

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03616

研究課題名(和文) 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の病態解明に基づくデルマタン硫酸の統合的理解

研究課題名(英文) Integrated understanding of dermatan sulfate through uncovering pathophysiology of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome

研究代表者

古庄 知己 (Kosho, Tomoki)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：90276311

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：筋拘縮型(古庄型)エーラス・ダンロス症候群(Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome; mcEDS)は、CHST14変異(mcEDS-CHST14)またはDSE変異(mcEDS-DSE)による全身性のデルマタン硫酸欠乏に基づき、発生異常および進行性の結合組織脆弱性を特徴とする疾患で、研究代表者が発見し、疾患概念を確立、世界の研究をリードしてきた。本研究により、ALL JAPANの関連領域研究者による臨床的、基礎的解析を遂行、全世界48家族66患者の自然歴、マウスモデルにおける皮膚病変および筋病変の発症機序を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、本邦の研究者(代表者)が発見、国内共同研究で原因遺伝子を単離し、疾患概念を確立した筋拘縮型(古庄型)エーラス・ダンロス症候群を対象とした独創的なプロジェクトである。国際共同臨床調査を主導し成果を発信することで、世界における本疾患の診療向上に貢献した。また、マウスモデルの皮膚および筋病変の解析を通じてデルマタン硫酸の生物学的意義を示した。臨床・基礎の様々な分野の研究者が本プロジェクトを通じて交流を重ね、デルマタン硫酸の生物学的意義を探索するユニークな学術研究領域を形成した。稀少疾患を入りに生命の本質に迫る新たな融合研究の可能性を示す上で重要なプロジェクトと位置付けられる。

研究成果の概要(英文)：Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (mcEDS; EDS Kosho Type) is a hereditary connective tissue disorder, caused by generalized depletion of dermatan sulfate associated with biallelic pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14) or DSE (mcEDS-DSE). It is characterized by congenital malformations and progressive connective tissue fragility-related manifestations. Principal Investigator (PI) of this study found and delineated this disorder based on domestic and international collaboration. Through this study, PI and the colleagues (clinicians, basic researchers) demonstrated the natural history from detailed and comprehensive observation of 66 patients from 48 families. They also uncovered the pathomechanisms of skin (fragility) and muscle (myopathic changes) manifestations of the mouse models (knock-out mice, mice generated by CRISPR/Cas9-mediated genomic editing).

研究分野：臨床遺伝学

キーワード：筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群 デルマタン硫酸 マウスモデル iPS細胞 包括的病態解析

1. 研究開始当初の背景

筋拘縮型（古庄型）エーラス・ダンロス症候群（Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome ; mcEDS）は、*CHST14* 変異（mcEDS-*CHST14*）または *DSE* 変異（mcEDS-*DSE*）による全身性のデルマトタン硫酸欠乏に基づき、発生異常（先天性多発関節拘縮、内臓・眼などの先天異常）、進行性の結合組織脆弱性（皮膚過伸展性・脆弱性、全身関節弛緩・脱臼・変形、巨大皮下血腫）を特徴とする疾患で、研究代表者が発見し、国内共同研究で原因遺伝子を単離するとともに疾患概念を確立^{2,3}、新国際分類・命名法に反映させるなど世界の研究をリードしてきた⁴⁻⁶。

2. 研究の目的

本研究は、ALL JAPAN の関連領域研究者による横断的研究体制を基盤に、臨床情報の収集および患者由来組織、iPS 細胞、マウスモデルを用いた mcEDS の包括的病態解析を通じて、全身性のデルマトタン硫酸欠乏が、細胞・組織・臓器レベルで及ぼす影響を統合的に解明することを目的としている。

3. 研究の方法

臨床的・遺伝学的検討としては、信州大学において次世代シーケンスによるカスタムパネル解析を用いた一次スクリーニングを運営、国内外からの患者リクルートを進め、詳細・包括的・持続可能な患者レジストリを構築する。重要な合併症に関する詳細な臨床調査を進める（脊椎病変、上肢病変、巨大皮下血腫、聴覚特性）。遺伝子変異陰性例に対して、国立国際医療研究センターにて網羅的遺伝子解析を実施し、新たな遺伝学的機序（新規原因遺伝子単離）を探索する。信州大学において、患者由来組織バイオリポジトリを運営し、これを基盤に、mcEDS-*CHST14* および mcEDS-*DSE* 患者における、糖鎖解析（名城大学）、*CHST14* タンパク分析および病勢関連バイオマーカーの探索（島根大学）、デコリンやその他のプロテオグリカン（バイグリカンなど）を含む細胞外マトリックス解析（東京農工大学）、cupromeronic blue 染色を含む電子顕微鏡解析（GAG の観察）（酪農学園大学）、X 線回折による D4ST1 の立体構造解析（高頻度変異 P281L が立体構造・酵素活性に与える影響を含む）（九州大学）を継続・発展させ、糖鎖医学的・生化学的・生理学的・病理学的異常を探索する。mcEDS-*CHST14* 患者由来 iPS 細胞、mcEDS-*DSE* 患者由来 iPS 細胞を用いて、多系統細胞（血管平滑筋細胞、骨・筋・神経系細胞）へ分化させ、巨大皮下血腫・骨病変など多彩な症状の発症機序を解明する（信州大学）。mcEDS-*CHST14* のマウスモデル（従来法、CRISPR/cas9 法いずれも樹立済み）を用いて、多彩な発生異常および結合組織脆弱性関連症状を探索し（皮膚、骨、筋、血管など）、その発症機序を解明する（信州大学、東大医科研）。これらの所見を統合し、デルマトタン硫酸の発生および結合組織維持における役割を詳細かつ包括的に理解する。

4. 研究成果

次世代シーケンスによる新規患者のスクリーニング体制が稼働しており、mcEDS-*DSE* の国内第 1 例目を見いだした。詳細な糖鎖医学的解析および病理解析結果とともに投稿中である。国際共同臨床調査（48 家族 66 患者）が完了し、成果を論文発表した⁷（図 1）。

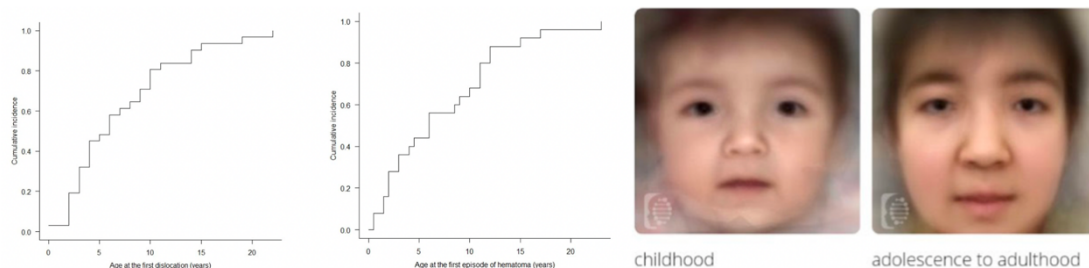


図 1. 左グラフ：脱臼の自然歴、右グラフ：皮下血腫の自然歴、写真：顔貌合成画像

世界最大のコホートを有する信州大学医学部附属病院において、脊椎病変の臨床調査の一部を論文発表した⁸。

ノックアウトマウスの作出率向上のため適切な交配条件を見出し、論文発表した⁹。ノックアウトマウスの皮膚解析により、患者同様、デコリンのグリコサミノグリカン鎖の形態異常がコラーゲン細線維のネットワーク破綻を引き起こすことを示した¹⁰（図 2）。

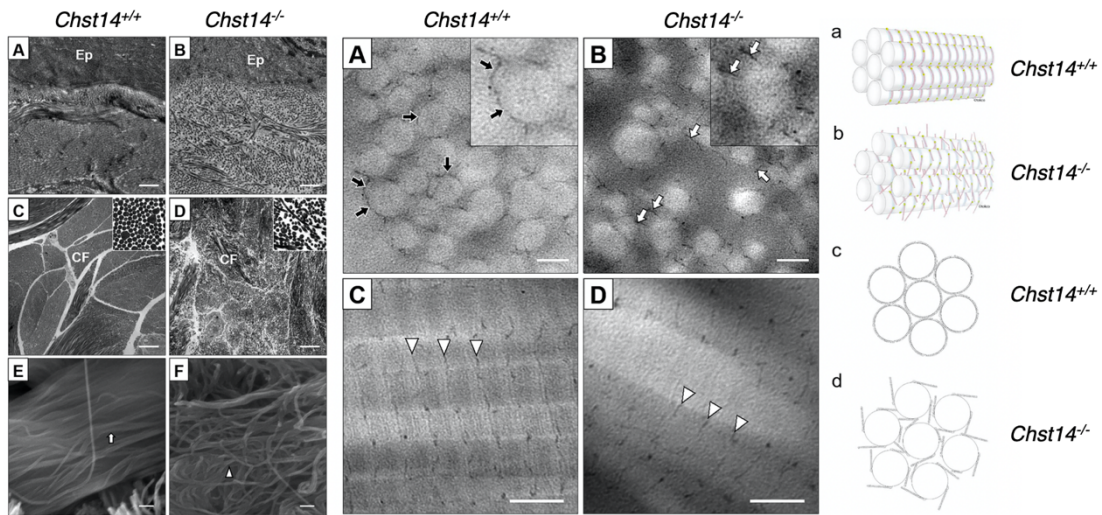


図 2. ノックアウトマウス (*Chst14*^{-/-}) と野生型マウス (*Chst14*^{+/+}) の皮膚病理

患者ではしばしば高CK血症を認め、筋生検ではミオパチー所見が認められていた。ノックアウトマウスの筋病変を精査し、病理所見は患者同様軽度ミオパチーの所見を呈していた。ミオスタチンの産生が上昇していたことから、筋肉においてサイトカイン/ケモカイン平衡の異常により線維化が進行し、筋肉組織の成長低下・萎縮を来たすことが示唆された¹¹⁾ (図 3)。

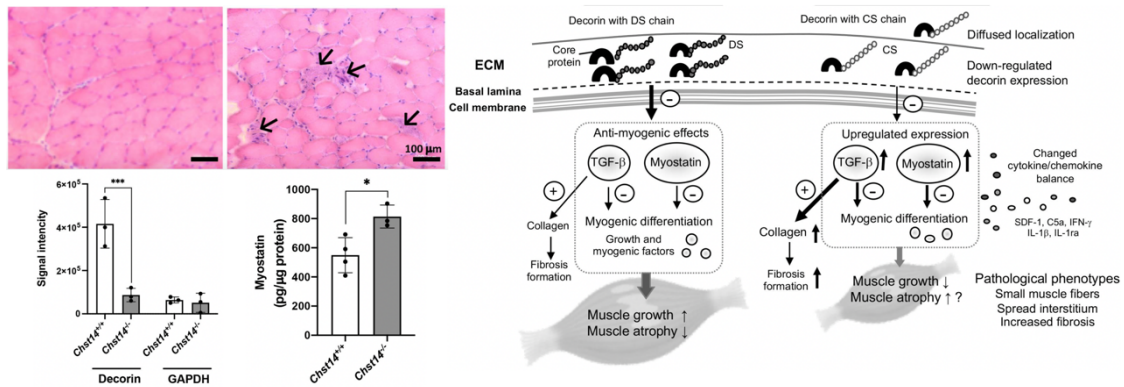


図 3. ノックアウトマウスの筋病変 (ミオパチー) の発症メカニズム

CRISPR/cas9 法により、2 系統のモデルマウス作出に成功した (-1bp および+6/-10bp)。マウスモデルは、野生型と比べて成長障害を呈し、脊椎変形も観察された。また、握力低下が観察された。ノックアウトマウスと同等の評価が可能であり、また効率的作出ができるため、病態解明・治療法開発の有用なモデルと期待された¹²⁾ (図 4)。

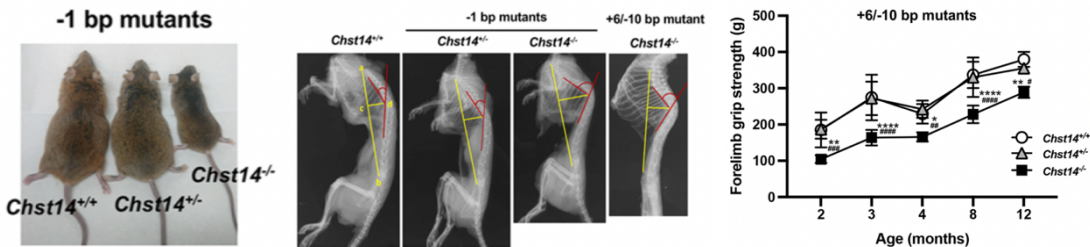


図 4. CRISPR/cas9 法により作出されたマウスモデルの表現型解析

<引用文献>

- 1) Kosho T, Takahashi J, Ohashi H, Nishimura G, Kato H, Fukushima Y. Ehlers-Danlos syndrome type VIB with characteristic facies, decreased curvatures of the spinal column, and joint contractures in two unrelated girls. Am J Med Genet A

- 138A(3):282-7, 2005.
- 2) Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am J Med Genet A* 152A(6):1333-46, 2010.
 - 3) Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saito H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat* 31(8):966-74, 2010.
 - 4) Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-Seebacher I, Kazkaz H, Kosho T, Lavalley ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheelton N, Zschocke J, Tinkle B. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175(1):8-26, 2017.
 - 5) Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, Kosho T, Mendoza-Londono R, Pope MF, Rohrbach M, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Zschocke J, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175(1):70-115, 2017.
 - 6) Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primer*6(1):64, 2020.
 - 7) 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*, Epub ahead of print, 2021.
 - 8) Uehara M, Oba H, Hatakenaka T, Ikegami S, Kuraishi S, Takizawa T, Munakata R, Mimura T, Yamaguchi T, Kosho T, Takahashi J. 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* 143:454-461, 2020.
 - 9) Shimada S, Yoshizawa T, Takahashi Y, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Nomura Y, Yamanaka H, Kosho T, Matsumoto K. Backcrossing to an appropriate genetic background improves the birth rate of carbohydrate sulfotransferase 14 gene-deleted mice. *Exp Anim* 69(4):407-413, 2020.
 - 10) Hirose T, Mizumoto S, Hashimoto A, Takahashi Y, Yoshizawa T, Nitahara-Kasahara Y, Takahashi N, Nakayama J, Takehana K, Okada T, Nomura Y, Yamada S, Kosho T, Watanabe T. Systematic investigation of the skin in *Chst14*^{-/-} mice: A model for skin fragility in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14 variants (mcEDS-CHST14). *Glycobiology* 31(2):137-150, 2021.
 - 11) Nitahara-Kasahara Y, Posadas-Herrera G, Mizumoto S, Nakamura-Takahashi A, Inoue YU, Inoue T, Nomura Y, Takeda S, Yamada S, Kosho T, Okada T. Myopathy Associated With Dermatan Sulfate-Deficient Decorin and Myostatin in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome: A Mouse Model Investigation. *Front Cell Dev Biol* 9:695021, 2021.
 - 12) Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Inoue YU, Saka S, Posadas-Herrera G, Nakamura-Takahashi A, Takahashi Y, Hashimoto A, Konishi K, Miyata S, Masuda C, Matsumoto E, Maruoka Y, Yoshizawa T, Tanase T, Inoue T, Yamada S, Nomura Y, Takeda S, Watanabe A, Kosho T, Okada T. A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9-mediated genomic editing. *Dis Model Mech* 14(12), 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Uehara Masashi, Oba Hiroki, Hatakenaka Terue, Ikegami Shota, Kuraishi Shugo, Takizawa Takashi, Munakata Ryo, Mimura Tetsuhiko, Yamaguchi Tomomi, Kosho Tomoki, Takahashi Jun	4. 巻 143
2. 論文標題 Posterior spinal fusion for severe spinal deformities in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome: detailed observation of a novel case and review of 2 reported cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 454 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.08.085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Malfait Fransiska, Castori Marco, Francomano Clair A., Giunta Cecilia, Kosho Tomoki, Byers Peter H.	4. 巻 6
2. 論文標題 The Ehlers-Danlos syndromes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Reviews Disease Primers	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41572-020-0194-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hirose Takuya, Mizumoto Shuji, Hashimoto Ayana, Takahashi Yuki, Yoshizawa Takahiro, Nitahara-Kasahara Yuko, Takahashi Naoki, Nakayama Jun, Takehana Kazushige, Okada Takashi, Nomura Yoshihiro, Yamada Shuhei, Kosho Tomoki, Watanabe Takafumi	4. 巻 31
2. 論文標題 Systematic investigation of the skin in Chst14-/- mice: A model for skin fragility in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14 variants (mcEDS-CHST14)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwaa058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 SHIMADA Shin, YOSHIZAWA Takahiro, TAKAHASHI Yuki, NITAHARA-KASAHARA Yuko, OKADA Takashi, NOMURA Yoshihiro, YAMANAKA Hitoki, KOSHO Tomoki, MATSUMOTO Kiyoshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Backcrossing to an appropriate genetic background improves the birth rate of carbohydrate sulfotransferase 14 gene-deleted mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 407 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.19-0150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lautrup Charlotte K., Teik Keng W., Unzaki Ai, Mizumoto Shuji, Syx Delfien, Sin Heng H., Nielsen Irene K., Markholt Sara, Yamada Shuhei, Malfait Fransiska, Matsumoto Naomichi, Miyake Noriko, Kosho Tomoki	4. 巻 8
2. 論文標題 Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamada Shuhei, Mizumoto Shuji	4. 巻 32
2. 論文標題 Congenital Disorders Caused by Defects in Catabolism of Glycosaminoglycans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E127 ~ E133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.1968.1E	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lautrup Charlotte K., Teik Keng W., Unzaki Ai, Mizumoto Shuji, Syx Delfien, Sin Heng H., Nielsen Irene K., Markholt Sara, Yamada Shuhei, Malfait Fransiska, Matsumoto Naomichi, Miyake Noriko, Kosho Tomoki	4. 巻 -
2. 論文標題 Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kosho Tomoki, Mizumoto Shuji, Watanabe Takafumi, Yoshizawa Takahiro, Miyake Noriko, Yamada Shuhei	4. 巻 11
2. 論文標題 Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 43 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes11010043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizumoto Shuji, Yamada Shuhei	4. 巻 32
2. 論文標題 Congenital Disorders Caused by Defects in Anabolism of Glycosaminoglycans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E45 ~ E51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.1759.1E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水本秀二	4. 巻 139
2. 論文標題 コンドロイチン/デルマタン硫酸の生合成不全による遺伝性の骨・皮膚疾患と肺がん転移の分子メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 1495 ~ 1500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 古庄知己
2. 発表標題 筋拘縮型 (古庄型) エーラス・ダンロス症候群の発見・病態解明
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水本秀二
2. 発表標題 グリコサミノグリカンの生合成異常による遺伝性の骨・皮膚疾患
3. 学会等名 第52回日本結合組織学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠原優子、積田奈々、水本秀二、井上（上野）由紀子、井上高良、高橋（中村）有希、吉沢隆浩、高橋有希、宮田真路、山田修平、武田伸一、渡邊淳、野村義宏、古庄知己、岡田尚巳
2. 発表標題 CRISPR/Cas9を用いて作成した筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群モデルマウスの表現型
3. 学会等名 第1回日本エーラス・ダンロス研究
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋有希、吉沢隆浩、水本秀二、山田修平、古庄知己
2. 発表標題 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群（mcEDS）の疾患モデルマウス（Chst14-/-）を用いた骨の表現型解析
3. 学会等名 第1回日本エーラス・ダンロス研究
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田和夫、Gong Ao、古庄知己、水本秀二、山田修平、竹下治男、松本健一
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸修飾デコリンを用いた筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の診断法の開発
3. 学会等名 第1回日本エーラス・ダンロス研究
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉沢隆浩、高橋有希、岳鳳鳴、水本秀二、山田修平、古庄知己
2. 発表標題 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群(mcEDS)の皮膚症状の疾患モデルマウスの開発
3. 学会等名 第1回日本エーラス・ダンロス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋有希、吉沢隆浩、水本秀二、山田修平、古庄知己
2. 発表標題 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群 (mcEDS) の疾患モデルマウス (Chst14 ^{-/-}) を用いた骨の表現型解析
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田和夫、Ao Gong、古庄知己、水本秀二、山田修平、竹下治男、松本健一
2. 発表標題 コンドロイチン修飾デコリンを用いた筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の診断法の開発
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊敬文、広瀬拓哉、亀谷清和、小山洋一、今村保忠、古庄知己
2. 発表標題 3次元電子顕微鏡を用いたコラーゲン細線維を束ねるグリコサミノグリカン鎖の立体構造解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉沢隆浩、嶋田新、高橋有希、水本秀二、山田修平、山中仁木、古庄知己、松本清司
2. 発表標題 筋拘縮型エーラスダンロス症候群の疾患モデル動物としてのChst14遺伝子欠損マウスの解析
3. 学会等名 第67回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上原将志、古庄知己、大場悠己、畠中輝枝、高橋淳
2. 発表標題 デルマトン4-0-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 (mcEDS-CHST14) の高度脊柱変形に対する後方矯正固定術を施行した1例
3. 学会等名 第54回日本側彎症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋有希、吉沢隆浩、水本秀二、山田修平、古庄知己
2. 発表標題 疾患モデルマウス (Chst14-/-) を用いた筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群 (mcEDS) の骨病変の解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosho, T, Kawakita M, Iwasaki S, Moteki H, Usami S.
2. 発表標題 Otolological features in patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations in CHST14 (mcEDS-CHST14)
3. 学会等名 American Society of Human Genetics, Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minatogawa M, Mizumoto S, Hirose T, Yamaguchi T, Wakui K, Watanabe T, Yamada S, Kosho T.
2. 発表標題 Clinical, biochemical, and pathological investigation of a patient with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by a novel pathogenic variant in DSE
3. 学会等名 American Society of Human Genetics, Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosho T, Fujita N, Ishikawa M, Kise E, Kojima T, Yamaguchi T, Minatogawa M, Nakamura K, Takano K.
2. 発表標題 Intranasal desmopressin treatment for massive subcutaneous hematoma in five patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome
3. 学会等名 European Human Genetics Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古庄知己
2. 発表標題 エーラスダンロス症候群をめぐる世界の動向
3. 学会等名 日本エーラス・ダンロス症候群協会 医療講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古庄知己
2. 発表標題 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
3. 学会等名 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 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水本秀二
2. 発表標題 プロテオグリカン糖側鎖の生合成不全に起因する遺伝性の骨・関節・皮膚・心臓・免疫・神経疾患
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Mizumoto S
2 . 発表標題 Defects in biosynthesis of glycosaminoglycan side chains of proteoglycans cause hereditary bone, skin, heart, and immune disorders
3 . 学会等名 Proteoglycans Future Leaders Symposium 2019 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Mizumoto S
2 . 発表標題 Proteoglycan defect-related EDS
3 . 学会等名 Scientific Meeting on The Rare Types of Ehlers-Danlos Syndromes (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 YUe F, Sasaki K, Yamaguchi T, Kosho T
2 . 発表標題 Pathophysiological Inves-ga-on for Large Subcutaneous Hematomas of Ehlers-Danlos Syndrome Using Pa-ent Induced Pluripotent Stem Cells
3 . 学会等名 Scientific Meeting on The Rare Types of Ehlers-Danlos Syndromes (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nitahara-Kasahara Y, Tsumita N, Mizumoto S, Inoue Y, Inoue T, Yoshizawa T, Takahashi Y, Guillermo PH, Oda Y, Nakamura-Takahashi A, Hashimoto A, Nomura Y, Takeda S, Watanabe A, Kosho T, Okada T
2 . 発表標題 CRISPR/Cas9-mediated development and characterization of knockout mice for musculocontractural type Ehlers-Danlos Syndrome caused by mutations in CHST14 (mcEDS-CHST14).
3 . 学会等名 Scientific Meeting on The Rare Types of Ehlers-Danlos Syndromes (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshizawa T, 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
2. 発表標題 Skin and Vascular Abnormalities in Chst14 Gene-Deleted Mice, an Animal Model of Musculocontractual Ehlers-Danlos Syndrome
3. 学会等名 Scientific Meeting on The Rare Types of Ehlers-Danlos Syndromes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉沢隆浩、嶋田新、高橋有希、水本秀二、山田修平、古庄知己
2. 発表標題 Chst14遺伝子欠損マウスを用いた筋拘縮型エーラスダンロス症候群(mcEDS)の血管・皮膚症状の病態解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 水本秀二、山田修平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 名古屋大学出版会	5. 総ページ数 306
3. 書名 糖鎖生物学 (生命現象と糖鎖情報)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

信州大学医学部遺伝医学教室、医学部附属病院遺伝子医療研究センター
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/PM/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	角田 佳充 (Kakuta Yoshimitsu) (00314360)	九州大学・農学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	岡田 尚巳 (Okada Takashi) (00326828)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	
研究分担者	野村 義宏 (Nomura Yoshihiro) (10228372)	東京農工大学・農学部・教授 (12605)	
研究分担者	岳 鳳鳴 (Yue Fengming) (20532865)	信州大学・学術研究院医学系・助教 (13601)	
研究分担者	松本 健一 (Matsumoto Ken-ichi) (30202328)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授 (15201)	
研究分担者	上原 将志 (Uehara Masashi) (30748108)	信州大学・医学部附属病院・助教(診療) (13601)	
研究分担者	水本 秀二 (Mizumoto Shuji) (40443973)	名城大学・薬学部・准教授 (33919)	
研究分担者	三宅 紀子 (Miyake Noriko) (40523494)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所・疾患ゲノム研究部 部長 (82610)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉沢 隆浩 (Yoshizawa Takahiro) (40713392)	信州大学・学術研究院総合人間科学系・助教 (13601)	
研究分担者	渡邊 敬文 (Watanabe Takafumi) (50598216)	酪農学園大学・獣医学群・准教授 (30109)	
研究分担者	高橋 淳 (Takahashi Jun) (60345741)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	宮田 真路 (Miyata Shinji) (60533792)	東京農工大学・農学部・准教授 (12605)	
研究分担者	山田 修平 (Yamada Shuhei) (70240017)	名城大学・薬学部・教授 (33919)	
研究分担者	高野 亨子 (Takano Kyoko) (70392420)	信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師 (13601)	
研究分担者	笠原 優子 (Kasahara Yuko) (90391911)	日本医科大学・医学部・助教 (32666)	
研究分担者	山口 智美 (Yamaguchi Tomomi) (90802835)	信州大学・医学部附属病院・助教（特定雇用） (13601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	林 正徳 (Hayashi Masanori) (20624703)	信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師 (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関