

201024094A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

## Aicardi症候群の遺伝的要因の実態

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三宅 紀子

平成23（2011）年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
Aicardi症候群の遺伝的要因の実態	----- 2
三宅紀子 (横浜市立大学医学部遺伝学)	
II. 分担研究報告	
1. Aicardi症候群の全国疫学調査	----- 10
加藤光広 (山形大学医学部小児科学講座)	
2. Aicardi症候群の微細染色体異常に関する研究	----- 13
松本直道 (横浜市立大学医学研究科遺伝学)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 17
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 21

# I. 総括研究報告

総括研究報告書

Aicardi 症候群の遺伝的要因の実態

代表研究者 三宅紀子 横浜市立大学医学部遺伝学

研究要旨：Aicardi症候群は、1965年にAicardiらにより初めて報告された脳梁欠損、網脈絡膜異常、點頭てんかんを三主徴とする先天性奇形症候群である。殆どの症例が女兒であり、男児では47,XXYに限定されると報告され、X染色体上の遺伝子異常が原因（男児では致死性）と考えられている。責任遺伝子は未同定である。本症候群は、稀な疾患であるため頻度、原因、疾病病態は殆ど解明されていない。より良い医療を提供するためにも、本疾患の実態把握と、原因解明が重要である。本研究班は、Aicardi症候群の疫学および臨床像を正確に把握し、疾患責任遺伝子を単離・同定することを目的とする。責任遺伝子が同定されれば、本症候群の発症メカニズム・分子病態を解明し、診断・予防・治療に貢献することが可能となる。

本年度は、本邦において初めて全国規模（小児科標榜機関病院916施設）での疫学調査を行った。過去5年間に本症候群（疑いも含む）と診断された患者数は60症例で、女兒54症例、男児3症例であった（性別未記載3症例）。詳細な臨床情報を得られた23症例は、全て孤発例であった。全例に脳梁欠損を認め、スパズム発作を22症例（95.7%）、網脈絡膜異常を21症例（91.3%）に認めた。過去の報告では、本症候群の男児症例は47,XXYのみであった、今回の調査では、男児3症例中2症例において46,XYであった。正常核型男児2症例と女兒の臨床像との差がないことから、本症候群の遺伝的異質性や体細胞モザイクにより致死性を免れた可能性などが推測された。過去5年間に本症候群（疑いも含む）を診療した医療機関は57施設で、そのうち49施設は1症例のみの報告であった。1医療機関での症例集積は殆ど不可能で、本研究班を通じたデータの蓄積が必要不可欠であると考えられた。

責任遺伝子を同定するために、あらゆるレベルのゲノム異常（1 bpから数Mbpの異常）を効率的・網羅的に検出できるよう、高密度アレイによる微細コピー数異常の検出と、エキソームキャプチャーを併用した次世代シーケンサーによる塩基配列解読（エキソームシーケンス）の2つのシステムを用いた。高密度アレイ解析では、Nimblegen社のカスタムアレイを利用し、X染色体に特化したマイクロアレイを独自にデザインした。開発した高密度X染色体タイリングアレイを用いて5症例の解析が終了し、そのパフォーマンスが良好であることを確認した。今後も引き続き解析を継続する。次世代シーケンサーによる塩基配列解読は、X染色体のコード領域を網羅するSureSelect Target Enrichmentシステム（Agilent社）を用いてX染色体上のほぼ全ての遺伝子の蛋白質翻訳領域のエンリッチメントを行った。これを次世代シーケンサーGenome Analyzer IIx（illumina社）で解読した。両方法において検出されたゲノム変化に対して病的意義の検証を継続し、責任遺伝子を同定する計画である。

#### A. 研究目的

Aicardi症候群 [MIM %304050] は、1965年にAicardiらが初めて報告した新生児期～乳児期早期に発症する重度の神経発生異常を本態とする先天性奇形症候群である。脳梁欠損、網脈絡膜異常、點頭てんかんを三主徴とする。殆どの症例が女兒（男児症例は47,XXYに限定され、通常は致死性）であり、X染色体優性遺伝性疾患と考えられる。

de novoの均衡型転座46,X,t(X;3)(p22;q12)合併例の報告により、遺伝子座は暫定的にXp22.2にマッピングされているが、責任遺伝子は未同定である。一方、近年では本症候群での男児例の報告が散見されるようになり、常染色体上の限性発現遺伝子の異常の可能性も示唆される。

Aicardi症候群の正確な頻度は不明であるが、これまでに少なくとも約450例の報告がある。稀な疾

患であるため、ほとんどが少数の症例報告であり、まとまった症例数(20症例以上)の臨床報告は過去に2報のみである。本邦において、これまでに全国調査が行われたことはなく、本症候群の実態(患者数、臨床経過、診療状況)は不明で、診断や治療法は未確立である。

本研究は、本邦におけるAicardi症候群の疫学・臨床像を正確に把握し、責任遺伝子を単離・同定することを目的の柱とする。責任遺伝子が同定されれば発症メカニズム・分子病態を解明することで、診断・予防・治療に利する研究を展開することが可能である。

## B. 研究方法

### I. 症例集積・全国疫学調査

研究分担者加藤を中心に、小児神経症例検討会(蔵王セミナー)を母体とした小児神経臨床研究ネットワーク(メーリングリスト会員400名超)等を通じて全国の小児神経科医からAicardi症候群の症例の集積を行っている。臨床症状を詳細に調査し、臨床病型の把握が可能となる。2010年に日本国内の基幹病院小児科対象に、過去5年間(2005(H17)年9月1日~2010(H22)年8月31日)に受診したAicardi症候群(脳梁欠損、点頭てんかん、網脈絡膜欠損)の疑われる症例数のアンケート調査を依頼した。また、本研究に関する資料の送付希望者に対し、二次調査(家族歴、胎児・周産期歴、現症)を依頼した。本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認を受け適切な倫理的配慮と手続きを経て行われている。

### II. 高密度アレイによる全ゲノム微細構造異常解析

本症候群患者を対象に、コピー数異常を解析する。NimbleGen社製のカスタムアレイを利用し、X染色体上のエクソン領域を網羅する超高密度タイリングアレイ(プローブ数; 72万/Aレイ, プローブ長: 55mer, プローブ間隔: 遺伝子領域55 bp 毎, 遺伝子間バックボーン領域600 bp毎)をデザインし、アレイを作成した。解析は、Genomic Workbench (Roche)にて行う。同定された微細欠失・重複領域は定量PCRやFISH解析等で詳細に範囲を決定し、責任候補遺伝子リストを作製し、遺伝子変異探索を行う。

### III. キャプチャー技術を併用した次世代シーケンサーによるゲノム解析

前述の通り、本疾患はX染色体優性遺伝性が想定され、X染色体上の遺伝子異常が原因である可能性が濃厚である。よって、効率的候補遺伝子スクリーニングを行うためにAgilent社のSureSelect Target Enrichmentシステムを用いてX染色体上のほぼ全ての遺伝子の蛋白質翻訳領域の分画を行う。その後、収集した患者のX染色体エクソン領域を超高速度シーケンサーGenome Analyzer Iix (illumina社)を用いて解読し、2種類の解析ソフト(MAQ: Mapping and Assembly with Qualities, およびNextGene software, SoftGenetics社)を持ってゲノム変化を検出する。最終的に、Sanger法によるダイレクトシーケンスで検証し、病的変異を同定する。

## C. 研究結果

### I. 症例集積・全国疫学調査

現在までに32症例(男児3症例、女児29症例)の検体試料を集積した。詳細な臨床情報を得られる症例群で、世界的にも質の高い貴重な研究リソースである。

また、今回行った全国疫学一次調査により、57施設において60症例(女児54症例、男児3症例、性別未記載3症例)の患者の存在を確認した。53施設では症例の受診歴が無かった。二次調査により臨床情報の得られた23症例は、全例孤発例であった。全例に脳梁欠損を認め、スパズム発作を22症例(95.7%)に、網脈絡膜異常を21症例(91.3%)に認めた。男児2例は正常核型であった。

### II. 高密度アレイによる全ゲノム微細構造異常解析

検体試料の得られた本症候群32症例のうち、5症例のアレイ解析が終了し開発した高密度X染色体タイリングアレイのパフォーマンスが良好なことを確認した。解析を行った5例では明らかな病的コピー数異常は同定されていない。

### III. キャプチャー技術を併用した次世代シーケンサーによるゲノム解析

現在までに7症例(3症例に関しては、非罹患の両親も)に対してX染色体エキソームキャプチャーおよび次世代シーケンサーでの解析が終了し

た。次世代シーケンサーでの一次解析後、2種類の二次解析ソフトにより出力されたデータで共通してCallされた信頼度の高いデータのみを使用し、さらに以下の条件で病的変異候補を絞りこんだ。

1. X染色体上に存在
2. dbSNP130に登録の無いもの
3. Coding regionのみ
4. Accession numberのあるもの
5. アミノ酸置換を伴うもの

この過程の一例を下に示す。

1. X染色体上に存在  
2199か所
  2. dbSNP130に登録の無いもの  
1055か所
  3. Coding regionのみ  
229か所
  4. Accession numberのあるもの  
156か所
  5. アミノ酸置換を伴うもの  
51か所
- 遺伝子数として30個

抽出された変化のうち、7症例いずれかの症例に変化があるとCallされた遺伝子総数は259個であった。7症例全てで何らかの変化が認められた遺伝子は3つ、少なくとも2症例に共通して何らかの変化があるものは85遺伝子であった。症例数ごとに共通で何らかの変化がCallされた遺伝子の個数を表1に示した。少なくとも2症例以上で変化がある共通遺伝子に関して、Sanger法による検証が進行中である。患者において、変化が確認されたものは両親の検体を用いてde novo確認を行っている。現時点では、de novoの変化は未同定である。

表1. 塩基置換とCallされた遺伝子数

症例数	遺伝子数
7	3
6	0
5	1
4	1
3	17
2	63
1	174
合計	259

## D. 考察

### I. 症例集積・全国疫学調査

今回初めて本症候群における全国疫学調査を施行した。49施設では1例のみの報告であり、1施設でAicardi症候群の症例経験を重ねることは困難で、本研究班を通じたデータの蓄積が重要であると考えられた。

今回の調査でも既報告同様、全例が孤発例であり（家族内発症なし）、de novo 変異による可能性が高いと考えられた。また、本症候群男児は47,XXY等の染色体異常がある場合に限定されると考えられていた。しかし今回の調査により少なくとも3例（5%）の男児例の存在、うち2例では核型異常を認めず(46,XY)、女児例との臨床像の差もないことから、遺伝的異質性もしくは体細胞モザイクの可能性も示唆された。

### II. 高密度アレイによる全ゲノム微細構造異常解析

今までX染色体上に特化し、高密度で微細染色体コピー数異常を検証した報告はフランスのグループが18症例に対して検証した1報 (Yilmaz et al, 2007 Eur J Med Genet)のみである。我々は、既に32症例を集積済みであり、さらに大きいスケールでの検証が可能である。申請者の所属する遺伝学教室では、アレイ解析は常時活発に稼働しアレイ解析を用いた疾患責任遺伝子単離の経験値も十分であるため、端緒となるゲノム異常を1例でも検出できたら、責任遺伝子を一気に解明できると考えている。

### III. キャプチャー技術を併用した次世代シーケンサーによるゲノム解析

現在までに7症例の典型症例の塩基配列解読を終了した。我々は、2年以上の次世代シーケンサーの使用経験を有し既に23ラン稼働させた。既に4疾患で原因となる遺伝子異常も同定しており (Tsurusaki et al. 2011 J Med Genet印刷中, 他未発表)、疾患エクソームを次世代シーケンサーで解析する技術は確立されており、責任遺伝子同定の見込みは十分である。

## E. 結論

### I. 症例集積・全国疫学調査

今回の疫学調査により、過去5年間で国内に60例

の存在が確認された。現在までに32症例（男児3症例、女児29症例）の検体試料を集積した。更に症例を集積し、臨床症状・治療経過を把握し、診療指針の確立に努める。

#### I I . 高密度アレイによる全ゲノム微細構造異常解析

集積しているAicardi症例を対象に、独自にデザイン・開発した超高密度X染色体タイリングアレイを用いてコピー数異常解析を順次進める。

#### I I I . キャプチャー技術を併用した次世代シーケンサーによるゲノム解析

今後も引き続きエキソームシーケンシングによって得られたデータを効率よく検証していく予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant. Clin. Genet. (in press)

Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. Rapid detection of a mutation causing X-linked leukoencephalopathy by exome sequencing. J Med Genet (in press)

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, Saitsu H, Tsurusaki T, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss of decorin dermatan sulfate impairing collagen bundle formation in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. Hum Mut 31(8): 966-974, 2010

Miyake N, Andrews C, Fan W, He W, Chan WM, Engle EC. CHN1 mutations are not a common cause of sporadic Duane's retraction syndrome. American Journal of Human Genetics A 152A(1):215-217, 2010

Miyake N<sup>#</sup>, Chan WM<sup>#</sup>, (<sup>#</sup> denotes equal contribution) Zhu-Tam L, Andrews C, Engle EC. Two novel CHN1 mutations in two families with Duane's retraction syndrome. Arch Ophthalmol. (in press)

Shiihara T, Maruyama K-i, Yamada Y, Nishimura A, Matsumoto N, Kato M, Sakazume S. A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings of pachygyria, subcortical band heterotopia and periventricular heterotopias. Brain Dev 32(6), 502-505, 2010.

Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, Mizuguchi T, Osaka H, Miyata R, Furukawa T, Haginoya K, Hoshino H, Goto T, Hachiya Y, Yamagata T, Saitoh S, Nagai T, Nishiyama K, Nishimura A, Miyake N, Komada M, Hayashi K, Hirai S, Ogata K, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Dominant negative mutations in  $\alpha$ -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. Am J Hum Genet 86(6):881-889, 2010.

Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Kondo N, Wada T, Hoshino H, Kubota M, Arai H, Tagawa T, Kimura S, Sudo A, Miyama S, Takami Y, Watanabe T, Nishimura A, Nishiyama K, Miyake N, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N. *STXBPI* mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern. Epilepsia 51(12): 2397-2405, 2010

Sakai H<sup>#</sup>, Yoshida K<sup>#</sup> (<sup>#</sup>denotes equal contribution), Shimizu Y, Morita H, Ikeda S-i, Matsumoto N. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 93 patients with spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) from Nagano, Japan. Neurogenet 11(4): 409-415, 2010

Osaka H, Yamamoto R, Hamanoue H, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease. Ann Neurol 68(2): 250-254, 2010

Nishimura A, Hiraki Y, Shimoda H, Tadaki H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. *De novo* deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. Am J Med Genet 152A:1322-1325, 2010

- Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Michiko, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi M, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human *YWHAG* in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 48(4): 233-243, 2010.
- Doi H, Koyano S, Miyatake S, Matsumoto N, Kameda T, Tomita A, Miyaji Y, Suzuki Y, Sawaishi Y, Kuroiwa Y. Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: Clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci* 290 (1-2): 172-176, 2010.
- Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyamab 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* 152A (6): 1333-1346, 2010.
- Kimura S, Saitsu H, Blanka A, Schaumann BA, Shiota K, Matsumoto N, and Ishibashi M. Rudimentary Claws and Pigmented Nail-like Structures on the Distal Tips of the Digits of *Wnt7a* Mutant Mice: *Wnt7a* Suppresses Nail-like Structure Development in Mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(6):487-496, 2010
- Kanazawa K, Kumada S, Mitsuhiro K, Saitsu H, Kurihara E, Matsumoto N. Choreo-ballistic movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1 gene. *Mov Disord* 25(13):2265-2267, 2010
- Ng S, Bigham A, Buckingham K, Hannibal M, McMillin M, Gildersleeve H, Beck A, Tabor H, Cooper G, Mefford H, Lee C, Turner E, Smith J, Rieder M, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson D, Bamshad M, Shendure J. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 42(9): 790-793, 2010.
- Yamada-Okabe T, Imamura K, Kawaguchi N, Sakai H, Yamashita M, Matsumoto N. Functional characterization of the zebrafish *WHSC1*-related gene, a homologue of human *NSD2*. *Biochem Biophys Res Commun* 402(2): 335-339, 2010.
- Okada I<sup>#</sup>, Hamanoue H<sup>#</sup>, (<sup>#</sup> denotes equal contribution) Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Kiyomi Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K-i, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, \*Matsumoto N, \*Saitsu H. *SMOCL1* is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 30-41, 2011
- Tohyama J, Kato M, N, Kawasaki S, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous *ZIC1* and *ZIC4* deletion: Report of a new patient. *Am J Med Genet* 155(1): 130-131, 2011
- Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nishimura G, \*Ikegawa S. *CANT1* is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet* 48(1): 32-37, 2011
- Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama N, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of a *STXBP1* mutation in Ohtahara syndrome. *Clin Genet* (in press)
- Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nishimura A, Matsumoto N, Baskin B, Ray PN. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. *Clin Genet* (in press)
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, \*Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet* (in press)

Kato M, Koyama N, Ohta M, Miura K, Hayasaka K. Frameshift mutations of the ARX gene in familial Ohtahara syndrome. *Epilepsia* 51:1679-1684, 2010

加藤光広. 脳形成障害・てんかんのトピック—年齢依存性てんかん性脳症と介在ニューロン病—。脳と発達 42:333-338, 2010

加藤光広: 大脳皮質形成異常 大場洋編 小児神経の画像診断 脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで 学研メディカル秀潤社 232-249, 2010

## 2. 学会発表

American Society of Human Genetics 2010 “Loss-of-function mutations of *CHST14* cause a new type of autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome” (Washington D.C. November 3, 2010) Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Ikegawa S, Yamada S, Sugawara K, Matsumoto N. (Oral presentation)

日本人類遺伝学会第55回大会 (2010年10月30日於大宮)・三宅紀子 「Carbohydrate sulfotransferase 14 abnormality in human」 (international symposium session・シンポジスト)

11th International Child Neurology Congress Meeting, “Autosomal dominant form of periventricular nodular heterotopia.” (Grand Hyatt Hotel Cairo, Egypt, May 2-7, 2010) Mitsuhiro Kato, Tomomi Honma, Kiyoshi Hayasaka

第29回日本画像医学会 (2010年2月26日於東京)・加藤光広 「画像でわかる脳形成障害の分類と原因」 (教育講演)

第41回慶応ニューロサイエンス研究会 (2010年11月6日於東京)・加藤光広 「大脳皮質形成障害の新しい視点—ARXと介在ニューロン病」 (招待講演)

第9回東北出生前医学研究会 (1月30日於仙台)・松本直通 「疾患遺伝子研究の新潮流」 (特別講演)

An International Workshop on Translational Science: Clinical Use, Efficacy and Translation of Basic Discoveries (Feb 1 at Yokohama) Naomichi Matsumoto “Whole Genome Approach to the Epilepsy-Related Gene” (invited lecture)

第19回群馬遺伝子診療研究会 (2月23日於群馬大学、前橋)・松本直通 「年齢依存性てんかん性脳症の最近の話題」 (特別講演)

平成21年度厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業研究成果発表会 (3月12日於学術情報センター、東京) 松本直通・年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明

第113回日本小児科学会学術集会 (4月23日於岩手県民情報交流センター、盛岡)・シンポジウム「先天性疾患における最近の進歩：病態解明から遺伝子診断へ」・松本直通 「染色体異常からの疾患遺伝子探索」 (シンポジスト)

European Human Genetic Conference 2010・Naomichi Matsumoto, Akira Nishimura, Yoko Hiraki. De novo deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. (Poster presentation) (June 12-15, 2010 at Gothenburg, Sweden)

久留米大学 Pediatric Ground Rounds・松本直通 「年齢依存性てんかん性脳症の新知見」 (招待講演) (久留米大学医学部、7月16日)

BioJapan2010 アカデミックシーズ発表会・松本直通 「デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1は新しいタイプのエーラス・ダンロス症候群を引き起こす」 パシフィコ横浜、9月30日)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Microarray technologies: Highways to genomic aberrations” (invited lecture)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Isolation of the gene responsible for a new type of Ehlers-Danlos syndrome” (invited lecture)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Haploinsufficiency of *STXBPI* causes Ohtahara syndrome” (invited

lecture)

The 4<sup>th</sup> Asian Chromosome Colloquium (Beijing, China, Oct 11-14) Naomichi Matsumoto  
“Identification of two epilepsy-related genes from a 2.25-Mb deletion in one patient.” (invited lecture)

日本人類遺伝学会第 55 回大会 (大宮、10 月 30 日) 松本直通「疾患ゲノム解析：遺伝性疾患のエクソーム解析」(次世代シーケンサーを用いたヒト (疾患) ゲノム解析の現状セッション・シンポジスト・座長)

第 22 回 NIH 金曜会 (National Institute of Health, Bethesda, MD 11 月 5 日) Naomichi Matsumoto  
「Identification of two genes responsible for age-dependent epileptic encephalopathy」(invited lecture)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2010-106974・松本直通・Waardenburg 無眼球症候群の検出方法・横浜市立大学・平成 22 年 5 月 7 日

## II. 分担研究報告

分担研究報告書

Aicardi 症候群の遺伝的要因の実態

分担研究課題：Aicardi 症候群の全国疫学調査

研究分担者 加藤 光広 山形大学医学部小児科学講座

研究要旨：Aicardi症候群の実数を明らかにするために、全国の小児科標榜基幹病院916施設に対して、アンケート調査を送付した。610施設（回収率66.6%）から返信があり、有効回答数は590であった。過去5年間にAicardi症候群もしくはAicardi症候群疑い例の受診歴のある施設は57施設で、重複受診を除く症例数は60例であった。54例は女性で、3例は男性であった（性別未記載3例）。症例の詳細解析のために2次調査を依頼し、23例の臨床情報が得られた。全例孤発例で、共通する胎児・周産期異常は認められなかったが、1例は体外受精であった。全例に脳梁欠損を認め、22例にスパズム発作を認めた。網脈絡膜異常が21例に、他は小眼球1例、詳細不明1例であった。機能予後は、21例中18例(81%)の症例が未発語と臥床レベルの重症心身障害であった。頻度は稀で難治であり、診療指針等共通した治療管理法の確立が望まれる。

A. 研究目的

Aicardi 症候群は 1965 年に Jean Aicardi 医師により初めて報告された脳梁欠損、網脈絡膜異常、點頭てんかんを三主徴とする多発奇形症候群である。脳回形成異常、骨格異常を併発する重篤な疾患であり、治療法も確立されていない。患者の大部分が女兒であることから、X 染色体優性遺伝（男児では致死性）、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常が想定されているが、原因遺伝子の同定には至っていない。我々は6年前から国内の Aicardi 症候群の臨床像と原因遺伝子解明の共同研究を行い、男児例の存在や脳形成障害の内容と予後が多様であることがわかってきた。しかしながら全国規模の疫学調査の報告はなく、実態は一部しか明らかになっていない。

本研究では、国内におけるAicardi症候群の実数と臨床像を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

対象：日本国内の基幹病院小児科を過去5年間（2005(H17)年9月1日～2010(H22)年8月31日）に受診した Aicardi 症候群（脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜欠損）の疑われる症例

方法：一次調査として、日本国内の小児科標榜基幹病院 916 施設に疫学調査依頼と返信用はがきを送付し、結果を回収した。

一次調査項目：①患者数（症例有無）、②性別次に、症例の経験があり、本研究プロジェクトに関する資料の送付希望者に対し、二次調査を依頼した。

二次調査項目：①家族歴、②胎児・周産期歴、③現症

C. 研究結果

【一次調査】 610 施設から返答があり、回収率は 66.6 %であった。小児科休診中や担当医不在等の理由での無効回答が 20 施設あり、それらを除いた 590 施設を有効回答ととした。

①患者数：症例なし 533 施設、症例あり 57 施設（1例49施設、2例6施設、3例1施設、4例1施設だが、重複受診が8例あり、実際の症例数は60例であった。）

②性別：女54例、男3例、性別未記載3例

【二次調査】 36 施設に二次調査を依頼し、過去に2次調査項目の情報が得られていた症例と併せ23例の臨床情報が回収された。

①家族歴：不明1例を除く22例のうち、同病者はなく、全例孤発例であった。

②胎児・周産期歴：胎生期の異常は3例で、2例は妊娠中毒症、1例は体外受精であった。在胎36週の1例を除き、満期出産であった。仮死出生は1例のみであった（不明3例）。平均出生体重は3023gで、低出生体重は2例のみであった。

③現症：全例に脳梁欠損を認めた。點頭てんかんもしくはスパズム発作は22例(96%)に認められた。眼の異常は全例に認められ、網脈絡膜異常は21例(91%)。その他、詳細不明が1例、小眼球のみが1例に、網脈絡膜欠損は12例(52%)に認められた。骨格異常は5例(22%)に認められた。有意語の表出は2例のみで、同2例は独歩もしくは介助歩行が可能であった。不明2例を除く他の19例中、運動機能は独座が1例で、他は臥床レベルであった。

#### D. 考察

有効回答590施設中57施設(9.7%)に対象患者60例の存在が確認された。これまで国内で報告されたAicardi症候群は1-2例の症例報告のみであり、今回初めて系統的な解析がなされた。49施設では1例のみの報告であり、1施設でAicardi症候群の症例経験を重ねることは困難であり、診療ガイドライン等の作成が必要と考えられる。

海外の報告ではAicardi症候群の男児は47,XXY等の染色体異常がある場合に限定されることが知られているが、今回の調査により少なくとも3例(5%)の男児例の存在が判明した。2次調査に回答のあった2例はG-band法による染色体分析では異常を認めず、女兒例との臨床像の差もなく、遺伝子レベルの体細胞モザイクもしくは原因の異質性を示唆する。

既報告同様、家族性の発症はなく、新生変異の可能性が高い。胎児・周産期に共通する異常はなかったが、1例(4.3%)は体外受精で生まれており、今後因果関係に注意する必要がある。

Aicardi症候群の三主徴（脳梁欠損、網脈絡膜異常、點頭てんかん）を全て満たす症例は、不明1例を除く22例中20例であり、典型例が多く集まった。Aicardi症候群の頻度は稀だが、病名自体は小児神経専門医にはよく知られており、診断基準の混乱は少ないと考えられる。

機能予後は81%の症例が未発語と臥床レベルの重症心身障害基準大島分類1に該当する症例であり、治療法の開発が望まれる。

#### E. 結論

国内に60例のAicardi症候群の存在が確認された。1施設に1例の報告が多く、診断自体は妥当であったが、機能予後は不良であり、診療指針等共通した治療管理法の確立が望まれる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kato M, Koyama N, Ohta M, Miura K, Hayasaka K. Frameshift mutations of the ARX gene in familial Ohtahara syndrome. *Epilepsia* 51:1679-1684, 2010
2. Shiihara T, Maruyama K, Yamada Y, Nishimura A, Matsumoto N, Kato M, Sakazume S. A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings: pachygyria, subcortical-band heterotopia, and periventricular heterotopia. *Brain Dev* 32:502-505, 2010
3. 加藤光広. 脳形成障害・てんかんのトピック—年齢依存性てんかん性脳症と介在ニューロン病—. *脳と発達* 42:333-338, 2010
4. 加藤光広：大脳皮質形成異常 大場洋編 小児神経の画像診断 脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで 学研メディカル秀潤社 232-249, 2010

##### 2. 学会発表

1. Mitsuhiro Kato, Tomomi Honma, Kiyoshi Hayasaka: Autosomal dominant form of periventricular nodular heterotopia. 11th International Child Neurology Congress Meeting, Grand Hyatt Hotel Cairo, Egypt, May 2-7, 2010
2. 加藤光広：画像でわかる脳形成障害の分類と原因. 第29回日本画像医学会 教育講演：東京 2010年2月26日
3. 加藤光広：大脳皮質形成障害の新しい視点

—ARX と介在ニューロン病. 第 41 回慶応ニ  
ューロサイエンス研究会 招待講演：東京  
2010 年 11 月 6 日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

分担研究報告書

Aicardi 症候群の遺伝的要因の実態

分担研究課題：Aicardi 症候群の染色体微細構造異常に関する研究

分担研究者 松本直通 横浜市立大学医学研究科遺伝学

研究要旨：Aicardi症候群は脳梁無形成・点頭てんかん・脈絡網膜裂孔を三主徴とし、重症の精神運動発達遅滞を起こす先天性奇形症候群である。本症候群の大部分が女兒であることから、責任遺伝子がX染色体上に存在すると考えられている。今回、Aicardi症候群におけるX染色体上の微細染色体異常を検索するため、X染色体を網羅的にかつ理想的な高解像度で独自にデザインしたX tiling arrayを開発した。これを用いることで遺伝子の1エクソンの欠失等の検出も可能となる。de novoの染色体微細構造異常・遺伝子異常を検出し、責任遺伝子を単離に繋げていく予定である。

A. 研究目的

Aicardi 症候群における、病的染色体微細コピー数異常を検出し、疾患責任遺伝子同定を行うことを目的としている。背景として、単一遺伝子疾患において、de novo の染色体微細構造異常（コピー数異常を含む）が、その疾患責任遺伝子同定の契機となりうる。これまでに自身の手によって de novo の染色体転座から Sotos 症候群の責任遺伝子である *NSD1* を (Kurotaki et al, Nat Genet 2003)、de novo の染色体微細欠失により大田原症候群の責任遺伝子である *STXBPI* を (Saito et al 2008, Nat Genet)、West 症候群の責任遺伝子 *SPTAN1* (Saito et al 2010, Am J Hum Genet)を同定した実績を有す。

一方、世界中で Aicardi 症候群の研究が進められており、過去に二つのグループで本疾患におけるコピー数異常解析が報告されている。第一報は仏グループのものであり、本症候群患者 18 症例を対象に、X tiling array (理論上の解像度;82kb)を用いて解析を行ったが病的コピー数異常を認めていない (Yilmaz et al, 2007 Eur J Med Genet)。また、米国グループは全染色体を網羅する Agilent 社の 244K DNA 60-mer array を使用し 38 症例を解析したが、疾患に関与するコピー数異常は検出されなかった (Wang et al. 2009 Am J Med Genet.)。

我々も同様に、全ゲノムを対象にした Affymetrix GeneChip® Human Mapping 250K Nsp Array (全ゲノムに 25 万のオリゴ DNA 搭載)を用いて、24 症

例を対象に微細構造異常解析を行ったが、疾患発症に関連するコピー数異常は観察されなかった (未発表)。この結果を受け、本年度は Aicardi 症候群患者における微細染色体構造異常の有無を検討するため X 染色体に特化した超高密度の X タイリングアレイを開発しこれを Aicardi 症候群解析の重要な解析系と位置づけて症例解析を進めることにした。このアレイはエクソン領域を高密度に遺伝子間のいわゆるバックボーン領域を相対的に低密度にして現実的に遺伝子の部分的な構造異常を効率よく検出できる画期的な系である。

B. 研究方法

解析対象は、研究協力への承諾を頂けた日本全国の小児科医、小児神経科医から本症と診断された 32 症例（女兒 29 症例、男児 3 症例）である。NimbleGen 社製のカスタムアレイを利用し、X 染色体上のエクソン領域を網羅する超高密度タイリングアレイ（プローブ数：72 万/1 アレイ、プローブ長：55mer、プローブ間隔：遺伝子領域 55 bp 毎、遺伝子間バックボーン領域 600 bp 毎）をデザインし、アレイを作成した。解析は、Genomics Workbench (Roche)にて行う。同定された微細欠失・重複領域は定量 PCR や FISH 解析等で詳細に範囲を決定し、責任候補遺伝子リストを作製し、遺伝子変異探索を行う。

C. 研究結果

本症候群32症例のうち、5症例のアレイ解析が終了し開発した高密度Xタイリングアレイのパフォーマンスが良好なことを確認した。順次、他の症例の解析を進めていく予定である。並行して、アレイ解析でコピー数異常と判定された部位に関して、FISHないし定量PCR等で検証を進めていく予定である。解析を行った5例では明らかな病的意義を有したコピー数異常は同定されていない。

#### D. 考察

今までの報告で1組の兄弟例を除き、全て孤発症例であることから、*de novo*のゲノム異常が原因である可能性が極めて高いと考えている。我々の集積した症例でもほとんどが女兒症例であり、X染色体優性遺伝（男児では致死性）形式をとる可能性が高い。

一方、今までX染色体上に特化し、高密度で微細染色体コピー数異常を検証した報告はフランスのグループが18症例に対して検証した1報（Yilmaz et al, 2007 Eur J Med Genet）のみである。我々は、既に32症例を集積済みであり、さらに大きいスケールでの検証が可能である。申請者の所属する遺伝学教室では、アレイ解析は常時活発に稼働しアレイ解析を用いた疾患責任遺伝子単離の経験値も十分であるため、端緒となるゲノム異常を1例でも検出できたら、責任遺伝子を一気に解明できると考えている。ゲノムコピー数異常は次世代シーケンサーで検出していくことは効率的でないため、本分担研究で網羅的なX染色体コピー数異常（欠失、重複）のスクリーニングの位置づけは重要である。

#### E. 結論

独自にデザインした超高密度Xタイリングアレイを開発した。これを用い集積しているAicardi症例でのコピー数異常解析を進め、遺伝子単離に繋げていく予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Shiihara T, Maruyama K-i, Yamada Y, Nishimura A, Matsumoto N, Kato M, Sakazume S. A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings of pachygyria, subcortical band heterotopia and periventricular heterotopias. *Brain Dev* 32(6), 502-505, 2010.

Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, Mizuguchi T, Osaka H, Miyata R, Furukawa T, Haginoya K, Hoshino H, Goto T, Hachiya Y, Yamagata T, Saitoh S, Nagai T, Nishiyama K, Nishimura A, Miyake N, Komada M, Hayashi K, Hirai S, Ogata K, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Dominant negative mutations in  $\alpha$ -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 86(6):881-889, 2010.

Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Kondo N, Wada T, Hoshino H, Kubota M, Arai H, Tagawa T, Kimura S, Sudo A, Miyama S, Takami Y, Watanabe T, Nishimura A, Nishiyama K, Miyake N, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N. *STXBPI* mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 51(12): 2397-2405, 2010

Sakai H<sup>#</sup>, Yoshida K<sup>#</sup> (<sup>#</sup>denotes equal contribution), Shimizu Y, Morita H, Ikeda S-i, Matsumoto N. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 93 patients with spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) from Nagano, Japan. *Neurogenet* 11(4): 409-415, 2010

Osaka H, Yamamoto R, Hamanoue H, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease. *Ann Neurol* 68(2): 250-254, 2010

Nishimura A, Hiraki Y, Shimoda H, Tadaki H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. *De novo* deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. *Am J Med Genet* 152A:1322-1325, 2010

Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Michiko, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi M,

- Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human *YWHAG* in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 48(4): 233-243, 2010.
- Doi H, Koyano S, Miyatake S, Matsumoto N, Kameda T, Tomita A, Miyaji Y, Suzuki Y, Sawaishi Y, Kuroiwa Y. Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: Clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci* 290 (1-2): 172-176, 2010.
- 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, Saitsu H, Tsurusaki T, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss of decorin dermatan sulfate impairing collagen bundle formation in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mut* 31(8): 966-974, 2010
- Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyamab 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* 152A (6): 1333-1346, 2010.
- Kimura S, Saitsu H, Blanka A, Schaumann BA, Shiota K, Matsumoto N, and Ishibashi M. Rudimentary Claws and Pigmented Nail-like Structures on the Distal Tips of the Digits of *Wnt7a* Mutant Mice: *Wnt7a* Suppresses Nail-like Structure Development in Mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(6):487-496, 2010
- Kanazawa K, Kumada S, Mitsuhiro K, Saitsu H, Kurihara E, Matsumoto N. Choreo-ballistic movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1 gene. *Mov Disord* 25(13):2265-2267, 2010
- Ng S, Bigham A, Buckingham K, Hannibal M, McMillin M, Gildersleeve H, Beck A, Tabor H, Cooper G, Mefford H, Lee C, Turner E, Smith J, Rieder M, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson D, Bamshad M, Shendure J. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 42(9): 790-793, 2010.
- Yamada-Okabe T, Imamura K, Kawaguchi N, Sakai H, Yamashita M, Matsumoto N. Functional characterization of the zebrafish *WHSC1*-related gene, a homologue of human *NSD2*. *Biochem Biophys Res Commun* 402(2): 335-339, 2010.
- Okada I<sup>#</sup>, Hamanoue H<sup>#</sup>, (<sup>#</sup> denotes equal contribution) Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Kiyomi Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K-i, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, \*Matsumoto N, \*Saitsu H. *SMO1* is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 30-41, 2011
- Tohyama J, Kato M, N, Kawasaki S, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous *ZIC1* and *ZIC4* deletion: Report of a new patient. *Am J Med Genet* 155(1): 130-131, 2011
- Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nishimura G, \*Ikegawa S. *CANT1* is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet* 48(1): 32-37, 2011
- Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama N, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of a *STXBPI* mutation in Ohtahara syndrome. *Clin Genet* (in press)
- Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nishimura A, Matsumoto N, Baskin B, Ray PN. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. *Clin Genet* (in press)
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H,

Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, \*Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet* (in press)

## 2. 学会発表

第9回東北出生前医学研究会 (1月30日於仙台)・松本直通「疾患遺伝子研究の新潮流」(特別講演)

An International Workshop on Translational Science: Clinical Use, Efficacy and Translation of Basic Discoveries (Feb 1 at Yokohama) Naomichi Matsumoto “Whole Genome Approach to the Epilepsy-Related Gene” (invited lecture)

第19回群馬遺伝子診療研究会 (2月23日於群馬大学、前橋)・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の最近の話題」(特別講演)

平成21年度厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業研究成果発表会 (3月12日於学術情報センター、東京) 松本直通・年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明

第113回日本小児科学会学術集会 (4月23日於岩手県民情報交流センター、盛岡)・シンポジウム「先天性疾患における最近の進歩：病態解明から遺伝子診断へ」・松本直通「染色体異常からの疾患遺伝子探索」(シンポジスト)

European Human Genetic Conference 2010・Naomichi Matsumoto, Akira Nishimura, Yoko Hiraki. De novo deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. (Poster presentation) (June 12-15, 2010 at Gothenburg, Sweden)

久留米大学 Pediatric Ground Rounds・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の新知見」(招待講演) (久留米大学医学部、7月16日)

BioJapan2010 アカデミックシーズ発表会・松本直通「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 は新しいタイプのエーラス・ダンロス症候群を引き起こす」(パシフィコ横浜、9月30日)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto)

(National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Microarray technologies: Highways to genomic aberrations” (invited lecture)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Isolation of the gene responsible for a new type of Ehlers-Danlos syndrome” (invited lecture)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Haploinsufficiency of *STXBPI* causes Ohtahara syndrome” (invited lecture)

The 4<sup>th</sup> Asian Chromosome Colloquium (Beijing, China, Oct 11-14) Naomichi Matsumoto “Identification of two epilepsy-related genes from a 2.25-Mb deletion in one patient.” (invited lecture)

日本人類遺伝学会第55回大会 (大宮、10月30日) 松本直通「疾患ゲノム解析：遺伝性疾患のエクスーム解析」(次世代シーケンサーを用いたヒト(疾患)ゲノム解析の現状セッション・シンポジスト・座長)

第22回 NIH 金曜会 (National Institute of Health, Bethesda, MD 11月5日) Naomichi Matsumoto 「Identification of two genes responsible for age-dependent epileptic encephalopathy」(invited lecture)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2010-106974・松本直通・Waardenburg 無眼球症候群の検出方法・横浜市立大学・平成22年5月7日

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shiihara T, others, Matsumoto N, Kato M, others.	A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings of pachygyria, subcortical band heterotopia and periventricular heterotopias.	Brain Dev	32(6)	502-505	2010
Saitsu H, others, Miyake N, others, Kato M, others, Matsumoto N	Dominant negative mutations in $\alpha$ -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay.	Am J Hum Genet	86(6)	881-889	2010
Saitsu H, others, Miyake N, others, Matsumoto N	<i>STXBP1</i> mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern.	Epilepsia	51(12)	2397-2405	2010
Sakai H, others, Matsumoto N	Analysis of an insertion mutation in a cohort of 93 patients with spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) from Nagano, Japan.	Neurogenet	11(4)	409-415	2010
Osaka H, others, Matsumoto N, Inoue K.	Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease.	Ann Neurol	68(2)	250-254	2010
Nishimura A, others, Matsumoto N	<i>De novo</i> deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation.	Am J Med Genet	152A(5)	1322-1325	2010
Komoike Y, others, Miyake N, others, Matsumoto N, others.	Zebrafish gene knockdowns imply roles for human <i>YWHAG</i> in infantile spasms and cardiomegaly.	Genesis	48(4)	233-243	2010