

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、マルファン症候群の診断と臨床情報採集、
先天異常症候群、疾患ガイドラインの改定、疾患レジストリ作成

研究分担者 森崎 裕子
公益財団法人榊原記念財団附属 榊原記念病院 臨床遺伝科 科長

研究要旨

血管型エーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群およびその類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、細胞外マトリックスを構成するタンパクあるいはその制御分子の遺伝子異常により発症する先天性結合組織異常であり、いずれも大動脈解離をはじめとする心血管系イベントを発症するリスクが高い疾患であるが、診断が遅れ、致死性イベントの発症ではじめて診断される、という例も少なくない。また、臨床症状における共通点が多いため、身体所見や一部の心血管症状のみから鑑別をすることはしばしば困難であったが、2016年に遺伝学的検査が保険収載されたこともあり、近年は、遺伝学的検査の併用による早期の確定診断が可能になってきた。一方、これらの疾患では、心血管合併症の罹患範囲や経過、血管外合併症などでは異なる点も多いため、疾患ごと、原因遺伝子ごとの臨床的特性をふまえた適切な対応が求められる。本研究では、遺伝学的検査で診断が確定している患者の臨床情報を再検討し、疾患ごとの臨床像の特徴を明らかにし、難病指定における診断基準および重症度判定の改訂につなげた。また、現行の末梢血ゲノムDNAを用いた遺伝子解析では検出困難な病原性バリエーションに対する解析法として、血液や毛包に含まれる微量のmRNAを利用した非侵襲的な解析方法が有効であることを確認し、将来の遺伝子診断に役立つ解析基礎データを得た。

研究協力者

小原 収 かずさ DNA 研究所 副所長
中山 敦子 榊原記念病院 内科副部長

A. 研究目的

血管型エーラス・ダンロス症候群・マルファン症候群およびその類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、細胞外マトリックスを構成するタンパクあるいはその制御分子の遺伝子異常により、結合組織の脆弱性に起因する諸症状を呈する先天性疾患である。特に、血管型エーラス・ダンロス症候群とマルファン症候群は、青年期以降に大動脈解離をはじめとする心血管系イベントを発症するリスクが高いが、小児期には特徴的症状が乏しいため、診断が遅れ、致死性イベントの発症ではじめて診断される、という例も少なくない。一方で、希少疾患であるがゆえ、身体所見や一部の血管症状のみから、遺伝子診断を経ずにエーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群と誤診されている例も少なくない。さらに、最近では、これらに臨床症状が

酷似するも、経過が異なるロイス・ディーツ症候群などの類縁疾患の存在も判明してきている。一方、これらの疾患の症状としては、心血管系をはじめとし、側弯・胸郭異常などの骨格症状や関節過可動性などの関節症状、肺合併症など多彩であり、かつ、共通する点もおおく、臨床像の解明には、遺伝子診断に基づいて疾患を分類し、疾患ごとの特徴を抽出する必要がある。本研究では、類縁疾患も含めて、遺伝学的検査で診断が確定した患者の臨床情報を収集し、遺伝学的検査に結びつけるために有用な臨床情報、および、診断基準や難病対策における重症度分類に有用な情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

先行研究から継続している「マルファン症候群等の若年性・家族性動脈疾患の病因解明のた

めの遺伝子解析」研究において、遺伝学的検査により診断が確定したマルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群および血管型エーラス・ダンロス症候群患者の自験例を対象に、マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群では診断基準との整合性について、血管型エーラス・ダンロス症候群では生下時から診断時までの血管外合併症について検討した。

1) ゲノム DNA 解析

a) NGS 疾患パネル解析

末梢血から抽出したゲノム DNA を用い、該当する検査対象遺伝子のたんぱく質コード領域エクソンとそのイントロン境界部分をハイブリダイゼーションにより濃縮し、次世代シーケンサーによる遺伝子配列決定を行った。

(パネル解析対象遺伝子)

FBNI, TGFBR1, TGFBR2, ACTA2, COL3A1, EFEMP2, FBN2, FLNA, MYH11, MYLK, SLC2A10, SMAD3, TGFB2, TGFB3, SMAD2, COL1A1, PRKG1

b) exome 解析

末梢血から抽出したゲノム DNA を用い、NEXTflex Rapid DNA-Seq kit (Perkin-Elmer 社) にてライブラリーを構築後、改変 VCGS clinical exome panel (TWIST Bioscience 社) にて濃縮を行い、イルミナ社 NextSeq2000 にて NGS 解析を行った。結果については、以前に報告した変異解析法 (Fujiki R, Ikeda M, Yoshida A, et al: Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing. J Mol Diagn 2018;20: 572-582.) にて絞り込みを行い、検出された病原性バリエーションについてはサンガー法 (両方向解析) による確認を行った。

2) mRNA 解析

手術検体をえられた症例については、摘出組織あるいは培養細胞から、mRNA を抽出し、RT-PCR 解析を行った。

組織検体がえられなかった症例については、必要に応じて血液リンパ球および毛包細胞から、RNA 抽出キットにて RNA を抽出し、NGS 法にて transcriptome 解析を行った。

3) 臨床情報の解析

2016 年 3 月以前の自験例については、*FBNI, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, COL3A1* 遺伝子についてサンガー法による DNA 解析にて診断が確定している症例のみを対象とした。2016 年 8 月以降の症例については、かずさ DNA 研究所での NGS 疾患パネル検査によ

る遺伝学的検査(保険診療)により病原性バリエーションの同定を特定できた症例を対象とした。また、上記解析で病原性バリエーションが検出されなかった症例については exome 解析を追加し、それにより新規バリエーションが検出できた症例も対象とした。

なお、臨床情報の解析に際しては、医療用カルテから診療情報を抽出した匿名化データベースと、同様に連結匿名化された遺伝子情報データベースを用いた。

(倫理面への配慮)

「マルファン症候群等の若年性・家族性動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析」としての研究同意を得ている。

【倫理委員会承認等】

(2016 年 3 月以前)

国立循環器病研究センター：M14-20

(2016 年 8 月以降)

榊原記念病院：16-035

C. 研究結果

1) マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の臨床症状：診断基準との整合性について

マルファン症候群の診断は、改訂ゲント基準にしたがい、①大動脈基部病変、②水晶体偏位、③全身徴候スコア、④*FBNI* 遺伝子の病原性変異、から総合的に判定されるが、*FBNI* 遺伝子の病原性変異を認めた成人発端者 259 例のうち、①②③のすべての臨床所見を認めたものは 55 例 (21.2%)、①②のみで臨床診断に至ったものは 25 例 (9.7%)、①③のみは 93 例 (39.8%) であった。また最終的に診断のために④の遺伝子診断を必要としたものは、86 例 (33.2%) であった。

一方、類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、しばしば、マルファン症候群の臨床的診断基準を満たすことが知られており、改訂ゲント基準でも、「水晶体偏位を認めない場合には、ロイス・ディーツ症候群、エーラス・ダンロス症候群を鑑別すべき」とされている。遺伝学的検査でロイス・ディーツ症候群と診断された患者 (自験例 93 例) のうち 36 例 (38.7%) が、前述の改訂ゲント基準の①③を満たしており、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の鑑別における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。

また、これらの 2 疾患における大動脈基部病変の合併率は、マルファン症候群で 94.3%、ロイス・ディーツ症候群 I & II 型 (LDS1/2) で 95%、ロイス・ディーツ症候群 III 型 (LDS3) で 75% と

高く、大動脈基部病変に対する管理が重要であることが示されるとともに、重症度を考える上でも、大動脈合併症は重視すべきことが示された。

マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群は、臨床症状は類似するが合併症・経過や治療方針などで異なる点も多いため、国際的には、遺伝学的検査を活用した鑑別診断が推奨されている。指定難病の診断においても、これに準拠し、疾患ごとの診断基準を用いることが適切と判断し、指定難病における診断基準の改訂を提案した。

2) まれな遺伝子型(*TGFB2/TGFB3*)のロイス・ディーツ症候群の臨床症状について

ロイス・ディーツ症候群(LDS)の原因遺伝子のうち、代表的なものは、*TGFBRI*

(LDS1), *TGFB2* (LDS2), *SMAD3* (LDS3)であり、今回の解析でも、これらの疾患が、LDS患者92名のうち、それぞれ、34名

(37%)、27名(29%)、17名(18%)を占めているが、それ以外に、*TGFB2* (LDS4) 8名、*TGFB3* (LDS5) 4名が遺伝子診断されている。これらの亜型については、一般的に、心血管合併症の頻度がLDS1~3に比べ低いとされるが、今回の解析において、このうち、*TGFB2*遺伝子異常による場合は、大動脈病変が軽度であっても、重度の心臓弁異常や関節過可動性が強く現れる症例があることが示された。

3) 血管型エーラス・ダンロス症候群の血管外合併症について

自験例56例の解析では、周産期合併症として、早期破水5例(8.9%)、生下時合併症として、先天性心疾患5例(8.9%)、内反足3例

(5.3%)、停留精巣2例(7.7%)、先天性幽門狭窄2例(3.6%)、その他、両側股関節脱臼、鼠径ヘルニア、各1例を認めた。小児期以降の合併症としては、気胸・血気胸13例

(23.2%)、消化管穿孔・虚血10例(17.9%)、臍靭帯・関節損傷7例(12.5%)、筋肉内出血・血腫6例(10.7%)を認めた。特に、気胸・血気胸については、20歳以下の発症が8例

(14.3%)、うち6例(10.7%)は、初発の重篤合併症として発症しており、若年期の喀血や喀血を伴う気胸を認めたときには、血管型エーラス・ダンロス症候群も鑑別におく必要があると思われた。

なお、主要合併症の発症から診断にいたる時間の平均は8.5年であった。

4) *PMEPA1*遺伝子異常による新たな疾患群

先行研究でのexome解析で、TGF- β 関連遺伝子である*PMEPA1*遺伝子のフレームシフトバリエーションを、ロイス・ディーツ症候群類似の血管症状を呈する1家系の原因バリエーションとして同定し、米国人類遺伝学会(ASHG)2017および国際マルファン学会(Int. Marfan Symposium)2018で、学会報告をしていた。その後、他の2家系でも同変異を検出し、また、欧米の共同研究者からも同様の遺伝子変異を検出したという連絡が相次ぎ、各国での症例をまとめて、今年度、*Nature Medicine*誌に共同研究として報告した。

このバリエーションを有する患者では、高頻度でLDS様の骨格系症状を呈するものの、大動脈病変の合併頻度やA型解離発症例はMFS/LDSに比べて比較的少なかった。一方、B型解離のリスクは高いことから、慎重なフォローが必要なことが示された。

5) mRNA解析

国際的ゲント診断基準を満たしたマルファン症候群患者で、*FBN1*の既報同義置換型バリエーションを検出した症例について、血液リンパ球および毛包細胞から抽出したmRNAを用いたtranscriptome解析を行った。その結果、このバリエーションにより、当該エクソンが除外されたトランスクリプトが正常トランスクリプトと同等量検出され、このSNVがexon-skippingの原因バリエーションであることが確認された。現在、イントロン・バリエーション(未報告)を検出した症例およびマルファン症候群確定診断例であっても原因バリエーションが検出されなかった他院の症例についても、同様の解析を進めている

6) マルファン症候群患者における運動療法の有効性解析に向けての予備研究

マルファン症候群による大動脈病変の病態は、大動脈中膜の組織、特に弾性線維を中心とする結合組織の脆弱性にあることから、運動等による血圧上昇刺激を避けるべき、とされてきた。一方、最近の研究では、大動脈瘤・解離の予後改善に、適度の有酸素運動が有効とされ、大動脈瘤・解離術後の大血管リハビリテーションでも、運動療法プログラムが取り入れられている。マルファン症候群についても、少なくともモデルマウスの実験では、適度な運動は予後改善に効果がある、という結果がでていることから、マルファン症候群の患者に運動を推奨すべきか否かについては、意見が統一されていない。

こうした状況をふまえ、当院では、予備研究として、心血管疾患で当院に入院したマルファン症候群患者75例において、退院後にも外来で運

動療法を継続した症例と、運動療法を継続しなかった症例を比較し、運動療法により有害事象が生じるか否かを調べた。その結果、血圧および脈拍コントロール下で運動療法を行っても、心血管イベントなどの有害事象の増加は認めなかった。今後、症例数をふやし、運動療法の安全性を確認するとともに、予後改善効果についても検証していく予定である。

D. 考察

1) マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の診断基準について：指定難病における診断基準改訂に際しての考察

マルファン症候群は、2015年7月に「難病法」における指定難病となり、医療費助成の対象疾患となったが、当時新たな疾患概念として確立しつつあったロイス・ディーツ症候群との鑑別が、当時一般的ではなかった遺伝子診断を要したことから、当初は、この2疾患を区別せず、マルファン症候群として包含する、という方針となり、それに合わせた難病指定のための診断を目的とした独自の診断基準が作成された。しかし、当初より、この2疾患を共通の診断基準で診断することは困難であることは明白であり、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の混同を招く結果となっていた。さらに、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群は、臨床症状は類似するが合併症・経過や治療方針などで異なる点も多く、国際的にも、遺伝学的検査を活用した鑑別診断が推奨されている。今回、遺伝学的検査をより重視した国際基準に基づいて、2疾患それぞれの診断基準を改訂したことにより、疾患の特性をあわせてより適切な管理に結びつくことが期待される。

また、マルファン症候群の診断は、改訂ゲント基準にしたがい総合的に判定され、遺伝学的検査は、類縁疾患との鑑別のために推奨されているが、必須ではない。しかし、今回の研究では、遺伝学的検査で診断が確定した成人発端者例259名のうち、最終的に診断のために遺伝子診断を必要としたものは、86例(33.2%)であった。小児発症例の多くで、臨床症状がそろわないこととも合わせ、マルファン症候群の診断において遺伝学的検査が極めて有用なことが示された。

2) ロイス・ディーツ症候群の診断および管理についての考察

ロイス・ディーツ症候群は、原因遺伝子として複数の遺伝子が含まれていることから、遺伝子ごとに症状がことなる傾向があることが次第に明らかになってきている。しかし、いずれの場合も、大動脈基部病変に対する管理が重要であ

ることに変わりはなく、重症度分類においても、大動脈合併症は重視すべきことが再確認された。

また、ロイス・ディーツ症候群は、しばしば、臨床症状のみからではマルファン症候群との鑑別が困難であることが知られており、改訂ゲント基準でも、「水晶体偏位を認めない場合には、ロイス・ディーツ症候群、エーラス・ダンロス症候群を鑑別すべき」とされている。遺伝学的検査でロイス・ディーツ症候群と診断された患者(自験例93例)のうち36例(38.7%)が、前述の改訂ゲント基準の①③を満たしており、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の鑑別における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。

3) 血管型エーラス・ダンロス症候群の血管外合併症についての考察

血管型エーラス・ダンロス症候群では、血管合併症の好発年齢は成人後である一方、血管外合併症は、多くの場合、青年期以前より認めている。

特に、気胸・血気胸、消化管穿孔は、20歳以下で初発の合併症として認めることが多いことから、若年者にこれらの症状を認めたときには、血管型エーラス・ダンロス症候群を念頭に置いて家族歴聴取やその他の所見の検討を行い、疑われる場合には遺伝学的検査を行うことが、早期診断のためには重要であることが示された。今後は、遺伝学的検査を検討すべき患者を選別するための特異的症状・所見についてさらなる検討が必要である。

4) 遺伝学的検査：ゲノムDNAを用いたNGSパネル解析および非侵襲的mRNA解析についての考察

マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群の診断のためのNGSパネル解析は、変異検出率も高く、CNV変異についても解析可能であることから、一般的診断ツールとして極めて有効であることが示された。ただし、パネル解析の対象となっているのは、エクソン周辺のバリエーションのみであり、スプライシング変異、特にdeep intron部のバリエーションによるスプライシング異常の検出は、困難である。今回、血液細胞や毛包から抽出したmRNAを用いたtranscriptome解析を行ったが、高精度で異常を検出できることが示され、ゲノム解析の補助解析として有効であることが示された。

E. 結論

マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群は、高率に大動脈解離などの重篤な血管合併症を発症する先天性結合組織異常であり、早期から疾患病態にあわせた治療介入を行うことが望ましい。しかし、症状のそろわない小児期の診断はしばしば難しく、成人後に重篤な合併症を発症して初めて診断される、という例も少なくないなど、臨床症状のみに基づいた診断では不十分な場合も多い。身体所見や家族歴から同疾患が疑われる症例に対しては、ゲノム DNA を用いた NGS パネル解析を積極的に活用し、早期診断・早期介入による予後改善につなげることが期待される。また、この情報を難病指定のための診断基準に反映させることは有意義である。今後は、ゲノム DNA での解析では検出困難なされない病原性バリエーションの同定に向けて、血液細胞や毛包から抽出した mRNA を用いた非侵襲的 transcriptome 解析が、補助解析として期待される。

F. 研究発表

- 論文発表
- 1) Mori R, Matsumoto H, Muro S, Morisaki H, Otsuki R. Loeys-Dietz Syndrome Presenting with Giant Bullae and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2058-9.
- 2) Seike Y, Minatoya K, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J. Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(4):1214-20 e1.
- 3) 森崎裕子. 【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 循環器疾患の遺伝学的検査. *小児内科*. 2020;52(8):1071-4.
- 4) 森崎裕子. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】循環器疾患 マルファン症候群. *小児科臨床*. 2020;73(5):757-62.
- 5) 森崎裕子. 難治性疾患(難病)を学ぶ マルファン症候群. *遺伝子医学*. 2020;10(2):109-14.
- 6) Kitayama K, Ishiguro T, Komiyama M, Morisaki T, Morisaki H, Minase G, Hamanaka K, Miyatake S, Matsumoto N, Kato M, Takahashi T, Yorifuji T. Mutational and clinical spectrum of Japanese patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):288.
- 7) Seike Y, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Minatoya K, Ogino H. Surgical Outcome and Histological Differences between Individuals with TGFBR1 and TGFBR2 Mutations in Loeys-Dietz Syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;27(1):56-63.
- 8) 森崎裕子. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版】染色体異常、先天異常 Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群. *小児内科*. 2021;53(増刊):304-8.
- 9) 森崎裕子. 【先天代謝異常症】結合組織異常症. *糖尿病・内分泌代謝科*. 2021;53(4):409-15.
- 10) 森崎裕子. 【小児遺伝子疾患事典】循環器疾患 TGFBR1(関連疾患:Loeys-Dietz 症候群 関連遺伝子:TGFBR2、SMAD3). *小児科診療*. 2021;84(11):1623-6.
- 11) 森崎裕子. いま知っておきたい最新の臨床検査 身近な疾患を先端技術で診断 (Vol.15) 循環器関連疾患の遺伝学的検査. *医学のあゆみ*. 2021;278(9):788-94.
- 12) 森崎裕子. 臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義 遺伝的多様性と多因子疾患. *遺伝子医学*. 2021;11(1):128-33.
- 13) 森崎隆幸, 森崎裕子. 各種難病の最新治療情報 マルファン症候群の最新情報. *難病と在宅ケア*. 2021;26(10):55-8.
- 14) Imamura T, Omura T, Sasaki N, Arino S, Nohara H, Saito A, Ichinose M, Yamaguchi K, Kojima N, Inagawa H, Takahashi K, Unno T, Morisaki H, Ishikawa O, Yoshikawa G, Okada Y. Case Report: Spontaneous Postpartum Quadruple Cervicocephalic Arterial Dissection With a Heterozygous COL5A1 Variant of Unknown Significance. *Front Neurol*. 2022;13:928803.
- 15) 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, Figuera LE, Hilhorst-Hofstee Y, Maugeri 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.
- 16) Muroi A, Shiono J, Ihara S, Morisaki H, Nakai Y. Nonsurgical treatment of cerebral ischemia associated with ACTA2 cerebral arteriopathy: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2022;38(6):1209-12.
- 17) Seike Y, Matsuda H, Inoue Y, Sasaki H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J. The differences in surgical long-term outcomes between Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(1):16-25 e2.

- 18) Seike Y, Yokawa K, Koizumi S, Masada K, Inoue Y, Morisaki H, Morisaki T, Sasaki H, Matsuda H. Long-term durability of a reimplantation valve-sparing aortic root replacement can be expected in both Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;61(6):1318-25.
 - 19) Yokota T, Koiwa H, Matsushima S, Tsujinaga S, Naya M, Morisaki H, Morisaki T. Loeys-Dietz Cardiomyopathy? Long-term Follow-up After Onset of Acute Decompensated Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2022;38(3):389-91.
 - 20) 森崎裕子. 【心疾患のプレコンセプションケア】 Marfan 症候群類縁疾患のプレコンセプションケア. *心臓*. 2022;54(12):1325-9.
 - 21) 森崎裕子. 遺伝性大動脈疾患 遺伝学的検査による早期診断と管理. *脈管学*. 2022;62(10):105-10.
 - 22) 森崎裕子. 【知っておくべき周産期・新生児領域の遺伝学的検査を展望する】 結合組織疾患 Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Ehlers-Danlos 症候群. *周産期医学*. 2022;52(5):734-7.
 - 23) Greene D, Genomics England Research C, Pirri D, Frudd K, Sackey E, Al-Owain M, Giese APJ, Ramzan K, Riaz S, Yamanaka I, Boeckx N, Thys C, Gelb BD, Brennan P, Hartill V, Harvengt J, Kosho T, Mansour S, Masuno M, Ohata T, Stewart H, Taibah K, Turner CLS, Imtiaz F, Riazuddin S, Morisaki T, Ostergaard P, Loeys BL, Morisaki H, Ahmed ZM, Birdsey GM, Freson K, Mumford A, Turro E. Genetic association analysis of 77,539 genomes reveals rare disease etiologies. *Nat Med*. 2023;29(3):679-88.
- vascular Ehlers-Danlos syndrome in Japanese” : A retrospective study, USA(web) , 2020, Oct 26th, 国際
- 2) 森崎裕子 「遺伝性大動脈疾患：診断と遺伝学的検査」, (web), 2020, May 5th, 国内
 - 3) Morisaki H, Morisaki T, ”Clinical Spectrum of Heritable Aortic Aneurysm and Dissection: Genotype and Phenotype Analysis of 481 Patients in Japan”, 横浜(オンライン), 2021.3.27, 国内
 - 4) 森崎裕子 「血管型 Ehlers-Danlos 症候群の臨床：血管外合併症を中心に」, (web), 2020.12.12, 国内
 - 5) Hayashida M, Nakayama A, Morisaki H, Shimokawa T, Nanasato M and Isobe M”The Safety of Outpatient-Cardiac Rehabilitation for the Patients with Marfan Syndrome”, 神戸(オンライン) , 2022.3. 国内
 - 6) 森崎裕子 「遺伝性大動脈瘤・解離：臨床診断と遺伝学的検査」, 横浜, 2022.10.29, 国内
- 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

2. 学会発表

- 1) Morisaki H, Morisaki T, ”Clinical features in adolescence among genetically confirmed