含めた国内外のEDS communityとの連携を維持・発展し、国際基準のEDS診療を展開すること (指定難病・小児慢性特定疾患における命名法・診断基準作成、患者会活動支援等)、(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する、次世代シーケンスを利用したクリニカルシーケンス (遺伝学的検査) 体制を維持・発展し、新規患者の検出・自然歴情報の収集を推進すること、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) 次世代シーケンスによるカスタムパネル解析を通じて新規患者を見出すこと、(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。また、EDSなどの疾患においては新潟県・群馬県といった他県からの患者も受け入れている。

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、全世界の患者・専門家団体である The EDS Society (<https://www.ehlers-danlos.com/>) における東アジア唯一の Medical and Scientific Board Member として、その活動に参加し、EDS の臨床・研究・教育発展に関与してきた。国内では、本研究班活動に加え、患者会（日本エーラス・ダンロス症候群協会 [JEFA]）での講演（令和2年9月19日、令和3年5月22日、令和4年5月14日）などを通じ、新国際命名法・分類法の周知に努めてきた。

(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非保険（自費）でも臨床的有用性が高い遺伝学的検査の臨床運用（クリニカルシーケンス）を行なっている。平成30年度から、他施設からの受託も行なっている。EDS または類縁結合組織疾患が疑われる患者に対して、2017年の新命名法・分類に準拠したカスタムパネルを用いた次世代シーケンスを、診療として実施した。

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

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・信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおけるカスタムパネルを用いた次世代シーケンス解析において行った。また、CSS 研究者として、世界の CSS 研究推進に貢献した。

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。

EDS においては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションに応じてきた。

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。

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年6月30日施行、令和4年4月1日一部改正後施行）」を遵守する。

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。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。

C. 研究結果

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

(1) 全世界の患者・専門家団体である The EDS Society (<https://www.ehlers-danlos.com/>) における東アジア唯一の Medical and Scientific Board Member としてその活動に参加し、EDS の臨床・研究・教育発展に関与してきた。令和2年4月25日、令和3年7月10-11日、オンラインで The EDS Society の Medical and Scientific Board Meeting が開催され参加した。令和4年8月25-26日、オンラインで The EDS Society の Diagnostic Pathway Meeting が開催され参加した。こうした活動を通じ世界の専門家と意見・情報交換した。令和2年12月12日に第1回、令和3年12月11日第2回、令和4年11月26日に第3回の日本 EDS

研究会を主催（大会長）、基礎研究者と臨床医との学問的交流の場を提供した。加えて、令和3、4年度はJEFA賞を創設していただくなど（信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター所属の研究者が連続受賞）、患者会との交流も実現した。Medical and Scientific Board Memberで協力し、Nature Reviews Disease Primers誌にEDS全体の総説を発表した（Maifait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers P. The Ehlers-Danlos Syndromes. Nat Rev Dis Primers 6: 64, 2020）。

(2) 令和3年度、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおけるクリニカルシーケンスは院内対応・他施設からの外部受託を含め、順調に運用された。外部受託先を1つ増やした（小児専門病院）。クリニカルシーケンスを通じて、様々な病型のEDSが見出されている。また、分担者が世界の臨床・研究を牽引している筋拘縮型EDS（mcEDS-CHST14）については全世界から66人の患者を収集し、詳細な自然歴を示した（Minatogawa et al., J Med Genet 59(9):865-877, 2022）。また、mcEDS-DSEの1例を本法で初めて見出し、特異な電顕所見を含め論文発表した（Minatogawa et al., Hum Mutat 43(12):1829-1836, 2022）。

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・信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおけるカスタムパネル解析を通じて、CSSの遺伝学的スクリーニングを行った結果、新規症例は見出せなかった。

(2) CSSの章を共同執筆した Management of Genetic Syndromes第4版が令和3年1月27日に出版された（Kosho T, Miyake N. Coffin-Siris Syndrome. In; Management of Genetic Syndromes 4th edition, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, pp185-194, 2021）。

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では長野県内全域の小児期発症遺伝性・先天性疾患症例、EDSに関しては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションにも対応してきた。

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。診療の中でも、患者会（JEFA）においても、現場の混乱や患者の苦しみが続いている。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な症状群（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态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性（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

本研究を通じて上記発信をしてきたことが認められ、現在改訂中の指定難病診断基準には新国際分類に準拠した分類が反映される見通しである。

また、Medical and Scientific Board Memberで協力し、Nature Reviews Disease Primers誌にEDS全体の総説を発表しえたことは、本疾患の世界における認知度向上のみならず当該領域における日本の貢献についても発信することにつながったと考える。

(2) EDSを含めた遺伝性結合組織疾患の診断および診断を通じた患者収集において、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける次世代シーケンスを用いたクリニカルシーケンスは、診療としても、研究としても有用と考えられる。安定的に全国展開していくためには、検査会社への技術導出が必須であり、信州大学医学部クリニカルシーケンス学講座においてこうした社会貢献活動が推進することが期待される。

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

(1)本研究期間中、新規の CSS 患者は見出せなかったが、カスタムパネル解析による 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。EDS 同様検査会社への技術導出を視野に入れて体制を整備することが求められる。

(2) Management of Genetic Syndromes 第 4 版への執筆の機会を得たことは、世界において CSS 診療・研究を牽引する立場であることを物語っている。引き続き、国内外の専門家と共同し、貢献していくことが求められる。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

小児期発症遺伝性・先天性疾患に対しては、長野県内全域からのコンサルテーションに対応できており、充実した支援体制を維持できている。また EDS に対しては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションにも対応できている。

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・啓蒙の推進に貢献し、また日本 EDS 研究会の会長として国内の EDS 診療・研究を牽引している。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として機能している。2017 年発表の新命名法・分類・診断基準の本邦での普及に努め、指定難病診断基準へ反映できる見通しとなった。

EDS を含めた遺伝性結合組織疾患の診断および診断を通じた患者収集において、次世代シーケンシングを用いたクリニカルシーケンシングは、診療としても、研究としても有用と考えられる。

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カスタムパネル解析により、CSS 患者を見出す体制が維持されている。Management of Genetic Syndromes 第 4 版への執筆を通じて、本研究分担者を含めた日

本の研究者が世界において CSS 診療・研究を牽引していることを示した。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

長野県内を中心に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) 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;182(5):994-1007.
- 2) 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. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(5):e1197.
- 3) Malfait F., Castori M., Francomano C. A., Giunta C., Kosho T., Byers P. H. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):64.
- 4) Uehara M., Oba H., Hatakenaka T., Ikegami S., Kuraishi S., Takizawa T., Kosho T, et al. Posterior Spinal Fusion for Severe Spinal Deformities in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome: Detailed Observation of a Novel Case and Review of 2 Reported Cases. *World Neurosurg*. 2020;143:454-61.
- 5) 古庄 知己. 【難病研究の進歩】代謝・免疫 エーラス・ダンロス症候群. *生体の科学*. 2020;71(5):488-9.
- 6) 古庄 知己. 【研修医と指導医に贈る 小児科学研究・論文のススメ】研修医に贈る研究の仕方・論文の書き方 症例報告の書き方. *小児科診療*. 2020;83(7):861-8.
- 7) 古庄 知己. 【臨床研究のための指針・法令を知る】 [3]ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針. *Precision Medicine*. 2020;3(7):615-8.
- 8) Ishikawa S., Kosho T., Kaminaga T., Miyamoto M., Hamasaki Y., Yoshihara S., et al. Endoplasmic reticulum stress and collagenous formation anomalies in vascular-type Ehlers-Danlos syndrome via electron microscopy. *J Dermatol*. 2021;48(4):481-5.
- 9) Miyake N., Kosho T., Matsumoto N. Ehlers Danlos Syndrome with Glycosaminoglycan Abnormalities. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348:235-49.

- 10)古庄 知己. 【小児遺伝子疾患事典】先天異常症候群 CHST14(関連疾患:Ehlers-Danlos 症候群). 小児科診療. 2021;84(11):1431-5.
- 11)Minatogawa M, Hirose T, Mizumoto S, Yamaguchi T, Nagae C, Taki M, Yamada S, Watanabe T, Kosho T. Clinical and pathophysiological delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency (mcEDS-DSE): A detailed and comprehensive glyco-biological and pathological investigation in a novel patient. Hum Mutat. 2022;43(12):1829-36.
- 12)Minatogawa M, Miyake N, Tsukahara Y, Tanabe Y, Uchiyama T, Matsumoto N, Kosho T. Expanding the phenotypic spectrum of cardio-spondylocarpofacial syndrome: From a detailed clinical and radiological observation of a boy with a novel missense variant in MAP3K7. Am J Med Genet A. 2022;188(1):350-6.
- 13)Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, Slavotinek A, Voermans NC, Lacassie Y, Mendoza-Londono R, Wierenga KJ, Jayakar P, Gahl WA, Tiffit CJ, Figueroa LE, Hilhorst-Hofstee Y, Mauger A, Ishikawa K, Kobayashi T, Aoki Y, Ohura T, Kawame H, Kono M, Mochida K, Tokorodani C, Kikkawa K, Morisaki T, Kobayashi T, Nakane T, Kubo A, Ranells JD, Migita O, Sobey G, Kaur A, Ishikawa M, Yamaguchi T, Matsumoto N, Malfait F, Miyake N, Kosho T. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). J Med Genet. 2022;59(9):865-77.
- 14)Takeda R, Yamaguchi T, Hayashi S, Sano S, Kawame H, Kanki S, Taketani T, Yoshimura H, Nakamura Y, Kosho T. Clinical and molecular features of patients with COL1-related disorders: Implications for the wider spectrum and the risk of vascular complications. Am J Med Genet A. 2022;188(9):2560-75.
- 15)Yamaguchi T, Hayashi S, Hayashi D, Matsuyama T, Koitabashi N, Ogiwara K, Noda M, Nakada C, Fujiki S, Furutachi A, Tanabe Y, Yamanaka M, Ishikawa A, Mizukami M, Mizuguchi A, Sugiura K, Sumi M, Yamazawa H, Izawa A, Wada Y, Fujikawa T, Takiguchi Y, Wakui K, Takano K, Nishio SY, Kosho T. Comprehensive genetic screening for vascular Ehlers-Danlos syndrome through an amplification-based next-generation sequencing system. Am J Med Genet A. 2023;191(1):37-51.

2. 学会発表
なし

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