

201024256A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

孔脳症の遺伝的要因の解明

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 才津 浩智
(横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学・准教授)

平成23(2011)年 4月

目 次

I.	総括研究報告	
	孔脳症の遺伝的要因の解明	----- 1
	才津 浩智	
	(資料) 研究全体の流れと進行状況	
II.	分担研究報告	
1.	孔脳症および類縁の病態 (periventricular venous infarction) の 臨床・画像に関する検討	----- 7
	萩野谷 和裕	
2.	血管脆弱性をきたす遺伝子変異による孔脳症の臨床解析	----- 10
	加藤 光広	
3.	遺伝子異常を認めた孔脳症の一例	----- 12
	小坂 仁	
4.	研究成果の刊行に関する一覧表	----- 16
5.	研究成果の刊行物・別刷	----- 20

研究要旨

孔脳症は、大脳半球内に脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる先天異常で、脳性麻痺の重要な原因となっている。胎生期における梗塞や出血といった脳循環障害により発生すると推測されているが、その原因の多くは不明である。これまで、プロコラーゲン 4A1 (COL4A1) 遺伝子の異常が一部の家系例で報告され、脳血管の構造異常の関与が示唆されていたが、大多数の孤発例における遺伝学的検討・報告は皆無であった。本研究班は、孔脳症の遺伝的な原因解明を目指して基礎研究者及び臨床医で構成されている。すでに2例において遺伝子Aの *de novo* 変異を同定しており、遺伝子異常が脳性麻痺を引き起こすという、画期的な研究成果が得られ始めている。

研究分担者：

萩野谷和裕 東北大学小児科 非常勤講師
加藤光広 山形大学小児科 講師
小坂仁 神奈川県立こども医療センター
神経内科 部長

A. 研究目的

孔脳症(porencephaly)は、大脳半球内に脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる先天異常で、片側の側脳室体部に隣接する脳実質に観察されることが多い。脳性麻痺、特に片麻痺の重要な原因である。胎生期における梗塞や出血といった脳循環障害により発生すると推測されているが、その原因の多くは不明である。これまで、プロコラーゲン 4A1 (COL4A1) 遺伝子の異常が一部の家系例で報告されているのみで、孤発例におけるCOL4A1を含む遺伝学的検討の報告は皆無であった。本研究では、COL4A1 遺伝子とその機能的関連遺伝子の変異解析と並行して、全ゲノム解析用高密度オリゴ DNA マイクロアレイを用いて発症に関与する染色体構造異常を網羅的に検索することにより、孔脳症の遺伝的要因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1) 症例の集積とDNAの抽出

宮城県拓桃医療療育センター、山形大学、神奈川県立こども医療センターを中心に症例の集積を行う。更に、小児神経学会の共同研究支援委員会への申請を通して、全国の療育センターと協力して検体を集積する。

2) COL4A1 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析

孔脳症の家系例で変異の報告のあるCOL4A1 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を High resolution Melt (HRM) 法を用いて行い、孤発例における変異の関与を検討する。

3) 染色体構造異常の検出および候補遺伝子スクリーニング

高密度オリゴ DNA マイクロアレイを用いて、COL4A1 遺伝子異常(及び機能的関連遺伝子の異常)が同定されない症例に対して全ゲノム微細構造異常解析を行い、コピー数異常領域(CNV)を検出する。マイクロア

レイで認められた異常については、蛍光 *in situ* hybridization (FISH) 法や定量 PCR 法を用いて確認した後、御両親の検体を依頼し、その異常が両親由来かどうかを検査する。健常両親で認められない異常を患者が有していた場合 (*de novo* 変異) には、染色体異常が原因となって発症していると考え、異常領域に位置する新規責任候補遺伝子について HRM 法による変異スクリーニングを行う。難治性てんかんの2つの責任遺伝子の単離はこの手法で成功した。

4) 責任遺伝子型と孔脳症の臨床病型の比較検討

責任遺伝子の遺伝子型と孔脳症の臨床所見との詳細な比較検討を行い、特定の遺伝子変異による臨床病型を確立する。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、三省のヒトゲノム解析研究に関する共通指針(2001年・2004年および2005年改訂)を遵守して組織された横浜市立大学医学部倫理委員会において、本研究の申請・昇任を得、承認された研究計画を遵守し研究を遂行している。個人情報保護法に十分留意しながら研究を施行している。

C. 研究結果

1) 症例の集積と DNA の抽出

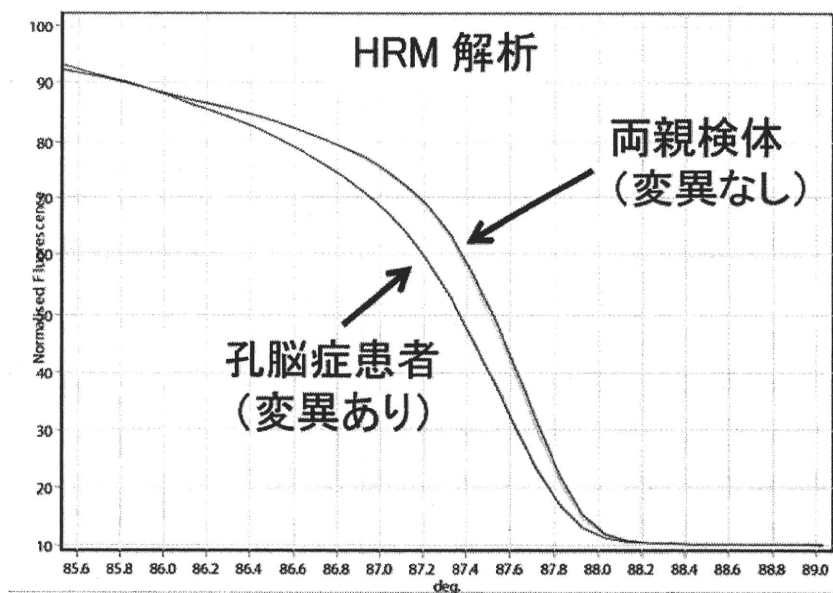
これまでに 27 例の孔脳症検体が集積した。集積した検体は詳細な臨床情報が得られる質の高い貴重な研究リソースである。

2) COL4A1 遺伝子およびその機能的関連

遺伝子の変異解析

COL4A1 遺伝子およびその機能的関連遺伝子について HRM 法により変異解析を行った。現在までに 20 症例を解析し、うち 2 例において遺伝子 A の *de novo* のミスセンス変異を同定しており(図 1)、遺伝子異常が脳性麻痺を引き起こすという、画期的な研究成果が得られ始めている。これら 2 つの変異は正常検体 400 例で認められない変異であり、遺伝子 A の変異が、弧発例の孔脳症の原因になっていることは明白である。

(図 1) 遺伝子 A の *de novo* 変異の HRM 解析

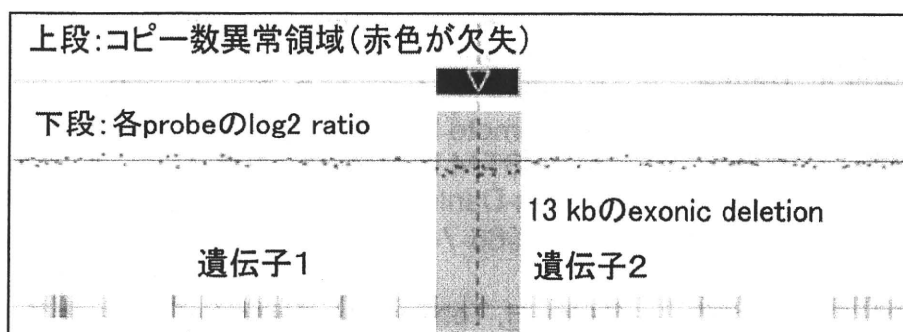


3) 染色体構造異常の検出および候補遺伝子スクリーニング

高密度オリゴ DNA マイクロアレイを用いて、遺伝子変異が同定されない症例に対して全ゲノム微細構造異常解析を開始した。既に 16 症例でマイクロアレイ解析および定量 PCR による検証が終了しており、遺伝子を含む新規 CNV を計 11 ヶ所検出している。遺伝子のエキソンを含む欠失も複数含まれており、現在、両親検体を依頼して、得られ

た新規 CNV が *de novo* の変化かどうかの確認を急いでいる。

(図 2) Affymetrix Cytogenetics 2.7M Array による染色体コピー数異常の検出。各プローブの \log_2 ratio から染色体のコピー数が推定される。赤色でハイライトした領域が欠失領域を示す。本症例では 13kb という極めて微細な遺伝子内 1 コピー欠失が検出され、定量 PCR 法により欠失を確認した。



4) 責任遺伝子型と孔脳症の臨床病型の比較検討

現在までに同定した遺伝子 A 変異症例は 2 例であり、遺伝子変異による臨床病型を確立するためには、更なる変異症例の蓄積が必要である。しかしながら、2 例で共通の画像所見も認められており、臨床病型が確立できる可能性は高い。

D. 考察

本研究班では、既に 2 例において遺伝子 A の *de novo* 変異を同定しており、遺伝子異常が脳性麻痺を引き起こすという、画期的な研究成果が得られ始めている。本研究により、弧発例の孔脳症に遺伝子異常が関与していることは明らかであり、今後解析を続けることで変異症例が蓄積し、特定の遺伝子変異による臨床病型を確立できる可能性が高いと考えられる。孔脳症の遺伝子診断の分子遺伝学的基盤が整備されることは、診断および治療・管理方針

の決定において大きく寄与することが期待できる。

マイクロアレイ技術の進歩は目覚ましく、今回我々が使用した高密度オリゴ DNA アレイ (Affymetrix Cytogenetics 2.7M Array) は、わずか 13kb の欠失を検出することができた (図 2)。これら高密度アレイを使うことにより、新規 CNV に位置する新たな原因遺伝子の同定につながることを期待できる。研究代表者・才津

は、弧発疾患における染色体構造異常を手がかりとした遺伝子単離に実績を有している (Nat Genet, 2008; Am J Hum Genet, 2010)。

本研究班は、本年 7 月 21 日にスタートしたにも関わらず短時間で高い実績を示せていると考える。これは小児神経の専門家と遺伝医学の専門家の強力なチーム構成によるものと考えている。また、12 月中に、小児神経学会の共同研究支援委員会へ共同研究の申請を行う予定である。これにより、全国の療育センターと協力して検体を集める体制が整備され、解析検体数も飛躍的に増加することが期待できる。

孔脳症は、脳性麻痺、特に片麻痺の原因となっており、生活面での長期にわたる支障をきたす疾患である。孔脳症の遺伝子診断や遺伝カウンセリングといった医療現場および厚生労働行政への貢献は、本研究により十分に実現可能と思われる。今後も努力を継続していきたい。

E. 結論

初年度で、弧発例の孔脳症における遺伝子異常の関与が明らかになった。さらに孔脳症

患者に合併する染色体コピー数異常も数か所検出できおり、新たな責任遺伝子の単離が期待できる。本研究班は極めて強力な体制で効率的に進められており、継続することでさらなる成果が見出される可能性は高いと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Okada I, Hamanoue H, 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, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitsu H. *SMOC1* is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet*, 7; 88(1):30-41, 2011

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*. 2010 Dec 9.

Saitsu H, Kato M, Matsumoto M. Chapter 71 「Haploinsufficiency of *STXBP1* and Ohtahara syndrome」 in Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, in press

Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama K, 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. *Clinical Genetics*, 2010 Oct 7.

Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii K, Higuchi 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, Wada T, Osaka H, Kondo N, Hayasaka K, Matsumoto N. *STXBP1* mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia*, 51(12):2397-2405, 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 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

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 α -II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 11;86(6):881-91. 2010

Osaka H, Yamamoto R, Hamanoue H, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted *SOX10* -to-*GJC2* transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease. *Ann Neurol* 68(2):250-4, 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* 15;25(13):2265-7. 2010

Kimura S*, Saitsu H* (Co-first Author), Schaumann A, Shiota K, Matsumoto N,

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):487-96, 2010

Nishimura A, Hiraki Y, Shimoda H, Nishimura G, 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 A*. 152A(5):1322-5, 2010

Komoiike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi T, 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):233-43, 2010

Zhao L, Saitsu H, Sun X, Shiota K, Ishibashi M. Sonic hedgehog is involved in formation of the ventral optic cup by limiting *Bmp4* expression to the dorsal domain. *Mech Dev* 127(1-2):62-72, 2010

学会発表

才津 浩智:「先天異常疾患のゲノム遺伝子解析」第37回日本マス・スクリーニング学会(8月28日、ワークピア横浜)(シンポジウム)

才津 浩智:「新規 CNV 探索によるてんかん原因遺伝子の同定」第18回精神行動遺伝医学会(9月18日、東北大学)(シンポジウム)

才津浩智他:「Dominant negative mutations in *α-II spectrin* cause early onset West syndrome with severe hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay」日本人類遺伝学会第55回大会(10月28日、大宮ソニックシティ)(一般口演)

才津浩智:「年齢依存性てんかん性脳症の分子遺伝学的研究」。日本人類遺伝学会

第55回大会(10月29日 大宮ソニックシティ)(奨励賞受賞講演)

Saitsu H et al.: Dominant negative mutations in α -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. 60th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, Washington, Nov 5, USA (oral presentation)

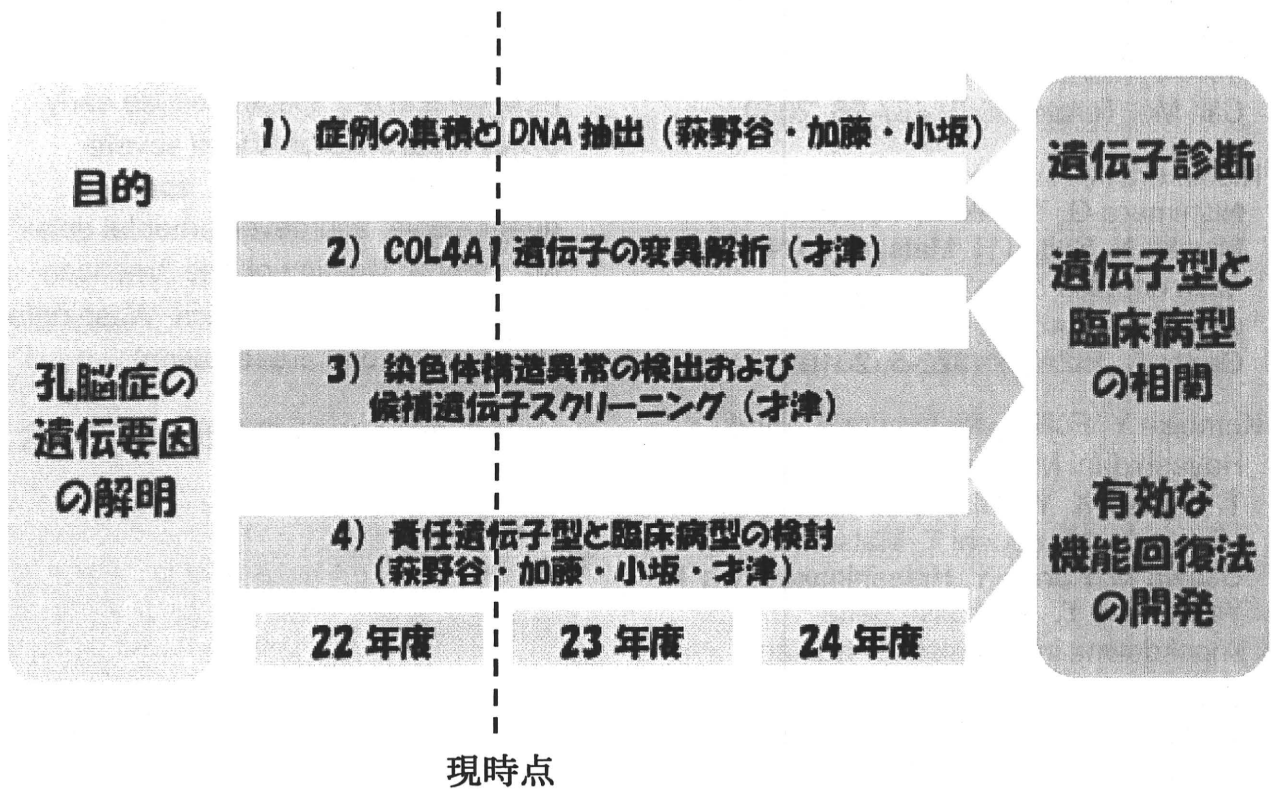
H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1) 特許取得
無し

2) 実用新案登録
無し

3) その他
無し

研究全体の流れと進行状況



孔脳症の遺伝的要因の解明

分担研究課題：孔脳症および類縁の病態（periventricular venous infarction）の臨床・画像に関する検討

分担研究者 萩野谷和裕 宮城県拓桃医療療育センター

研究要旨：

2007年4月から2011年1月に当センターを受診した先天性片麻痺患者は38人で、そのMRI診断は、形成異常8、中大脳動脈領域の硬塞4、視床・基底核硬塞2、孔脳症・periventricular venous infarction 23、正常1と、孔脳症・periventricular venous infarction が全体の60%・脳硬塞症例の79%と大きな割合を占めることがわかった。これは近年の海外の報告に比して大きく異なる傾向である。その原因がどこにあるのか検討することが大切である。

A. 研究目的

孔脳症（porencephaly）は、脳実質の限局性の壊死によりcavityを形成し、側脳室またはクモ膜下腔と交通する先天異常で、特に大脳半球の脳回形成以後（胎児期末期から生後）に起因するものを、破壊性孔脳症としている。破壊性孔脳症は片側の側脳室体部に隣接する脳実質に観察されることが多く、脳性麻痺、特に片麻痺の重要な原因である。片側の孔脳症は一般に早期産児の片麻痺に伴って見られ、脳室上衣下層内の出血により近傍の静脈が閉塞し静脈性出血硬塞（periventricular hemorrhagic venous infarction）をきたしたものと考えられている。しかしその根本原因は不明である。実際には同様のMRI所見を呈しながら、必ずしも片麻痺とは限らないことがあり臨床症状は多様である可能性がある。さらに満期産正常分娩児の先天性片麻痺においてみられる孔脳症およびperiventricular venous infarctionが早期産児と同様の機序によるのかはさらに検討を要する。以上の点を明らかにするため、当センターでの孔脳症およびperiventricular venous infarctionの症例について臨床的検討を加えた。

B. 研究方法

宮城県拓桃医療療育センターにリハビリ

に通院している脳性麻痺患者で、MRIを施行されている829例中、片側の孔脳症およびperiventricular venous infarctionは36例（4.3%）であった。今回2007年4月から2011年1月に当センターを受診した先天性片麻痺の患者の内訳について検討すると共に、その中の17例（2歳～24歳）の孔脳症およびperiventricular venous infarctionについてその臨床所見・画像所見を検討した。

C. 研究結果

a) 臨床像のまとめ

1) 期間中当センター受診した先天性片麻痺患者は38人で、そのMRI診断は、形成異常8、中大脳動脈領域の硬塞4、視床・基底核硬塞2、孔脳症・periventricular venous infarction 23（全体の60%、硬塞症例の79%）、正常1であった。

2) (i) 17例中、片麻痺12例、両麻痺2例、三肢麻痺が3例だった。(ii) 6例が満期産正常分娩であった。(iii) 2例において胎児期（いずれも32週）に患側脳室の拡大を指摘されていた。(iv) てんかんの発症は6名に見られ、全例局在関連てんかんであったが（1例ESES）、コントロール良好。てんかん性異常は孔脳症にて白質容量減少部

位に一致していた。(v)独歩は全例可能であった。運動機能障害レベルは軽度が多く GMFCS の I ~ II であった。麻痺は下肢優位が 10 例であった。(vi) 1 例において母の兄が満期産片麻痺あり。(vii) 満期産児の場合、乳児期または独歩後に自発運動の少なさ、歩容異常で紹介・受診が多かった。

b) 17 例の画像所見のまとめ

1) 側脳室体部前方、中央部、後方に接する白質欠損。2) 側脳室拡大は皮質下に及ぶものから、側脳室体部中央の軽度拡大もあり。3) 対側の側脳室の軽度拡大も 2 例に見られた。4) 同側視床、大脳脚、橋の萎縮あり。5) 同側内包後脚の T2・FLAIR 高信号 2 例にあり。6) T2☆を施行した 2 例では淡蒼球、内包後脚に点状信号あり。7) FLAIR にて辺縁の高信号は 5 例に見られたが、見られないものが多い。8) 脳梁全体または体部後方の著明な薄化あり。9) 早期産児の 1 例では小脳・脳幹の萎縮あり。10) 両麻痺の 1 例では対側にも軽度の孔脳症の所見があり。

D. 考察

- 1) 既報では term infant の脳梗塞 59 例中 66% が中大脳動脈の硬塞であり、22% が periventricular venous infarction (孔脳症を含む) である (Kriton, et al. 2008)。我々の施設では脳硬塞による先天性片麻痺の約 80% 近くは periventricular venous infarction (孔脳症を含む) であることから、海外との頻度の差があると思われた。genetic background の違いを反映している可能性がある。
- 2) 32 週のエコーにて脳室拡大があること (2 例) から、満期産正常分娩児に見られる孔脳症も胎児期の静脈性出血硬塞によると考えられる。
- 3) 痙直型三肢麻痺を説明しうる病変は従来の MRI 撮像技術では描出は不可能であり、拡散テンソル画像による検討が必要である。
- 4) 家族性の孔脳症では collagen4A1 の変異 (AD) が報告されており、今回のよう

な散発例にても同様の遺伝子変異が認められるかが今後の課題である。超早期産児の 5 ~ 8% は片側性 porencephaly となるような脳内出血 (脳室上衣下出血) がある。家系内に脳内出血の家族歴がある場合は優先的に本遺伝子をチェックすべきであろうが、他の例についても検討することが脳性麻痺の原因解明のため望まれる。

E. 結論

わが国での孔脳症 (または periventricular venous infarction) の片麻痺性脳性麻痺に占める割合は海外の報告よりはるかに大であり、その原因がどこにあるのか検討することが大切である。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kakisaka Y, Iwasaki M, Haginoya K, Kanno A, Tsuchiya S, Nakasato N. Somatotopic distribution of peri-rolandic spikes may predict prognosis in pediatric-onset epilepsy with sensorimotor seizures. Clin Neurophysiol. 2010 (in press)
- Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Uematsu M, Tsuchiya S. A female case of West syndrome with remission of spasms following multiple cerebral hemorrhages. Brain Dev 2010 (in press)
- Uematsu M, Haginoya K, Togashi N, Hino-Fukuyo N, Nakayama T, Kikuchi A, Abe Y, Wakusawa K, Matsumoto Y, Kakisaka Y, Kobayashi T, Hirose M, Yokoyama H, Iinuma K, Iwasaki M, Nakasato N, Kaneta T, Akasaka M, Kamei A, Tsuchiya S. Unique discrepancy between cerebral blood flow and glucose metabolism in hemimegalencephaly. Epilepsy Res. 2010 92(2-3):201-8.
- Sato I, Onuma A, Goto N, Sakai F, Fujiwara I, Uematsu M, Osaka H, Okahashi S, Nonaka I, Tanaka S, Haginoya K. A case with central and peripheral hypomyelination with hypogonadotropic

hypogonadism and hypodontia (4H syndrome) plus cataract. *J Neurol Sci.* 2010 (in press)

Sun G, Haginoya K, Chiba Y, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Tanaka S, Onuma A, Iinuma K, Tsuchiya S. Elevated plasma levels of tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and their overexpression in muscle in human and mouse muscular dystrophy. *J Neurol Sci.* 2010 15;297(1-2):19-28.

Wakusawa K, Haginoya K, Ishitobi M, Hino-Fukuyo N, Togashi N, Sato I, Ohura T, Yokoyama H, Kikuchi M, Iinuma K, Tsuchiya S. The cytokine and chemokine profiles in rhabdomyolysis in a patient with Gaucher disease type II. *Neuropediatrics.* 2010 41(1):39-42.

Nakayama T, Ogiwara I, Ito K, Kaneda M, Mazaki E, Osaka H, Ohtani H, Inoue Y, Fujiwara T, Uematsu M, Haginoya K, Tsuchiya S, Yamakawa K. Deletions of SCN1A 5' genomic region with promoter activity in Dravet syndrome. *Hum Mutat.* 2010 Jul;31(7):820-9.

Takayanagi M, Haginoya K, Umehara N, Kitamura T, Numata Y, Wakusawa K, Hino-Fukuyo N, Mazaki E, Yamakawa K, Ohura T, Ohtake M. Acute encephalopathy with a truncation mutation in the SCN1A gene: a case report. *Epilepsia.* 2010 Sep;51(9):1886-8.

Kakisaka Y, Haginoya K, Uematsu M, Tsuchiya S. Restless legs syndrome: a unique case of relapse after traffic accidents with a long remission. *Sleep Med.* 2010 Jun;11(6):596-7.

Kakisaka Y, Wakusawa K, Haginoya K, Uematsu M, Tsuchiya S. Abdominal migraine associated with ecchymosis of the legs and buttocks: does the symptom imply an unknown mechanism of migraine? *Tohoku J Exp Med.* 2010; 221(1):49-51.

Kakisaka Y, Wakusawa K, Haginoya K, Saito A, Uematsu M, Yokoyama H, Sato T, Tsuchiya S. Efficacy of sumatriptan in two pediatric cases with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: does the mechanism overlap

that of migraine? *J Child Neurol.* 2010 25(2):234-7.

Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H, Tanaka S, Uematsu M, Kaneta T, Takayanagi M, Kon K, Yoshihara Y, Iinuma K, Tsuchiya S. Functional cortical deafferentation from the subcortical structures in a patient with early myoclonic encephalopathy: a functional neuroimaging study. *Epilepsia.* 2010 51(4):699-702.

2. 学会発表

萩野谷和裕他:「片側の孔脳症は痙直型両麻痺、三肢麻痺、片麻痺に伴ってみられる」第52回日本小児神経学会 (5/20-22、福岡)(一般口演)

萩野谷和裕他:「ABPEにおけるECD-SPECTによる脳血流の解析」第44回日本てんかん学会 (10/14-15、岡山)(一般口演)

萩野谷和裕: Duchenne型筋ジストロフィーの副腎皮質ステロイド治療: over view 第27回小児神経筋懇話会(8/21 東京)(招待口演)

萩野谷和裕: てんかん発作の観察と対応について 第2回医療的ケア実践セミナー2010 in Sendai(10/16-17 仙台)(招待口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

孔脳症の遺伝的要因の解明

分担研究課題：血管脆弱性をきたす遺伝子変異による孔脳症の臨床解析

分担研究者 加藤 光広 山形大学医学部小児科学講座

研究要旨：

家族性孔脳症の原因遺伝子として報告された *COL4A1* 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を行い、孔脳症3例中1例に遺伝子Aの *de novo* 変異を同定した。症例は切迫流産の既往がある早期産の低出生体重児で、片側の孔脳症と脳室周囲の石灰化、大脳白質病変を認めた。早期産の脳性麻痺であっても出血性病変を疑う症例では、内因的な血管脆弱性を基盤とする可能性があり、遺伝子解析の適応となる。

A. 研究目的

COL4A1 遺伝子は血管の基底膜に発現するIV型コラーゲン $\alpha 1$ をコードし、2005年にGouldらによって家族性孔脳症の原因遺伝子として同定された。その後も欧米から家族性孔脳症の症例で報告されているほか、遺伝性血管障害、腎症、動脈瘤、筋痙攣(HANAC症候群)の家系でも *COL4A1* 遺伝子の変異が報告されている。本研究では、孤発性孔脳症における *COL4A1* 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の孔脳症における寄与と遺伝子変異による孔脳症の臨床像を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

山形大学医学部附属病院小児科に通院中の孔脳症の症例に対し、遺伝子解析と疫学調査の説明を保護者に行い、書面で同意を得た後に、血液を採取しDNAを抽出後、主任研究者の下で *COL4A1* 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の解析を行った。

遺伝子変異が同定された症例の臨床像を記述し、既報告例と比較した。

C. 研究結果

孔脳症3例から同意が得られ、うち1例で遺伝子Aの *de novo* 変異を同定した。

症例は14歳の男児。両親および兄と姉は健康。妊娠4か月に出血と切迫流産の既往があり、2,3日間の自宅安静を要した。在胎30週前後から腹部緊満感あり、在胎33週、自然分娩で出生。出生時体重2102g、身長43.2cm、頭囲31cm。

Apgar scoreは9点で、仮死は認められなかったが、生後4時間後から酸素飽和度の低下と徐脈が出現し、翌日から無呼吸も認められた。頭部CTで左の孔脳症と側脳室周囲の石灰化を認め、頭部MRIでは半卵円中心にも白質病変が認められた。その後、発達遅滞と仮性球麻痺による摂食障害を認め、療育訓練を開始した。3歳6か月から強直間代発作が1か月に1回出現し、脳波で左優位に多焦点性の突発波を認め、局在関連性てんかんの二次性全般化発作と診断した。バルプロ酸Na開始後、発作は減少したが消失せず、8歳1か月からカルバマゼピンに変更し、9歳9か月以降発作は認められていない。現在は、脳性麻痺（混合型（痙性+アテトーゼ））の四肢麻痺（未確定）と最重度精神遅滞、局在関連性てんかんを併発している。

D. 考察

孔脳症は、脳表の軟膜が脳室に開通した異常間隙を認める状態であり、裂脳症と異なり多小脳回を伴わず、胎生後期以降の破壊性病変が原因と考えられている。本例でも、脳表と脳室は大きく開通し周囲の大脳皮質には多小脳回は認められないが、脳室周囲に石灰化が認められた。*COL4A1* 遺伝子変異の既報告では、孔脳症は少なく脳室拡大を伴う大脳白質病変および出血性病変が多い。本例に認められた脳室周囲の石灰化は胎生期の出血を示唆する所見であり、*COL4A1* およびその機能的関連遺伝子の変異を疑う有力な所見となり得る。

本例は、早期産の低出生体重児であり、胎生期のエピソードもあったことから環境性の出生前要因（外因）による脳性麻痺と考えられていた。今回、遺伝子Aに変異が認められたことで内因と外因との両者の影響が示唆された。たとえ早期産の脳性麻痺であっても、COL4A1およびその機能的関連遺伝子の変異スクリーニングは、原因推定に大きな影響をおよぼすと考えられる。

E. 結論

孔脳症3例中1例にCOL4A1遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を行い、遺伝子Aの*de novo*変異を同定した。早期産の脳性麻痺であっても石灰化を伴い、出血性病変を疑う症例では内因的な血管脆弱性を基盤とする可能性があり、遺伝子解析の適応である。

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. 脳形成異常の遺伝相談. 杉田克生, 林雅晴編 イメージからせまる小児神経疾患50 診断と治療社 p.10, 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

孔脳症の遺伝的要因の解明

分担研究課題：遺伝子異常を認めた孔脳症の一例

分担研究者 小坂仁 神奈川県立こども医療センター神経内科

研究要旨：

孔脳症症例において *COL4A1* 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を行い、そのうちのひとつの遺伝子において *de novo* 変異を同定した。本邦においても、これらの遺伝子異常により、孔脳症および引き続く運動発達障害をきたす例が存在することが明らかになった。

A. 研究目的

孔脳症は、小児の片麻痺の主要な原因であり、脳性麻痺や運動障害、学習障害などの発達障害の原因になる。神経細胞の遊走異常によるものと、出血等の後天的な要因によるものに分かれるが、近年後者の一部には血管壁の構成成分の先天的な異常に基づくものがあることが明らかになってきた。今回、当院神経内科外来にて観察中の孔脳症の一例において、血管壁成分の遺伝子異常を見出したので、臨床経過を報告する。

B. 研究方法

症例；【妊娠出産歴】妊娠経過中特記事項なし。在胎 41 週、頭位自然分娩にて出生、仮死なし。体重 2706g、身長 49.0cm、頭囲 31.0cm。【家族歴】血族婚なし。父(37 歳、健康)、母(35 歳、健康)、父方伯母(熱性痙攣)。

【現病歴】生後 2 か月頃、泣いた時や縦抱きにした際に泣いたりむせたりし、息を苦しそうにして身体をそるような動作が出現(月 1-2 回)。また、身体をピクっとするような動作も数十回/日程度見られていたが、様子を見ていた(健診などで相談はしていた)。4 か月健診では、哺乳良好で体重増加はあったが未定頸を指摘されフォローとなった。息を苦しそうにする動作が 2-3 回/日見られるようになり、また啼泣とも関連しないことより 2010.10/9、近医受診。精査目的に同日当院紹介され入院となった。

【身体所見】身長 66cm(-0.08SD)、体重 7350g(-0.42SD)、頭囲 43.2cm(+0.57SD)。全身状態良

好、皮疹なし、母斑なし、リンパ節腫脹なし、咽頭発赤なし、項部硬直なし、心雑音なし、呼吸音清、喘鳴や上気道狭窄音なし、腹部軟、肝脾腫なし、下腿浮腫なし。神経学的所見:追視、あやし笑い(+)、未定頸。大泉門は膨隆なし(2x2cm)。四肢:筋緊張充進、上肢は伸展・内転位、下肢は伸展・尖足位(睡眠時には下肢は尖足位だが、他の関節の筋緊張は低下する)。明らかな拘縮なし。深部腱反射正常。Babinski 反射両側陽性。Moro 反射あり。上下肢のミオクロニー頻発。

【検査所見】 WBC11600/ μ l (Neutro 18.8, Lym 73.2%), Hb 9.7 g/dl, Plt 52.6X10⁴/ μ l, PT-INR 1.08%, aPTT 32.7 sec, Fib 152 mg/dL, AT-III 110.0%, D-Dimer 1.22 μ g/mL Na 138 mEq/l, K 5.9 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 10.8 mg/dl, IP 6.1 mg/dl, Mg 2.4 mg/dl, T.B. 0.7 mg/dl, AST 78 IU/l, ALT 59 IU/l. LDH 289 IU/l, ALP 767 IU/l, ChE 315, γ -GTP 18 IU/l. CK 232 IU/l, Amy 28 U/l, TP 5.7 g/dl, Alb 4.1 g/dl, BUN 7.1mg/dl, UA 3.7 mg/dl. Cr 0.19 mg/dl, T-Cho 158 mg/dl. glu 97. CRP<0.10, TSH 2.41 μ IU/ml, fT3 4.34 pg/ml, fT4 1.66 ng/dl, NH3 42 μ g/dl.ピルビン酸 1.89 mg/dl, 乳酸 59.6 mg/dl, 抗体価: Mumps IgM (EIA) 0.05, IgG<2, VZV μ g/mL IgM (EIA) 0.31 (-), IgG 4.5 (+), HSV IgM (EIA) 0.43 (-), IgG 4.0 (+), CMV IgM(EIA)0.35(-), IgG<-2.0, トキソプラズマ IgM(EIA)0.1, IgG < 3, HIV(-), TP-Ab(-).PRP(-), BGA(V): pH7.351, pCO₂ 40.5, HCO₃21.9, BE-3.4, 尿検査; pH7.0,

SG1.002, OB(-), prot(-), CMV-DNA 定性(-)

【胸部レントゲン】明らかな異常所見なし。

【SpO2 モニタリング】明らかな SpO2 低下のイベントなし。

【頭部 CT】大脳実質の変形、容量低下がみられ、実質外腔は両側とも拡大している。両側側脳室前角～体部に相当する部位に実質内外が連続しており、裂脳症や孔脳症が考えられる。側脳室に沿った石灰化をみとめる。

【頭部 MRI】両側側脳室も正常な形態として認められず、前角～体部に相当する部位にて実質内外を連続させる裂孔が両側に見られる。裂孔壁沿いには一部白質の露出があるように見えるが、概ね凹凸をもつ皮質で覆われている。両側孔脳症のあるいは裂脳症の所見と考えられる。両側側脳室三角部～後角には SWI で、複数の signal loss がみられ、脳室内出血が考えられる。大脳実質の破壊に伴う出血として矛盾しない。髄鞘化遅延を認める。テント下では小脳、脳幹に構造異常は明らかでなく、髄鞘化も認められる。

【ABR】左:90dB で I-V 波の導出不良。右:90dB で I-V 波の導出良好だが、60dB では I 波のみ【眼科】眼底血管の一部に白しよう化認め、低酸素の影響も疑われる。

【耳鼻科】外耳道閉鎖の可能性あり。

【経過】画像所見より裂脳症もしくは孔脳症と診断。側脳室に沿った石灰化もあり TORCH 症候群の検索も行ったが陰性であった。ご両親に説明を行い同意のもと、末梢血 3ml を採取して、COL4A1 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を行った。

C. 研究結果

COL4A1 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を行い、遺伝子 A の de novo 変異を同定した

D、E 考察および結論

孔脳症の原因診断として、COL4A1 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を行うことは有用であると考えます。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai, Kurosawa K, Yamashita S. Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation, *Brain Dev.* 2010 32: 703-707

2. Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, 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*, 2010; 68: 250-4.

3. Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Higuchi 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, Wada T, Osaka H, Kondo N, Hayasaka K, Matsumoto N. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burstpatter. *Epilepsia*, 51:2397-2405, 2010

4. Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, Errami A, Gibson KM, Salomons GS, Jakobs C, Osaka H. A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33: 85-90.

5. Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi M, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int.* 2010; 52: 547-550

6. Sato I, Onuma A, Goto N, Sakai F, Fujiwara I, Uematsu M, Osaka H, Okahashi S, Nonaka I, Tanaka S, Haginoya K. A case with central and peripheral hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia (4H syndrome) plus cataract. *J Neurol Sci.* 2011; 300:179-181

7. Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, Kurosawa K, Osaka H. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev.* 2010 [Epub]

8. Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Arita K, Nakamura H, Ohyama M, Osaka H, Kambara T, Hirako Y, Shimizu H. Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutat.* 2010; 31: E1687-98.

9. Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, Hoshida T, Osaka H, Nakasu S, Akasaka N, Sugai K, Miyamoto A, Takahashi S, Suzuki M, Ohmori I, Nabatame S, Osawa M. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's Encephalitis. *Brain Dev.* 2010;32:445-53

10. 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 West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet.* 2010;86:881-91.

B. 学会発表

1. 辻 恵、三谷忠宏、渡辺好宏、鮫島希代子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁、急性脳症を呈した重症乳児ミオクロニーてんかんの1例、第65回神奈川てんかん懇話会 2010.1.16 横浜

2. 大脳白質変性を伴う交通性水頭症に末梢神経障害・呼吸不全を合併した乳児例 辻 恵、渡辺好宏、鮫島希代子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁、第15回蔵王セミナー

2010.2.20-21 山形

3. インフルエンザ罹患に伴うせん妄の Delirium Rating Scale による検討

渡辺好宏、藤田利治、和田敬仁、小坂仁、森雅亮、横田俊平 第113回日本小児科学会総会 2010.4.24 盛岡

4. MRS が診断に有用であった Creatine transporter deficiency (CTD) の一例 露崎悠、高木篤史、渡辺好宏、辻 恵、鮫島希代子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、新家敏弘、久原とみ子、相田典子、小坂仁、第52回関東小児神経学会 22.3.20 東京

5. 抗NMDA 受容体脳炎の1例、秋庭真理子、渡辺好宏、辻 恵、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁、山岡正慶、的場香織、第46回神奈川小児神経学会、2010.7.10 横浜

6. 小児期発症 Charcot-Marie-Tooth 病の臨床病理学および遺伝学的検討 山下純正、渡辺好、辻 恵、鮫島希代子、和田敬仁、井合瑞江、小坂仁、阿部暁子、早坂清、第52回日本小児神経学会 5月20日~22日福岡

7. 精神遅滞患者に対するクレアチニン代謝異常のスクリーニング法の開発、和田敬仁、新保裕子、小坂仁、第52回日本小児神経学会 5月20日福岡

8. 大脳白質変性を伴う交通性水頭症に末梢神経障害・呼吸不全を合併した MTHFR 欠損症の一例、辻 恵、渡辺好宏、鮫島希代子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁、第52回日本小児神経学会 5月20日福岡

9. 新型インフルエンザによる急性脳症の臨床的検討、渡辺好宏、安西里恵、露崎悠、辻 恵、鮫島希代子、和田敬仁、井合瑞江、小坂仁、山下純正、第52回日本小児神経学会 5月20日福岡

10. サイクロフォスファミド療法が著効した抗NMDA 受容体抗体脳炎の1例、三谷忠宏、大塚佳満、和田敬仁、辻 恵、渡辺好宏、井合瑞江、山下純正、小坂仁、第53回関東小児神経学会 22.9.11 東京

G. 知的所有権の取得状況

特願 2010-25346 弱酸性陽イオン交換カラム
を用いた生体アミンの検出。

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
Okada I, et al., Saitu H.	<i>SMOCl</i> is essential for ocular and limb development in humans and mice.	Am J Hum Genet	88(1)	30-41	2011
Nishimura A. et al. Saitu H. et al.	Breakpoint determination of X:autosomal balanced translocations in four patients with premature ovarian failure.	J Hum Genet	印刷中	未確定	2011
Saitu H. et al.	Paternal mosaicism of a <i>STXBPI</i> mutation in Ohtahara syndrome.	Clin Genet	印刷中	未確定	2011
Saitu H. et al.	Haploinsufficiency of <i>STXBPI</i> and Ohtahara syndrome	Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies	印刷中	未確定	2011
Saitu H. et al.	<i>STXBPI</i> mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern.	Epilepsia	51(12)	2397-2405	2010
Niyake N. et al., Saitu H. et al.	Loss-of-function mutations of <i>CHST14</i> in a new type of Ehlers-Danlos syndrome.	Hum Mutat	31(8)	966-974	2010
Saitu H. et al.	Dominant negative mutations in α -II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay.	Am J Hum Genet	86(6)	881-891	2010
Osaka H., et al., Saitu H., et al.	Disrupted SOX10-to-GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease	Ann Neurol	68(2)	250-254	2010
Natsuga K. et al., Osaka H., et al.,	Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex.	Hum Mutat	31(10)	E1687-98	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanazawa, et al., Saitsu H. et al.	Choreo-ballistic movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1 gene.	Mov Disord	25(13)	2265-2267	2010
Kimura S, Saitsu H., et al.	Rudimentary claws and pigmented nail-like structures on the distal tips of the digits of <i>Wnt7a</i> mutant mice: <i>Wnt7A</i> suppresses nail-like structure development in mice.	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol	88(6)	487-496	2010
Nishimura A et al. Saitsu H, Matumoto N.	<i>De novo</i> deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation.	Am J Med Genet	125A(5)	1322-1325	2010
Komoike Y. et al. Saitsu H. et al.	Zebrafish gene knock-downs imply roles for human YWHAG in infantile spasms and cardiomegaly.	Genesis	48(4)	233-243	2010
Zhao L., Saitsu H. et al	Sonic hedgehog is involved in formation of the ventral optic cup by limiting Bmp4 expression to the dorsal domain.	Mech Dev	127(1-2)	62-72	2010
Kakisaka Y., et al., Haginoya K., et al	Somatotopic distribution of peri-rolandic spikes may predict prognosis in pediatric-onset epilepsy with sensorimotor seizures.	Mech Dev	127(1-2)	62-72	2010
Hino-Fukuyo N, Haginoya K. et al.	A female case of West syndrome with remission of spasms following multiple cerebral hemorrhages.	Brain Dev	印刷中	未確定	2011
Uematsu M, Haginoya K. et al.	Unique discrepancy between cerebral blood flow and glucose metabolism in hemimegalencephaly.	Epilepsy Res	92(2-3)	201-208	2010
Sato I., et al., Osaka H. et al., Haginoya K.	A case with central and peripheral hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia (4H syndrome) plus cataract.	J Neurol Sci	300(12)	179-181	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sun G, Haginoya K. et al.,	Elevated plasma levels of tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and their overexpression in muscle in human and mouse muscular dystrophy.	J Neurol Sci	297(1-2)	19-28	2010
Wakusaka K, Haginoya K. et al.	Unique discrepancy between cerebral blood flow and glucose metabolism in hemimegalencephaly.	Neuro-pediatrics	41(1)	29-42	2010
Nakayama I, et al., Haginoya K. et al.	Deletions of SCN1A 5' genomic region with promoter activity in Dravet syndrome.	Hum Mutat	31(7)	820-829	2010
Takayanagi M, Haginoya K. et al.	Acute encephalopathy with a truncation mutation in the SCN1A gene: a case report.	Epilepsia	51(9)	1886-1888	2010
Kakisaka Y., et al., Haginoya K., et al	Abdominal migraine associated with ecchymosis of the legs and buttocks: does the symptom imply an unknown mechanism of migraine?	Tohoku J Exp Med.	221(1)	49-51	2010
Kakisaka Y., et al., Haginoya K., et al	Efficacy of sumatriptan in two pediatric cases with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: does the mechanism overlap that of migraine?	J Child Neurol	25(2)	234-237	2010
Hirose M, Haginoya K. et al.	Functional cortical deafferentation from the subcortical structures in a patient with early myoclonic encephalopathy: a functional neuroimaging study.	Epilepsia	51(4)	699-702	2010
Abe A., et al Kato M. et al.	Compound heterozygous PMP22 deletion mutations causing severe Charcot-Marie-Tooth disease type 1.	J Hum Genet	55(11)	771-773	2010
Shiihara T, et al Kato M.	Peripheral lymphocyte subset and serum cytokine profiles of patients with West syndrome.	Brain Dev	32	695-702	2010