

The study of diagnosis and treatment for Fragile X syndrome and its related disorders in Japan

Eiji Nanba

Division of Functional Genomics, Research Center for Bioscience and Technology

We have been established a Japanese research group for fragile X syndrome (FXS) and its related disorders (FXTAS and POI) from 2010 supported by “research on measures for intractable diseases” of the ministry of Health Labour and Welfare in Japan. We collected the patient information from more than 1,700 special doctors of child neurology and psychiatry, and the 309 public health center. We analyzed the FMR1 CGG expansion from more than 200 patients with mental retardation and found 4 full mutations and 3 premutations. Finally, 42 and 5 patients with FXS and FXTAS were diagnosed respectively. We do not detected the expansion in 111 patients with Parkinson disease. One hundred twenty-eight consecutive Japanese patients with sporadic, nonsyndromic POI and 98 controls with normal menstruation were analyzed. Six alleles in the intermediate range and two in the premutation range were found in five and two patients with POI, respectively, but none were identified in normal controls. The prevalence of FMR1 premutation among Japanese POI patients was 1.56% (2 of 128). The prevalence of having >36 CGG repeats in the FMR1 gene was significantly higher in patients with POI than in controls, and age at the onset of amenorrhea was significantly lower in patients with >38 repeats. We also tried to construct the CGG expansion model using the mouse A9 by human chromosome technology. We only made the several cell lines now. The cells will be useful for elucidate the expansion mechanism in Fragile X syndrome. We want to discuss the frequency, approach to the patients with FXS. We should found more patients with FXS for the therapeutic trial in Japan

日本人における脆弱 X 症候群と関連疾患の診断と治療の方向に

ついて

難波 栄二

鳥取大学生命機能研究支援センター 教授

平成 21 年度～23 年度において、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）において、脆弱 X 症候群とその関連疾患の研究を行った。今回のシンポジウムでは、その結果を中心にこれらの疾患に対する日本での治療の方向について検討する。関連学会（小児神経学会、日本児童青年精神医学会、日本小児精神神経学会）の合計 1,700 人以上の医師に対してアンケート調査を行った。また、全国の保健所にもアンケート調査を行った。また、200 人以上の知的障害児などの遺伝子検査を行った。しかし、把握できた脆弱 X 症候群は 42 人であった。日本では、5000 人程度の患者が予測されており、今後より多くの患者をどう探してゆくかが大きな問題となっている。脆弱 X 症候群関連振戦/失調症候群（FXTAS）の患者は 5 人診断することができた。日本人パーキンソン病 111 名を検討したが、FXTAS の患者を見つけることはできなかった。さらに、卵巣早期不全症（POI）について検討した。その結果、CGG 繰り返し数が 36 以上の患者が対象に比して多く、日本人の卵巣早期不全症に FMR1 の CGG 繰り返し配列が関連することが示された。現在、基礎的な研究として CGG 繰り返し配列が代を経るごとに伸長するメカニズムを解析するシステムについても検討している。また、予備的検討の段階であるが X 症候群患者の治療などや新たな治療法の可能性についても触れる予定である。

日本においては、さらに脆弱 X 症候群の診断を普及し治療研究を推進することが重要であり、そのためには多くの医療関係者の協力が必要となる。

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総合）研究報告書

研究分担者 有波 忠雄 筑波大学教授

以下の2点について研究を遂行した。

- ① 老年期の脆弱 X 症候群患者の健康問題に関する情報を得るため、25 年追跡した平均 60 歳の 13 人の脆弱 X 症候群患者の健康問題について調査した。知的機能低下の進行や認知症は見られず、成人病も他の知的障害者と比べて頻度は高くなかった。しかし、心リズム障害と失調が複数例において観察され、これらが高齢脆弱 X 症候群において注意すべき健康問題である可能性が示唆された。
- ② 脆弱 X 症候群のエピゲノム治療戦略の可能性を探るため、MeCP2 と結合してエピゲノムメカニズムに関わる分子である SMARCA2 について解析を進めた。株化された脆弱 X 症候群患者の細胞に *SMARCA2* をノックダウンすると *FMR1* は再発現し、FMRP も非常に弱いながら発現が認められた。メタンフェタミンが脳での *Smarca2* 遺伝子発現の低下をもたらすことを発見し、*Smarca2* ノックアウトマウスでは mGluR5 受容体シグナル伝達の低下を支持するデータが得られた。本研究結果はメタンフェタミンによる脆弱 X 症候群の治療の可能性を支持する基礎データと解釈でき、さらに検討する価値があると考えられた。

A. 研究目的

- ① *FMR1* 遺伝子の premutation では、脆弱 X 関連振戦/運動失調症候群 (FXTAS) や早期閉経など加齢と共にリスクが高まる特有の病態があるが、*FMR1* 遺伝子の full mutation の結果である脆弱 X 症候群では加齢に伴う病態は明確ではない。実際、老年期の脆弱 X 症候群患者の報告は殆ど無く、最近米国より 40 歳以上の脆弱 X 症候群患者の医学的問題に関する報告が 1 報 (Utari et al. J Neurodevel Disord, 2: 70-, 2010) あるのみである。そこで 1984 年に診断された脆弱 X 症候群患者に対して長期経過観察をまとめた。
- ② 脆弱 X 症候群の分子病態は原因遺伝子 *FMR1* の CGG トリプレットリピートの伸長により CGG を含む領域から上流の CpG 島のメチル化によりヒストンのアセチル化などクロマチンの凝集が起こり RNA 転写が妨げられるため FMRP の合成が起こられないことが出発点となる。このエピジェネティック機構に関係する分子として、MeCP2 と SWI/SNF 複合体が知られており、特に SWI/SNF 複合体の中でも、*SMARCA2* 遺伝子がコードする Brm タンパクが遺伝子のメチル化と転写抑制を促進させている可能性に関する報告、すなわち、逆に Brm の発現を低下させると脆弱 X 症候群の患者の細胞において *FMR1* の発現回復が見られたと報告さ

れている。しかし、この報告以降、追試研究で検証は行われておらず、またこの先行研究は *FMR1* の回復を mRNA レベルのみで調べており、発現が回復した *FMR1* が正常にタンパクを合成しているかどうかは示されていない。そこで、本研究では、脆弱 X 症候群の患者由来の培養細胞において、*SMARCA2* の発現を抑制した際の *FMR1* の発現変化を mRNA レベル、タンパクレベルで確認することにより、エピジェネティック機構を利用した脆弱 X 症候群の治療の可能性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

- ① 対象者は 1984 年での脆弱 X 症候群の診断時年齢が 20 歳～51 歳、男性 11 人、女性 2 人で、本研究による長期経過観察時の年齢は 45 歳～76 歳（平均 59.6 歳）である。診断は末梢血リンパ球の染色体検査により脆弱 X 染色体を確認して行った。さらに 7 年後に DNA 診断が可能になった時点で末梢血より抽出した DNA のサザンプロットハイブリダイゼーションにより対象者全員が *FMR1* 遺伝子の full mutation を持っていることを確認した。なお、対象者の中に premutation とのモザイクが強く疑われる症例は含まれていなかった。
- ② 9 種類の脆弱 X 症候群の患者末梢血から樹立した B リンパ芽球株化細胞を用い培

養して、Real-time PCR と Western blotting で SMARCA2 と FMR1 の発現量、タンパク量を測定し、RNAi による SMARCA2 の発現低下とそれによる *FMR1*, *FMRP* の発現の変化を調べた。また、マウスを用い、脳で *Smarca2* の発現を低下させる薬物をスクリーニングした。もし *Smarca2* の発現量を低下させる方法が脆弱 X 症候群の治療法として有用である可能性があるならばその影響をより広く調べる必要がある。*Smarca2* の発現量が低下させた場合の特徴を調べるために、*Smarca2* ノックアウトマウスの解析を行った。脆弱 X 症候群との関係、*Grm5* の発現量を調べた。また、mGluR5 のシグナル伝達に関わる分子のひとつとして *Homer1* の発現量に対する影響を調べた。さらに、*Smarca2* ノックアウトの行動特徴を解析した。

C. 研究結果

① 25 年間の追跡経過中死亡した人はいなかった。診断時は中度から重度の知的レベルであったが、25 年後の IQ テストにおいても特に知的機能に関して低下は見られなかった。最高齢の 76 歳と 70 歳の男性においても認知症を含めて知的レベルの低下は見られなかった。69 歳と 70 歳の男性において一過性の失調症状が見られたが、進行はなかった。てんかんは 5 人 (38%) に既往があったが、抗てんかん薬の中止にもかかわらず、追跡時には臨床的な発作は見られなかった。循環器系では洞不全症候群が 2 例 (13%) に見られているが、僧帽弁逸脱症や動脈輪拡大は見られなかった。1 例において高脂血症の治療をうけている。

② Full mutation の細胞でも、細胞株によっては FMR1 を発現しており、メチル化が外れているものがあつた。その中で FMR1 mRNA が発現していない細胞株を選び、RNAi により SMARCA2 を発現低下させたところ、FMR1 mRNA の発現が見られるようになった。Western blotting で、full mutation の細胞で FMR1 mRNA の発現が見られるようになった細胞で非常に発現量は低いものの FMRP の可能性のあるバンドが見られた。脳で *Smarca2* の発現量に影響を与える薬物をスクリーニングしたところ、メタンフェタミンが有意に発現量を低下させることが分かった。また、*Smarca2* のノックアウトマウ

スでは海馬、中脳で有意に *Grm5* mRNA の発現量が低いことが分かった。さらに、*Homer1bc* の発現量の低下と *Homer1a* の発現量の上昇が見られた。*Smarca2* ノックアウトマウスの行動に関しては特に変化は見られなかったが、N 非競合的 NMDA 受容体阻害薬である MK-801 による prepulse inhibition の障害が有意に悪化した。

D. 考察

① 本研究結果、中高齢の脆弱 X 症候群患者は健康上比較的安定していることが分かった。知的障害の進行は目立たず、認知症も見られていない。失調が 2 例に認められているが進行性ではなく、FMR1 の機能不全が関わっているか否かは不明である。唯一、2 例に見られた心リズム障害は比較的目立つ特徴である。平均 50 歳の患者に関する米国の報告においても、心リズム障害も含んだ心機能の異常が 24%に見られたとあり、神経系の機能異常のみならず、心リズム障害を含む心機能の障害は高齢の脆弱 X 症候群において注意をはらうべき健康問題であると考えられる。

② 脆弱 X 症候群はエピジェネティックなメカニズムによる FMRP が発現しないことによる疾患であり、エピジェネティックな病態を介して脆弱 X 症候群の治療法を探ることは脆弱 X 症候群に対する正面からの治療法と考えられる。本研究はその可能性を示したものである。本研究では *SMARCA2* の発現を低下させることにより FMRP の再発現の可能性を示した。さらに、メタンフェタミンが脳において *SMARCA2* の発現低下をもたらす可能性を示した。*SMARCA2* の発現低下の影響を知るために *Smarca2* ノックアウトの解析を行い、mGluR5 受容体をコードする *Grm5* 遺伝子が発現低下していること、mGluR5 受容体遺伝子のシグナル伝達の機構に関わる *Homer1* の発現が低下していることなどが明らかとなった。これらは、mGluR5 受容体シグナルの減弱を意味している。メタンフェタミンは脆弱 X 症候群の一部の症状に有効であることが報告されている。本研究はまだ非常に予備的なデータしか得られていないが、メタンフェタミンの脆弱 X 症候群に対する治療効果がエピジェネティックなメカニズムに加えて mGluR5 受容体

シグナルを介しての面もあることを示している。一方、また、*SMARCA2* の発現低下によるもし FMRP の再発現が可能となったとしても CGG リピートの伸長をもたらす RNA-toxic-gain-of-function を考慮しなければならない。

E. 結論

① 高齢脆弱 X 症候群患者においては心リズム障害、振戦、失調に注意する必要がある。脆弱 X 症候群の治療選択の一つとしてメタンフェタミンによる脆弱 X 症候群の治療メカニズムとして SMRACA (Brm) を介したエピジェネティックが関与していることが示唆された。

② メタンフェタミンの脆弱 X 症候群に対する治療メカニズムとして SMRACA (Brm) を介したエピジェネティックスが関与していることが示唆された。脆弱 X 症候群の治療選択肢の一つとしてメタンフェタミンやその他の *SMARCA2* の発現低下をもたらす薬剤も考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakayama J, Iwasaki N, Shin K, Sato H, Kamo M, Ohyama M, Noguchi E, Arinami T. A Japanese case of ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia syndrome with an MBTPS2 mutation. *J Hum Genet.* 56:250-252, 2011.
2. Ishiguro H, Onaivi ES, Horiuchi Y,

Imai K, Komaki G, Ishikawa T, Suzuki M, Watanabe Y, Ando T, Higuchi S, Arinami T. Functional polymorphism in the GPR55 gene is associated with anorexia nervosa. *Synapse.* 65:103-118, 2011.

3. Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 159B(1):30-37, 2012.
4. Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Noguchi E, Ozaki N, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J.* in press (2011 Aug 9. doi: 10.1038/tpj.2011.36. Epub ahead of print)

G. 知的所有権の取得状況 (特許取得、実用新案登録、その他)

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

日本人脆弱 X 症候群の実態調査研究

研究分担者 杉江秀夫

自治医科大学小児科学 教授

研究要旨

日本人脆弱 X 症候群の実態調査の取り組みとして、日本小児神経学会共同研究支援委員会の仕組みを利用し小児神経学会員を中心とした協力依頼、および広報を試みた。班長より共同研究支援委員会に申請がされ、委員会の審査を受けた後、実際の調査が行われた。本研究は、調査研究が重要な側面をもつため学会のバックアップは非常に有用と思われた。また本疾患は幼児期に発達の遅れなどで小児科を受診する機会が多いと考えられるが、成人期に未診断の例については恐らく神経内科、精神神経科を受診している可能性がある。従ってオールジャパンとして取り組むには他学会を含んだ連携の構築が今後必要である。また permutation の成人期の症候として、FXTAS、POF が注目されているが、本症候群の実態とともに、調査が必要である。

本症の我が国における頻度が低い原因として、未診断の症例が多いのではないかと考えられる。調査の結果とともに、今後本症を疑い検査を行う連携システムとして、本研究班として鳥取大学遺伝子研究施設が核となってシステム構築が望ましい。

本症の社会適応を支援する意味で、環境調整、教育支援は重要であるが、薬物療法も併用することでより良い適応が果たせる事もある。問題点はそれらの薬物が必ずしも保険適応ではないという点である。脆弱 X 症候群の pharmacotherapy についてその点の配慮、および家族へのインフォームドコンセントは重要であり、合わせて、副作用のチェックも重要である

A. 研究目的

1. 実態調査について脆弱 X 症候群（以下 FXS）は遺伝子レベルでの病因解明が最も進んでいる発達障害である。また約半数に広汎性発達障害の症候が見られることもあり、疾患モデルとして病態の解明に重要である。日本人における頻度は欧米に比較すると少なく、約 10,000 人に 1 人（難波）といわれている。この頻度の少なさの一因として、おそらく未診断の症例が存在しているのではないかとと思われる。本研究の分担として、杉江、大野は「日本小児神経学会での調査および診療フィールドでの検討」を分担している。その目的

として日本小児神経学会共同研究支援委員会の支援について検討した。

2. FXS の社会適応について Pharmacotherapy について一例の経験を通じて検討した。

B. 研究方法

1. 日本小児神経学会には「共同研究支援委員会」が設置されており、分担の杉江秀夫はその委員長であることから、本研究の調査、診断への国内小児神経科医への共同研究コンソーシアムの確立を検討。
2. 8 歳の FXS 患者の問題行動の改善に薬物療法を行い、その結果と FXS への pharmacotherapy についてミニレビュー

一を行った。

C. 研究結果

1. 平成21年11月16日付で主任研究者の難波から本研究調査の申請を小児神経学会として受け付け、2010年2月18日付で受理され、共同研究支援委員会としての支援が開始された。「脳と発達」への定期的な広報、小児神経学会総会での講演、小児神経学会ホームページへの掲載、小児神経学会評議員へのメイリングリストを通じた広報をおこなった。FXTAS および POF については今後神経内科、精神神経科、産科との連携により調査、診断が行われる事が必要であると考えられた。
2. FXS の 8 歳男児。衝動行動、多動、他害、パニックなどの問題行動で社会適応不全の症例について薬物療法を併用し、その結果を分析した。リスペリドンにより社会適応が向上し、ABC-J のスコアも改善した。

D 考察

1. 米国の「National Fragile foundation」の調査では、診断時期は男児で 35.9 か月、女児で 41.6 か月であり、本症の診断には小児科医、小児神経科医の関わりが強いと考えられる。わが国で本症の頻度が欧米に比較すると少ないのは、本症についての知識、診断をどこで行うかなどの情報の乏しさが、本症の診断に結びつかない一つの原因と考えられる。共同研究を推進することで、確実に我が国での本症の診断システムの周知は図られる事が今後期待できる。また POF や FXTAS など premutation に

起こる成人発症の疾患については、今後神経内科医、精神神経科医、産科医への調査が重要で、FXS、FXTAS、POF の 3 症候を網羅して我が国での実態をとらえてゆく必要がある。

2. FXS に対する対応として double syndrome としての併存疾患、つまり、自閉症、AD/HD、Prader-Willi 様の肥満などに対して、従来からの医療面、保健福祉面、教育面での支援が重要である。また薬物療法の併用により児の発達、社会的適応を支援する上である役割を担っていると考えられる。今回リスペリドンにより本児の適応性が向上し、QOL も向上した事は、本来環境調整、医療支援、保健福祉の支援が重要である事は変わらないが、適切な薬剤を併用することでより良い効果が期待できることが確認できた。

E 結論

日本における本症の実態を把握するには、小児から成人期にまたがる本症の特質から、オールジャパンでの取り組みが必要である。また今後の新薬の治験を考えると、本症のデータベースを構築し、将来の治療に備えて準備してゆく事も必要である。

Pharmacotherapy については、今後日本での FXS 治療ガイドラインの作成も望まれる。

F 研究発表

論文発表

論文

1. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J
Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length.

- Brain Dev. 2009 Jun 17. [Epub ahead of print]
2. 杉江陽子、杉江秀夫。「広汎性発達障害の神経生物学的機序と治療」自閉症スペクトラム障害におけるSSRIの臨床効果およびSLC6A4と5-HTR2A遺伝子多型との関係。脳と精神の医学 20(2) :119-132, 2009.
 3. 杉江秀夫.糖原病II型(Pompe病) 診断から治療へ:糖原病II型(Pompe病)の診断へのアプローチ 生化学診断 神経内科 70 : 431-433, 2009
 4. 福田冬季子、杉江秀夫。中毒・代謝疾患 Pompe病の酵素補充療法(Myozyme) Annual Review 神経 pp197-202 , 2009
 5. 門田行史, 山形崇倫, 福田冬季子, 森雅人, 杉江秀夫, 桃井真里子:欠神てんかんに複雑部分発作を合併した1例.小児科臨床 63;2:265-270, 2010
 6. Ogawa A, Ogawa E, Yamamoto S, Fukuda T, Sugie H, Kohno Y: Case of glycogen storage disease type VI (phosphorylase deficiency) complicated by focal nodular hyperplasia.. Pediatr Int. 2010 Jun;52(3) :e150-3.
 7. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J. : Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length. Brain Dev. 2010 May;32(5) :356-61
 8. Fukuda T, Sugie H, Sugie Y :Quantitative metabolome profiling of biopsied muscle in the patients with glycogen storage diseases using capillary electrophoresis mass spectroscopy. Acta Myol XXIX: 183 2010
 9. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M:Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. J Inherit Metab Dis. 2011(in press)Monden Y, Yamagata T, Kuroiwa Y, Takahashi T, Mori M, Fukuda T, Sugie H, Momoi MY: A case of ADEM with atypical MRI findings of a centrally-located long spinal cord lesion. Brain Dev. 2011 (in press)
 11. Oguma M, Morimoto A, Takada A, Kashii Y, Fukuda T, Mori M, Yamagata T, Sugie H, Momoi MY: Another promising treatment option for neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus syndrome by oral high-dose dexamethasone pulse: Lymphocyte markers as disease activity. Brain Dev. 2011 (in press)
 12. 柚木佐与, 福田冬季子, 杉江秀夫, 水田耕一, 河原崎秀雄, 桃井真里子 : 生体肝移植後糖尿病の発症に関与する因子とその予後 日本小児科学会雑誌 115 巻9号 : 1411-1417、2011
 13. 井上元子, 山形崇倫, 門田行史, 英雅世, 森雅人, 福田冬季子, 野崎靖之,

- 長嶋雅子, 水口雅, 杉江秀夫, 桃井眞里子:急性脳症 40 例の臨床的検討 小児科臨床 64 卷 10 号 : 2215-2223
14. 杉江秀夫:腎障害をきたす全身性疾患—最近の進歩:代謝疾患 糖原病 日本内科学会雑誌 100 卷 5 号 : 1213-1219
3. 杉江陽子、大澤純子、福田冬季子、杉江秀夫. 自閉症スペクトラムの臨床表現型とセロトニントランスポーター遺伝子多型の検討. 第 51 回日本小児神経学会総会、米子、2009. 5. 28-30
4. 杉江秀夫、難波栄二. シンポジウム「遺伝性神経・筋疾患—診断と治療の最前線」第 51 回日本小児神経学会総会、米子、2009. 5. 28-30

学会発表

1. 杉江陽子、杉江秀夫ら:自閉症スペクトラム障害における出生時の両親年齢および出生順位の検討. 第 52 回日本小児神経学会総会。福岡 2010. 5 月
2. 森雅人, 松本歩, 福田冬季子, 根本健二, 村井弘通, 武田いづみ, 山形崇倫, 桃井眞里子, 杉江秀夫:14 番環状染色体症候群の 2 例 第 44 回日本てんかん学会 岡山 2010 年 10 月

G 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合分担研究報告書

精神遅滞バイオリソースでの検討、遺伝ガイドライン

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長

本研究では、日本人脆弱 X 症候群患者の集積をめざし、国立精神・神経医療研究センターにて行われている「精神遅滞バイオリソース」事業の DNA リソースを用いて遺伝子検査を行っている。平成 22 年度、23 年度（平成 23 年 11 月 30 日現在まで）で同バイオリソースに新たに 92 症例の追加登録を行った。FMR1 もしくは FMR2 遺伝子の解析施設である鳥取大学には、105 家系（115 検体）を送付した。その結果、新たな Full-mutation の症例は見いだされなかったが、Premutation を持つ家系が 1 家系、中間的な延長をもつ家系が 1 例見いだされた。この中間的な延長をもつ患者は、別な精神遅滞を来す原因遺伝子である JARID1C 上に病的変異を有しており、FMR1 遺伝子のリピート延長がどのような効果をもたらしているか不明である。

A. 研究目的

脆弱 X 症候群（以下本症候群）は、精神遅滞や自閉症などの症状をもち、欧米では 4,000 から 6,000 人に 1 人の頻度と報告されている。原因遺伝子 *FMR1* および *FMR2* が解明され、欧米では遺伝子診断システムが確立し大規模な保因者スクリーニングが行われている。最近、モデルマウスに対し代謝型グルタミン酸受容体拮抗剤が有効との報告がなされ、治療への期待が高まっており、学会レベルではヒト患者への初期段階の治験も報告された。

我が国においては症例の蓄積が極端に少ないために、本研究ではより効率的な遺伝子診断システムを構築し、日本人症例を 50 例以上見だし、その特徴を明らかにするとともに遺伝子診断システムそのものを普及させることを目的としている。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターでは、平成 15 年度から精神・神経疾患研究委託費を充当して、日本人「精神遅滞バイオリソース」を構築するために、患者及びその家族の血液及びリンパ芽球を収集し、同時に臨床情報を登録してきている。その中で、精神遅滞の病因の中で染色体異常に次いで多いとされる本症候群の遺伝子検査を行ってきた。本年度も同様にこのバイオリソースに登録された DNA 試料を *FMR1* 及び *FMR2* の遺伝子検査に供する準備をした。

（倫理面への配慮）

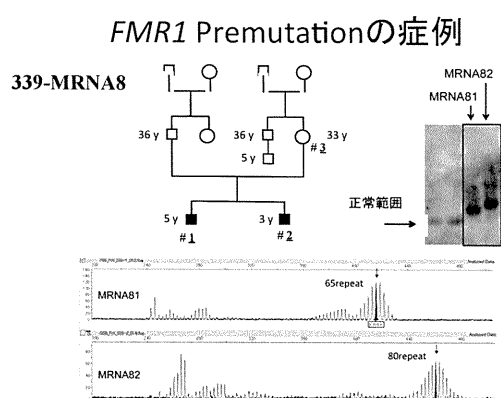
国立精神・神経医療研究センター倫理委員会に申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

平成 22、23 年度は、「精神遅滞バイオリソース」に 92 家系の新たな登録があった。

DNA の解析担当の研究代表者である難波先生に 105 家系(115 検体)を平成 23 年 6 月に送付した。また、12 月にはさらに 20 検体を追加送付した。

FMR1 遺伝子の CGG リピートに関しては、Full mutation (>200) の症例は新たに見いだされなかったが、Premutation (50<, <200) を持つ家系が 1 家系、中間的な延長をもつ家系が 1 例見いだされた。



D. 考察

今年度送付分 105 家系において、1 家系で保因者と考えられるリピートの延長 (65 リピートと 80 リピート) を認め、1 例で中間的な延長 (42 リピート) を認めた。

また中間的な延長を認めた症例においては、我々が独自に解析を行って遺伝子群の中で、JRAID1C 遺伝子内に 7 塩基の欠失を認め、本症例の精神遅滞の主たる原因はこの遺伝子によるものと推察された。一方で、この症例における FMR1 の CGG リピートのわずかな延長の病的意義は不明である。

しかし、同一患者で 2 つ以上の遺伝子変異が同時に存在して可能性は否定できず、網羅的な遺伝子解析の必要性を物語るものとして興味深い。

E. 結論

本年度は DNA 検索を行う準備として新たに 27 家系(11 月末日現在)の登録を行った。また保因者と考えられる家系が 1 家系見いだされた。また、中間的な延長 (42 リピート) を認めた症例は他の病的変異を同時に有しており、その病的意義は不明であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazaki H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J, Japanese Mental Retardation Consortium. Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization. *J Hum Genet* 55:590-599, 2010.

Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazaki H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J, Japanese Mental Retardation Consortium. Concomitant microduplications of *MECP2* and *ATRX* in male patients with severe mental retardation. *J Hum Genet* advance online publication, 1 December 2011; doi:10.1038/jhg.2011.131

2. 学会発表 (国際学会)

Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto Y, Kohsaka S, Uchino S. Mutations in the *SHANK3* gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development. 12th ICHG/ 61st ASHG Meeting, Montreal, Canada, 10-11-15, 2011

Honda S, Hayashi S, Kobayashi J, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J:
Exploration of the genes related to X-linked mental retardation by BAC-based X-tiling array. The 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, 11.2-6, 2010.

(国内学会)

本田尚三、林深、小林淳也、井本逸勢、中川栄二

後藤雄一、稲澤譲治. BAC-based X-tiling array を用いた X 連鎖性精神発達遅滞

(XLMR) の原因遺伝子探索. 第 55 回日本人類遺伝学会. 大宮, 10.29, 2010

神田将和、本田尚三、中川栄二、平田智子、黒澤健司、稲澤譲治、後藤雄一、岡崎康司.
精神発達遅滞 (MR) に関する染色体構造異常の探索. 第 33 回日本分子生物学会年会 / 第 83 回日本生化学会大会合同大会、神戸、12.10 2010

H. 知的所有権の出願・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

日本人の広汎性発達障害における脆弱X症候群

厚生労働科学研究費補助金

(難治疾患克服研究事業)

分担研究報告書 (平成22-23年度総合)

研究分担者 ○佐々木 司 東京大学大学院教育学研究科 健康教育学分野 教授

研究協力者 加藤佳代子 東京大学大学院教育学研究科 健康教育学分野

島田 隆史 東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野

稲井 彩 東京大学大学院医学系研究科 こころの発達医学分野

金生由紀子 東京大学大学院医学系研究科 こころの発達医学分野 准教授

研究要旨

本分担研究の目的は、日本人における広汎性発達障害、特に自閉症、アスペルガー症候群などの自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD) と、脆弱X症候群との関わりを検討することにある。平成22年度は、わが国の児童精神、小児精神の専門医が、PDD当事者の診療を担当した際に脆弱X症候群の各種診断検査をどの程度行っているか、また、地域における小児の健康診断を担う全国の保健所保健師が脆弱X症候群に関する知識をどの程度有するかを、それぞれ質問紙 (郵送) により調査した。その結果、我が国では広汎性発達障害の当事者の診断、治療において、脆弱X症候群の検査、診断が行われることは極めて少ないこと、脆弱X症候群の知識を十分に有する地域保健所保健師の割合の低いことが示された。平成23年度は、日本人におけるASDと脆弱X症候群の原因遺伝子領域であるFMR1遺伝子CCG繰り返しとの関連を男性当事者からのDNAを用いて検討した。その結果、CCG繰り返し領域の長さ (および三塩基繰り返し数) は、調べた日本人男性ASD当事者では79例のDNAでは、全て健常範囲におさまっていた。ACGの挿入で区切られるCCGの繰り返し数は、一部に20前後から30近くに達する例も見られたが、多くは10以下であった。

A. 研究目的

本分担研究の目的は、我が国の広汎性発達障害、特に自閉症、アスペルガー症候群などの自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD) に、脆弱X症候群がどの程度関連しているか、また小児の健診や自閉症スペクトラム障害当事者の診療に関わる我が国の保健・医療関係者が、脆

弱X症候群に対してどの程度の知識と理解を有するかを明らかにし、広汎性発達障害当事者における脆弱X症候群の診断と将来の治療促進のための疫学的基礎知見を示すことにある。

平成22年度は、わが国の児童精神、小児精神の専門医が、PDD当事者の診療を担当した際に脆弱X症候群の各種診断検査を

どの程度行っているか、また、地域の小児健康診断を担う全国の保健所保健師が脆弱X症候群に関する知識をどの程度有するかを、それぞれ質問紙（郵送）により調査した。

H23年度は、ASD当事者における、脆弱X症候群の原因遺伝子領域であるFMR1遺伝子CGG繰り返し領域について、その長さ、および領域内のACG挿入で区切られたCGG反復回数の分布を検討した。

B. 研究方法

平成22年度は、広汎性発達障害（PDD）の診療にあたる頻度の高い児童精神、小児精神の専門医に質問紙調査を行い、PDD患者を担当した際に脆弱X症候群の各種診断検査を行う頻度、またどのような時に検査を行うかについて調べた。同時に、地域における小児の健康診断を担う全国の保健所保健師を対象に質問紙調査を行い、脆弱X症候群に関する知識をどの程度有するかを調べた。

平成23年度は、ASDと診断される日本人当事者で、脆弱X症候群の原因遺伝子であるFMR1遺伝子のCGG繰り返し配列がどのような特徴を示すか、1）特に脆弱X症候群が顕在化しない保因者レベルでの伸展がどの程度みられるか、2）またACGの挿入の欠如（ACGで区切られるCGG繰り返しの回数の伸長）が見られないかを調べた。具体的には男性当事者から得られた抹消血由来のDNAで、CGG繰り返し配列の領域をPCRで増幅、サンガーシーケンスにより配列を調べた。

C. 研究結果

平成22年度：日本児童青年精神医学会および日本小児精神神経学会に所属する医師、各1831名と620名を対象に郵送法により質問紙調査を行い、475人と270人から有効回答が得られた。なお両学会の会員には重複があるが、調査は無記名で行ったため、重複数については把握できていない（以下も同様）。有効回答が得られた医師475人および270人のうち、これまでに脆弱X症候群の検査を行ったことがある、と答えた者はそれぞれ44人（9.5%）と62人（23%）であった。有効回答を行った医師が現在担当している広汎性発達障害当事者は合計で、36,839人および15,645人であったが、このうち脆弱X症候群の検査を行ったことがある当事者は各244例と127例であった。また、過去に担当したPDD当事者で脆弱X症候群の検査を行ったことがあるのは合計で278例と299例（各学会）との回答が得られた。実際に行っている検査の種類では染色体検査が最も多く、475人と270人の医師のうち、それぞれ42人（6.6%）と60人（22.2%）が行ったことがあると回答した。現在および過去に受け持ったPDD当事者で、染色体検査を行ったのは515例と371例であった。これに対して遺伝子検査の実施頻度は極めて低く、両学会の医師475人と270人中、脆弱X症候群の診断のための遺伝子検査をこれまでに実施したことがある医師は5人（1%）と17人（6%）にとどまり、当事者の数では計35例と48～50例であった。

地域の保健所の保健師への調査では、653施設に質問紙を送付し309施設（47%）の391人から回答を得た。質問紙ではまず、1.「脆弱X症候群という疾患名を聞いたこ

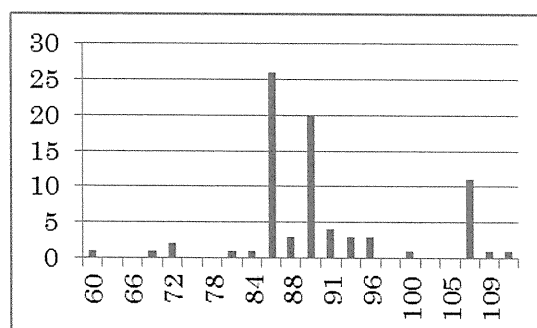
とがあるか」2.「どのような疾患か知っているか」を尋ねたが、「はい(聞いたことがある、知っている)」と回答した保健師はそれぞれ47人(12%)、34人(9%)のみであった。後者で「知っている」と答えた保健師34人のうち、どのような特徴を知っているかについては、遺伝性の疾患であること(32人)、発達の遅れがあること(24人)、知的障害があること(27人)については良く知られていた。しかし「自閉症の症状をしばしば伴うこと」について知っていたのは13人、「特徴的な顔つき」、「睾丸の特徴」、「正常な寿命を全うすること」については、それぞれ15人、5人、4人とどまった。また実際にこれまで脆弱X症候群の当事者と関わったことがあると答えた保健師は391人中6人であったが、これら6人でも「自閉症の症状をしばしば伴う」ことを知っていたのは2人とどまった。

平成23年度：男子ASD当事者79例における、FMR1遺伝子CCG繰り返し領域の長さの分布を、サンガーシークエンスの読み取り結果に従って図1に示す(横軸:bp, 縦軸:人数)。「長さ」には一部、一塩基の挿入などによる3の倍数以外の長さも見られた(88bp, 91bp, 100bp および 109bp)。図1ではそのまま示してある。また、この繰り返し領域内にはCCG繰り返し以外に、ACGの挿入も複数見られたが、この「長さ」は、それも含めたものである。これを三塩基繰り返し数に換算すると、図2の分布となる(88bp, 91bp, 100bp, 109bpは、それぞれ29, 30, 33, 36回繰り返りに含めてある)。

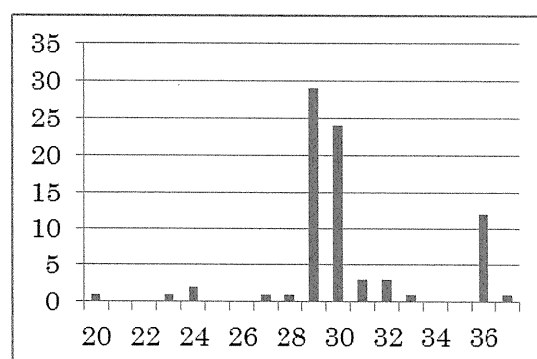
ACGの挿入で区切られたCCGの反復数は、多くの場合10回以下であったが、一部に20回前後から30回近くに達すると見られ

る例が観察された。

(図1) 男性ASD当事者79名でのFMR1遺伝子CCG繰り返し領域の長さの分布(人)



(図2) 男性ASD当事者79名のFMR1遺伝子のCCG繰り返し領域における三塩基繰り返し数の分布(人)



D. 考察

平成22年の調査から、我が国では広汎性発達障害の当事者の診断、治療において、脆弱X症候群の検査、診断が行われることは極めて少ないことが示唆された。また乳幼児の健診を担う地域保健所の保健師で、脆弱X症候群の知識を十分に有する者の割合はきわめて低いことも示唆された。現在、海外では脆弱X症候群の臨床、治療研究が急速に進みつつあるが、これによってもたらされる恩恵を将来、我が国の脆弱X症候群の当事者・家族が十分受けられるようにするためには、医療・保健関係者に対する

啓発活動を進めることが必要不可欠と考えられた。

平成 23 年度の検討では、日本人の ASD 男性当事者からの末梢血 DNA を用いて、脆弱 X 症候群の原因遺伝子領域である FMR1 遺伝子 CCG 繰り返し領域の長さを調べたところ、全てが健常範囲におさまっていた。Full mutation のレベルや carrier レベル (gray zone) での伸長はいずれも観察されなかった。また ACG の挿入で区切られる実際の CCG の繰り返し数は、一部に 20 前後から 30 近くに達する例も見られたが、多くは 10 以下であった。すなわち 79 例と比較的少数であるが、末梢血由来 DNA を調べた結果では、日本人 ASD 男性当事者の FMR1 遺伝子では CCG の異常な伸長傾向は認められなかった。

F. 健康危険情報： 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表： Shimada T Kitamoto A, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T 他 . Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and tourette syndrome in a Japanese population. Research in Autism Spectrum Disorder (in press)

Kawamura Y, Liu X, Shimada T, Otowa T, Kakiuchi C, Akiyama T, Umekage T, Sasaki T, (2011) Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and autistic traits as measured by the Autism-Spectrum Quotient in a non-clinical Japanese population. Asia

Pac Psychiatry 3:128-136.

Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Haruyasu Yamada , Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K. (2010) Association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and amygdalar volume in healthy adults. Biol Psychiatr 68:1066-72.

Munesue T, Yokoyama S, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Hayashi K, Asaka T, Liu H-X, Jin D, Koizumi K, Islam M, Huang J-J, Ma W-J, Kim U-H, Kim S-J, Park K, Kim D-S, Kikuchi M, Ono Y, Nakatani H, Suda S, Miyachi T, Hirai H, Salmina A, Pichugina Y, Soumarokov A, Takei N, Mori N, Tsujii M, Sugiyama T, Yagi K, Yamagishi M, Sasaki T, Yamasue H, Kato N, Hashimoto R, Taniike M, Hayashi Y, Hamada J, Suzuki S, Ooi A, Noda M, Kamiyama Y, Kido M, Lopatina O, Hashii M, Amina S, Malavasi F, Huang EJ, Zhang J, Shimizu N, Yoshikawa T, Matsushima A, Minabe Y, Higashida H. (2010) Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. Neurosci Res 67:181-191.

Liu X, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, Sugiyama T, Nishida H, Hashimoto O, Nakagami R, Tochigi M, Umekage T, Kano Y, Miyagawa T, Kato N, Tokunaga K, Sasaki T (2010) Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum. J

Hum Genet 55:137-41.

Otsuka S, Sakamoto Y, Siomi H, Itakura M,
Yamamoto K, Matsumoto H, Sasaki T, Kato N,
Nanba E (2010) Fragile X carrier screening

and FMR1 allele distribution in the
Japanese population. Brain Dev 32:110-4.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総合）研究報告書

鳥取県の脆弱 X 症候群および関連疾患についての研究

分担研究者：大野耕策 鳥取大学・医学部・教授

【研究要旨】

鳥取県では過去 40 年間で 4 家系 6 例の脆弱 X 症候群男性と 7 例の女性保因者を補足してきた。現在鳥取県に在住の患者は 4 例、保因者は 5 例であり、鳥取県の全人口 10 万人当たり患者は 0.68 人、保因者は 0.85 人と推計された。臨床情報の得られた男性 5 人、保因者 7 名のうち、古典的自閉症はなく、男性お 80%は重度の知的障害例で、保因者の 71%では軽度～境界レベルの知能であった。また、乳児期に過成長を伴うことが知られているが、乳児期に+2SD 以上の過成長をしめしたのは男性患者の 20%で、80%は-1～-2SD の小柄な発育を示した。手指の過伸展を示した例が 1 例あった。次年度これらの所見をもとに脆弱 X 症候群のスクリーニング検査を行ってきたが新規患者を見出すことは出来なかった。

自閉症スペクトラム障害と知的障害を示す疾患の中で結節性硬化症、脆弱 X 症候群、*PTEN* 遺伝子異常は mTOR シグナルが関与し、将来治療が出来る可能性がある互いに関連のある疾患である。結節性硬化症はすでに難治性疾患克服事業「神経皮膚症候群調査研究」の対象疾患であるが、*PTEN* 遺伝子異常の日本人での頻度は明らかでなく、*PTEN* 遺伝子異常を示す患者のスクリーニングを開始した。

研究協力者 戸川雅美・鳥取大学医学部附属病院・助教

白井謙太郎・鳥取大学医学部・助教

A. 研究目的

脆弱 X 症候群、結節性硬化症、*PTEN* 遺伝子異常は、その遺伝子産物の下流に mTOR が存在している。結節性硬化症では mTOR 阻害薬によって、腎腫瘍、脳腫瘍、皮膚腫瘍の退縮が認められるだけでなく、てんかんや自閉的行動にも有効な可能性が指摘されている。

まず第 1 に、鳥取県の脆弱 X 症候群を把握することを課題とする。脆弱 X 症候群は過去 40 年間で 4 家系で男性患者 7 名、女性

保因者 7 名が補足されている。昨年度、男性患者 7 名中 6 名の臨床情報が得られ、X 連鎖性の軽度～重度の知的障害で、過成長、成長障害、大頭～小頭、大きい耳介、手指関節の過伸展を注意して診察する必要があると報告した。今年度、これらの特徴を示す患者の *FMR1* 遺伝子検査を行い、鳥取県で見逃されている可能性のある脆弱 X 症候群を調査研究することを目的とした。

一方、結節性硬化症の頻度は鳥取県米子市で 39 歳以下人口の 7000 人に 1 人の頻度

で見られる優性遺伝性疾患で、鳥取県では十分な患者の補足ができていない。一方 PTEN 遺伝子異常は +2.0SD を示す巨脳症を持つ知的障害や自閉症の 7-10%に見られると報告されているが日本人での頻度は明らかではない。今後、PTEN 遺伝子異常を示す患者のスクリーニングを行う。

次年度以降、脆弱 X 症候群、結節性硬化症、PTEN 遺伝子異常の mTOR 関連シグナル異常の解析を行っていく。

B. 研究方法

初年度は、鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科は地域の知的障害、てんかん、脳性麻痺などの小児神経疾患の専門講座であり、開設以来 40 年目を迎える。当科での患者台帳から脆弱 X 症候群を抜き出し、その臨床症状を検討した。

次年度は、鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科受診者の中で、X 連鎖性の軽度～重度の知的障害で、過成長、成長障害、大頭～小頭、大きい耳介、手指関節の過伸展の見られる児について、患者家族の承諾を得て、鳥取大学生命機能研究支援センターの難波栄二教授のもとに送り、FMR1 遺伝子の検索を行った。

C. 結果

鳥取県の脆弱 X 症候群は 4 家系で、男性患者 7 名、女性保因者 7 名が補足され、男性患者 7 名中 6 名の臨床情報が得られた。

このうち男性患者 4 例と女性保因者 5 名が鳥取県内の在住していることを確認した。鳥取県での有病率を計算すると患者有病率は人口 10 万対 0.68 人、女性保因者の有病

率は人口 10 万対 0.85 人で、この値から推計すると日本人の患者数は 1000 人前後、保因者数も 1000 人前後と推計され、本研究班の患者推計 5000 人と推計されている値と比べて少なく、鳥取県での補足率が少ないことが考えられた。

日本人脆弱 X 症候群と特徴を知る目的で、臨床症状について検討し身体発育では、男性患者 5 名中 +2SD の過成長は 1 例、正常な発育 1 名、-1SD～-2SD の軽度の成長障害が 3 例であった。また男性患者の 2 例に -1SD～-2.5SD の小頭を認め、大頭を示す例はなかった。また巨大耳介を示す者は男性患者 5 例中 3 例で、巨大睾丸を小児期に認めた例はなかった。手指関節の過伸展を 5 例中 1 例に認めた。X 連鎖性の軽度～重度の知的障害で、過成長、成長障害、大頭～小頭、大きい耳介、手指関節の過伸展を注意して診察し、FMR1 遺伝子の検査を行うようにする必要があったと考えた。

今年度、X 連鎖性の軽度～重度の知的障害で、過成長、成長障害、大頭～小頭、大きい耳介、手指関節の過伸展の見られる児 8 例の FMR1 遺伝子解析を行ったが、FMR1 遺伝子異常を示す例はなかった。

D. 考察

昨年度の報告で、鳥取県では人口 10 万人当たり少なくとも 0.68 の患者と 0.85 人の保因者がいると推計し、この値からは男子 7 万人に 1 人となる。日本人の頻度は男性 1 万人に 1 人の頻度で見られるという本班での報告と比較して、鳥取県の頻度は少なく、見逃しがあると考えられたが、新たな患者を発見することは出来なかった。

結節性硬化症、脆弱 X 症候群、PTEN 遺伝

子異常はmTOR シグナルに影響がおよぶ。結節性硬化症ではmTOR 阻害剤によって、腫瘍性病変が改善し、てんかん、自閉症状の改善が見られることが知られている。脆弱 X 症候群の関連疾患として、結節性硬化症と *PTEN* 遺伝子異常はともに知的障害、自閉性障害をきたし、mTOR シグナルが関連する点で共通している。結節性硬化症は難治性疾患克服事業「神経皮膚症候群の調査研究」班の対象疾患で、鳥取県米子市の 39 歳以下人口 7000 人に 1 人の頻度で見られることが明らかになっており、病態研究、モデルマウス（ラット）を用いた治療研究が始まっている。

一方、*PTEN* 遺伝子異常は調べたかぎりでは日本人での報告はない。一方欧米では、自閉性スペクトラム障害の 60 人中 5 人 (Varga EA, et al. Genet Med 11:111-117, 2009)、99 人中 7 人 (McBride KL, et al. Autism Res 3: 137-41, 2010)、知的障害発達障害の 49 人中 6 人、100 人中 8 人の頻度 (Varga EA, et al. Genet Med 11:111-117, 2009 ; McBride KL, et al. Autism Res 3: 137-41, 2010) で見られることが報告され、*PTEN* 遺伝子異常を持つ患者は全て +2.0SD 以上の大頭を示すことが明らかになっている。

今後、脆弱 X 症候群だけでなく、大頭を示す自閉性スペクトラム障害、知的障害、発達障害の中での *PTEN* 遺伝子異常のスクリーニングを行い、日本人集団での *PTEN* 遺伝子異常の頻度を求めて検討していく。

さらに *PTEN* 遺伝子異常における mTOR 関連シグナルの異常を脆弱 X 症候群、結節性硬化症と比較しながら検討していく必要がある。

E. 結論

鳥取県では脆弱 X 症候群の臨床的特徴を再評価し、その評価に従って脆弱 X 症候群の新しい患者を見出す試みを行ったが、新しい患者は見出せなかった。

今後さらに新しい患者のスクリーニングとともに *PTEN* 遺伝子異常を持つ患者の頻度を求め、脆弱 X 症候群および *PTEN* 遺伝子異常の治療法開発に向けた基礎的研究を行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimojima K, Isidor B, Caignec CL, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T. New microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features and delayed myelination. Am J Med Genet 155A:532-6, 2011.
- 2) Ueda M, Sugiura C, Ohno K, Kakita A, Hori A, Ohama E, Vinters HV, Miyata H. Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor 2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development. Neuropathology 36: 589-98, 2011

3)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし