

2) 急性脳症を発症した例についての検討

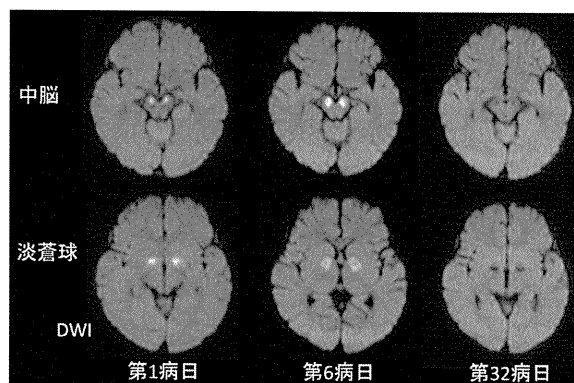
B. 研究方法

平成 23 年度に名古屋大学関連病院で先天性代謝異常症を疑い尿中有機酸分析を行った患者のうち SSADH 欠損症と診断された患者が 1 例確認された。その臨床経過を検討し、今までの国内の症例、海外の報告と比較を行った。

C. 研究結果

新規に診断された患者は 1 歳 5 カ月の女児であった。家族歴には特記すべきことなし。在胎 38 週、体重 2675g で正常分娩で出生し、出生時の頭囲は 32.5cm であった。40℃の発熱があり、翌日に目の焦点が合わず、口をパクパクさせて「パパ、パパ」と叫び続ける状態になり近医から紹介され名古屋大学関連病院を受診した。受診時の身体所見は体温 39.9℃、血圧 124/69mmHg、眼球が右上方に偏位し、口を開閉し「パパ・・・」と叫んでいる状態で視線は合わなかった。また断続的に左上肢の間代けいれんがみられた。血液検査では静脈ガス分析で pH 7.315、BE -16.4 のアシドーシスがみられた。髄液細胞数や髄液蛋白は正常であった。MRI 拡散強調画像で両側の淡蒼球、黒質、脳梁膨大部に高信号が認められた (図 1)。急性脳症としてメチルプレドニゾロンのパルス療法、ガンマグロブリンの投与を行った。けいれん発作がおさまった後は 1 週間ぐらい体幹の動揺、振戦がみられた。熱は 5 日ぐらいで下がり、解熱とともに体幹に発疹が出現した。血液の PCR 検査で HHV-6 ウイルスが確認され、突発性発疹と診断された。MRI における両側対称性の淡蒼球、黒質の病変が特徴的であったため、先天代謝異常症を疑い、尿中有機酸の分析を行った。その

結果、4 ヒドロキシ酪酸の上昇がみられた。有機酸分析の結果から SSADH 欠損症が疑われたため、血中、髄液中の GABA 濃度および ALDH5A1 遺伝子の解析を行った。血中の GABA は 1089 pmol/ml (正常 120-210)、髄液中の GABA は 360 pmol/ml (正常 90-243) といずれも上昇が認められた。また遺伝子解析を行った結果、c. 326_327insA (F109fsX135) の変異が患者と母親にみられ、c. 1604A>G (D535G) の変異が患者と父親に認められた。ALDH5A1 遺伝子の複合ヘテロの変異が確認され、SSADH 欠損症と確定診断された。経過観察中の MRI では拡散強調画像における淡蒼球、黒質の高信号は 1 カ月で消失したが、同部位は嚢胞化した (図 1)。発症後 5 カ月経過し、患者の発達には異常なく明らかな神経症状はみられていない。



D. 考察

今回報告した症例は急性脳症の発症を契機に SSADH 欠損症と診断された。昨年まで検討してきた国内の 5 例は乳児期早期からのてんかん発作や発達遅滞で発症しており、今回の症例は発症の仕方が異なっている。急性脳症を発症した 1 歳 5 カ月までは発達の遅れやてんかん発作など神経学的異常を認めておらず、他の 5 例と比較して軽症型の可能性がある。Gibson

らの多数例の報告では明らかな発達遅滞がみられない患者も含まれており、日本でもこうした乳児期には神経学的異常、発達遅滞を示さない軽症例が潜在している可能性があると考えられた。

SSADH 欠損症における急性脳症の発症はほとんど報告がない。Gibson らの 51 例の検討で 1 例のみが生後 9 カ月に急性脳症を発症したとされているが、その患者における臨床経過の詳細は不明である。今回の症例における急性脳症の発症機序は明らかでないが、先天的な神経伝達物質の異常が脳の過剰興奮やエネルギーバランスの不均衡を引き起こした可能性がある。今回、MRI 拡散強調画像で両側の淡蒼球、黒質の異常が見られたが、今までの海外の報告や国内例で淡蒼球、被殻、視床の病変は慢性期の病変として報告されている。ウイルス感染などを契機に急性脳症を発症した患者において、今回の症例のように両側の淡蒼球に異常が見られた場合には SSADH 欠損症も疑い、尿中有機酸分析を行うことが早期診断につながると考えられる。

E. 結論

SSADH 欠損症は重度な神経症状を呈し予後不良なことが多いが、特異的な臨床症状に乏しい。乳児期早期からの原因不明の発達遅滞、発達障害、てんかんの患者において積極的に尿中有機酸分析を行うことが早期診断につながる。また、まれに感染を契機に急性脳症を発症することもある。急性脳症は重い神経学的後遺症につながることもあり得るため注意が必要である。感染を契機に急性脳症を発症した患者において両側の淡蒼球に異常が見られた場合には

SSADH 欠損症も疑い、尿中有機酸分析を行うことが診断に重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 夏目淳：検体検査の選択と解釈（必携 けいれん、意識障害—その時どうする） 小児内科 43 : 310-313, 2011

2. 学会発表

1) Shintaku H, Segawa M, Kato M, and Japan PND study group: Nation-wide spidemiologic study of pediatric neurologic disease in Japan (the 1st report). International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD) -The 13th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society, Howard Plaza Hotel, Taipei, Taiwan, March 27-29, 2010

2) （発表予定）大萱俊介、梶田光春、竹内智哉、夏目淳、廣瀬 伸一 突発性発疹関連脳症を呈した 4-ヒドロキシ酪酸尿症(SSADH 欠損症)の女児例 第 54 回日本小児神経学会 札幌、2012 年 5 月 18 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究

我国における小児神経伝達物質病の調査と重症心身障害児施設におけるスクリーニング

研究分担者 服部英司

大阪市立大学大学院発達小児医学 非常勤講師・西宮すなご医療福祉センター院長

研究要旨 我国の小児科、神経内科を有する病院ならびに重症心身障害児施設を対象とした小児神経伝達物質病のアンケート調査を施行した。その結果をもとに、重症心身障害児施設において診断不明のまま、脳性麻痺や知的障害とされている患者の中に見過ごされている可能性があると考えて、症状と病歴によるスクリーニング、血漿プテリジン分析によるスクリーニングを試みた。新たな患者の発見には至らなかったが、重症心身障害児・者では血漿バイオプテリンの値が低い傾向にあることが示された。

A. 研究目的

小児神経伝達物質病は、カテコラミン、セロトニンやその代謝の補酵素に関係するバイオプテリンなどの代謝異常により小児期から筋緊張の異常、不随意運動、異常眼球運動、知能障害などを来す疾患の総称である。いずれも稀な疾患であるうえに、診断されずに経過している場合も少なからずあると推定される。今回の研究では、本疾患の我国における実態調査を行い、特徴的な症状や検査所見を明らかにするとともに、重症心身障害児施設において診断されずにいる患者をスクリーニングすることを目的とした。重症心身障害児施設には、重度の運動障害と知的障害を合併する重症児・者が入院しているが、長期入院の患者も多く、診断不明のまま、脳性麻痺や重度知的障害とのみ診断されていることがしばしばみられる。

B. 研究方法

1. 小児神経伝達物質病の全国調査

(1) Tyrosine hydroxylase deficiency

(TH 欠損症)、(2) 常染色体優性 guanosine triphosphate (GTP) cyclohydrolase I deficiency (瀬川病)、(3) Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADC 欠損症)、(4) Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH 欠損症) の4疾患を対象として、日本小児科学会研修指定病院の小児科、主要な病院の神経内科、重症心身障害児施設や病棟を有する病院に疾患の概要の説明文とともに患者数の調査票を送付した(一次調査)。なお、患者数は現在、治療もしくは経過観察中の患者のみを対象とした。患者のいた施設を対象に、病歴や症状の詳細について調査した(二次調査)。分担研究者は、一時調査の近畿地区ならびに全国集計を担当した。

2. 重症心身障害児施設における小児神経伝達物質病のスクリーニング

西宮すなご医療福祉センターに入所中の179人の重症心身障害児・者の中を対象とした。

① 病歴ならびに症状によるスクリーニング

病歴や現在の症状から、ジストニアなどの著明な原因不明の不随意運動、異常眼球運動を呈している明らかな原因疾患の診断されていない患者を抽出した。抽出された4人について、血漿プテリジン分析を行った。測定にあたっては、説明の上、保護者の同意を得た。

② 血漿プテリジン分析によるスクリーニング

179人から、ダウン症候群などの原因疾患の明らかな者、事故などの後天性原因による者などを除外した162人を対象とした。

午前中に採血し、直ちにアスコルビン酸をあらかじめ入れておいたACD入りの採血管に血液1mlを注入し、直ちに遠心分離して血漿を分離して凍結保存した。ネオプテリンならびにビオプテリンの測定は、HPLCを用いて行った。

本研究は、西宮すなご医療福祉センター倫理委員会（第3者委員を含む）の承認を得た。対象者の保護者に文書による説明を行い、文書による同意を得ることのできた患者を対象とした。

C. 研究結果

1. 小児神経伝達物質病の全国調査

1622通のアンケートを送付し、16通は施設の統廃合等による診療中止のため返送された。残り1606通のうち、最終的に994通の回答を得た（有効回答率61.8%）。AADC欠損症とSSADH欠損症は各3人、瀬川病は117人の患者を確認した。TH欠損症は0人であった。

2. 重症心身障害児施設における小児神経伝達物質病のスクリーニング

① 病歴と症状によるスクリーニング

原因不明のジストニアもしくは眼球異常運動を指標にして抽出された患者は以下の4人であった。

症例1：26歳、男性。生後間もなくけいれん発作を発症。難治性に経過した。不随意運動が著明で、筋緊張は亢進している。背這いで移動する。症例2は本患者の兄である。

症例2：34歳、男性。生後2カ月よりけいれん発作が出現。続発性小頭症を呈する。バリズム様の大きな動きを示す不随意運動を呈した。突然の心肺停止をきたし、蘇生したが、現在は人工呼吸管理となっている。

症例3：生後1週目より泣かないことに気付かれた。生後6カ月で定頸しないため、脳性麻痺と診断された。言語理解はある程度可能であるが、発語はない。全身の不随意運動を呈する。

症例4：35歳、男性。生後すぐからけいれんを起こした。West症候群に移行し、その後難治に経過。突発性の眼振を認める。

表1. 4症例の血漿プテリジン測定結果

症例	Neopterin (nM)	Biopterin (nM)	Ne/Bi
1	46.1	11.6	3.98
2	54.8	7.3	7.55
3	23.1	10.2	2.27
4	37.2	6.0	6.24

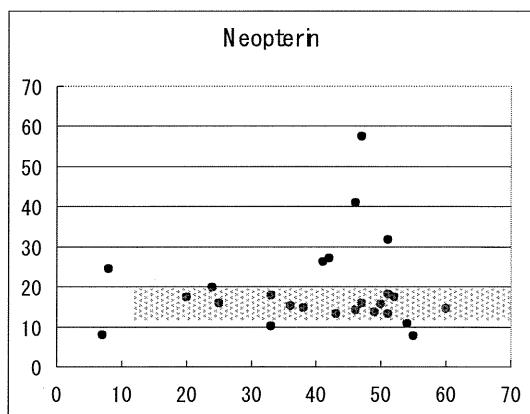
正常値 15.3±4.1 20.4±2.4 0.8±0.3

いずれも血漿ネオプテリンはやや高値でありビオプテリン値はやや低値であり、瀬川病を示唆する結果ではなかった。

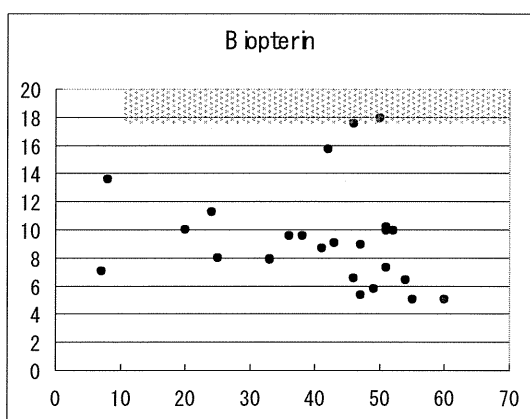
② 血漿プテリジン分析によるスクリーニング

同意を得ることができてプテリジン分析を終了した対象者は25人であった。7歳から60歳の、男10人、女15人であった。血漿ネオプテリン値は、7.68~57.46nM（平均19.2nM）、血漿ビオプテリン値は、5.03~17.91nM（平均9.36nM）であった。

図1：血漿プテリジン値の年齢分布



正常値 2-12year 17.9±10.6nM
成人 15.3±4.1nM



正常値 2-12year 24.6±5.9nM
成人 20.4±2.4nM

血漿中ネオプテリンの値は、ほぼ正常範囲にあったが、一部の患者で異常高値を示した。一方、血漿ビオプテリンの値は、ほとんどの患者で正常に比べて低値を示した。

D. 考察

一次調査のアンケート回収率は60%を超え、我が国の小児神経伝達物質病の実態をほぼ正確に把握できたと考えられた。AADC欠損症やSSADH欠損症の患者が少数確認され、瀬川病の患者が100人余り確認できた。地域による偏りがみられ、瀬川病は発見者の瀬川博士のクリニックのある関東在住者が多く、他地区では見逃されている可能性が示唆された。

瀬川病では、血中プテリジン分析でネオプテリン値はやや低下しているが、ビオプテリン値は正常であり、髄液中ではネオプテリン、ビオプテリン値とも低下しているとされている。セピアプテリン還元酵素欠損症（SR欠損症）では、尿中ビオプテリン値は正常であるが、髄液中ネオプテリン値は正常でビオプテリン値は異常高値を示すとされている。血漿中ビオプテリンの値だけでは、これらの疾患のスクリーニングは理論的には難しい。今回測定した患者の中で、血漿ネオプテリン値がやや低値を示した例は3人あり、これらの症例については、髄液中プテリジン分析による鑑別を進める必要がある。ネオプテリン値の異常高値は、重症心身障害児・者に多い感染の繰り返しや慢性炎症によるものと思われ、1例は癌の合併を伴っていた。一方、血漿ビオプテリンの値は、ほとんどの症例で正常下限以下であった。通常、栄養障害などでは血漿ビオプテリンの値の低下を示すことはないとされているが、重症心身障害児・者特有の病態と関連する可能性がある。

E. 結論

血漿ビオプテリン値を指標とした重症

心身障害児・者を対象としたプテリジン代謝異常症のスクリーニングを行った。疑わしい症例について髄液プテリジン分析を行う必要があると思われた。重症心身障害児・者では血漿中ピオプテリン値が低下しており、特有の病態との関連性を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 服部英司. 新規抗てんかん薬ガバペンチンの臨床 小児科臨床 63(2);223-9, 2010.
- 2) 野村志保、佐久間悟、横井俊明、松岡収、山野恒一、服部英司. ラモトリジンによりミダゾラム持続静注より離脱しえた malignant migrating partial epilepsy の 1 例. 大阪てんかん研究会雑誌 21(1);1-7, 2010
- 3) 服部英司 けいれん重積の治療ガイドライン 小児内科 43(3);400-404, 2001
- 4) 服部英司 RPLS 小児科臨床ピクシス 28 急性脳炎・急性脳症 188-189, 2011.
- 5) 服部英司 障害児者支援のセンター機能—地域に開かれた障害者支援ビジョン—. 村田良輔、下川仁夫編著 いのちを輝かせる生涯福祉の実践 東京書籍 132-133, 2011.

2. 学会発表

- 1) Shintaku H, Segawa M, Kato M, Saitoh S, Hamano S, Kubota M, Tohyama J, Natsume J, Maegaki Y, Matsuishi T, Hattori H, Ide S, Itoh Y, Fujioka H,

Nomura Y. Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter diseases in Japan (1st Report) International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD) 2010.3.26-28 Taipei/Taiwan

- 2) 新宅治夫、瀬川昌也、加藤光広、斉藤伸治、浜野晋一郎、久保田雅也、遠山潤、夏目淳、服部英司、前垣義弘、松石豊次郎、井出秀平、藤岡弘季、野村芳子、伊藤康小児神経伝達物質病 (PND) の全国調査第 52 回日本小児神経学会 2010. 5. 20-22.
- 3) 田川哲三、船戸正久、永井利三郎、川脇寿、服部英司、斉藤利雄大阪府における小児の在宅医療に関するアンケート調査第 52 回日本小児神経学会 2010. 5. 20-22.
- 4) 大谷早苗、服部英司、田中勝治、松下彰宏、蘆野二郎壮年・中年期の重症心身障害者におけるラモトリジンの使用経験第 37 回日本重症心身障害学会 2011. 9. 29-30.
- 5) 大谷早苗、田中勝治、服部英司、田中えみ、松下彰宏、蘆野二郎、村田良輔重症心身障害児・者におけるレベチラセタムの使用経験第 45 回日本てんかん学会 2011. 10. 6-7.

G. 知的所有権の取得状況

なし

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究

瀬川病の化学診断についての研究

研究分担者 藤岡弘季 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 非常勤講師

研究要旨

瀬川病の化学診断として瀬川病の原因酵素である guanosine triphosphate cyclohydrolase I (GTPCH) の代謝産物であるネオプテリンとビオプテリンに着目し、小児期もしくは成人の瀬川病患者もしくは瀬川病が疑われる不随意運動患者に対して髄液と血液を採取し、ネオプテリン・ビオプテリン量を測定した。その結果、瀬川病患者では髄液ネオプテリン・ビオプテリン量の低下とともに血漿ネオプテリン量の低下も認められた。

A. 研究目的

ドーパ反応性ジストニアを来した患者の血漿を用いて瀬川病の化学診断法を開発する。

B. 研究方法

大阪市立大学小児科に送付されたジストニア患者の髄液及び血漿を高速液体クロマトグラフィーで解析し、ネオプテリン及びビオプテリン量を定量する。一方で、GTPCH の遺伝子配列 (GCH1) を各患者において決定し、遺伝子異常の有無を調べ、瀬川病患者、非瀬川病ジストニア患者、非ジストニア対照群の 3 群において結果を比較した。

(倫理面への配慮)

この研究は結果を患者に返却する必要がある事から匿名化は行わなかった。しかし、患者のプライバシーに配慮し、遺伝子データ・化学検査結果ともに特別に注意して、患者・患者家族もしくは患者の主治医以外には結果がわからないように取り扱った。また、大阪市立大学医学部倫理委員会の許可を得て研究を遂行した。

C. 研究結果

1：血漿中フェニルアラニン濃度の検討

血漿中フェニルアラニン濃度の検討においては、瀬川病患者では年齢をマッチさせた非ジストニア対照群と比較して正常範囲内であったが有意

な上昇を認めた。瀬川病においては GCH1 遺伝子の異常は対立遺伝子の一方にのみ起こる heterozygous mutation が原因とされる。体内では GTPCH の発現は中枢神経系の他には主に肝臓での発現が知られており、ここで産生されたテトラヒドロビオプテリンはフェニルアラニンの代謝酵素であるフェニルアラニン水酸化酵素の補酵素として働くと考えられている。GTPCH の完全欠損症ではテトラヒドロビオプテリンの不足から血中フェニルアラニン濃度の著明な上昇を認める。一方、部分欠損である瀬川病では著明な高フェニルアラニン血症は認めなかったため、血液脳関門がテトラヒドロビオプテリンを通過させない事から中枢神経系でのみ症状を引き起こすと考えられていた。今回の結果から、瀬川病における GTPCH の部分欠損においても血中フェニルアラニン濃度の変化を来す事から GTPCH の代謝産物であるネオプテリン・ビオプテリン量が髄液のみならず血液中においても変化する可能性が示唆された。

2：血中・髄液中ネオプテリンおよびビオプテリン濃度の測定

瀬川病患者 (GCH(+/-))、非瀬川病ジストニア患者 (GCH(+/+))、非ジストニア対照群 (Control) (各

n=11、計 n=33)において髄液中・血液中のネオプテリンおよびビオプテリン量を測定し比較した。結果、血漿ネオプテリン量は GCH(+/-) 8.84 ± 4.84 nM, GCH(+/+) 9.92 ± 6.84 nM, Control 19.25 ± 5.82 nMと両群とも低下を認めた。一方、髄液ネオプテリンでは GCH(+/-) 6.37 ± 3.72 nM, GCH(+/+) 10.17 ± 6.09 nM, Control 1 16.39 ± 7.56 nM、髄液ビオプテリンでは GCH(+/-) 6.62 ± 3.83 nM, GCH(+/+) 13.75 ± 9.84 nM, Control 1 20.42 ± 6.83 nM と、いずれも瀬川病患者群では非ジストニア対照群より低下しており、非瀬川ジストニア患者群では瀬川病患者群、非ジストニア対照群の中間の値を示した。血漿ビオプテリン値においてはいずれの群間においても有意差を認めなかった。

D. 考察

瀬川病はGTPCHの部分欠損により発症する先天性疾患である。GTPCHの欠損によりテトラヒドロピオプテリンの合成が低下し、これを補酵素とするチロシン水酸化酵素(TH)の活性が阻害されるため、神経伝達物質の一種であるドーパミンの合成が抑制され、大脳基底核におけるドーパミン不足からジストニア症状を来す。ドーパミンは血液脳関門を通過しないため、その前駆体であるL-ドーパの投与によりドーパミン不足が解消され、症状が軽快する。これらのことから、瀬川病はドーパ反応性ジストニア(DRD)と呼ばれる事もある。瀬川病は主に姿勢ジストニア症状を示すとされ、典型的には一側の下肢から症状を發し、対側や上肢に拡大するものもあると云われているが、運動ジストニアや振戦を示すものもあり、症状は様々であるとされる。また、瀬川病はGTP遺伝子の部分欠損であることから、変異の発見が困難である場合が知られており、典型的な瀬川病の臨床症状を示す患者でGCH1遺伝子変異が証明されるものがおよそ50%であるという報告もある。一方で、ドーパ反応性ジストニア症状を示す疾患には瀬川病以外のものが含まれる事が知られるようになってきた。その主なものにはチロシン水酸化酵素

欠損症、早期発症型家族性パーキンソニズム(PARK欠損症)、セピアプテリン還元酵素欠損症などが知られている。GCH1遺伝子変異(-)瀬川病と近縁疾患の鑑別は臨床症状からは困難である事から、新たな診断方法の確立が求められており、今回の血漿・髄液を用いたネオプテリン・ビオプテリンの定量による化学診断は新たなアプローチであるといえる。

E. 結論

瀬川病患者において、血漿中ネオプテリン、及び髄液中ネオプテリン・ビオプテリン値の低下を認めた。これは瀬川病の新しい化学診断として有用であると示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)Fujioka H, Shintaku H, Kudo S, Yamano T. Plasma phenylalanine level in dopa-responsive dystonia. *Mov Disord.* 2009 15;24(15):2289-90.

(2)Fujioka H. Dystonia and Dopaminergic Therapy: Rationale Derived from Pediatric Neurotransmitter diseases. *Dystonia - The Many Facets* Ed. Dr. Raymond L. Rosales. InTech Press (in press)

2. 学会発表

(1)Fujioka H, Takeda T, Sakaguchi T, Kudo S, Shintaku H. DECREASE OF NEOPTERIN AND BIOPTERIN IN PLASMA AND CEREBROSPINAL FLUIDS OF PATIENTS WITH DOPA-RESPONSIVE DYSTONIA. *SSIEM Annual Symposium 2011 Geneva, Switzerland.*

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究

原因不明の運動障害症例の病因解析、特に神経伝達物質病に関する検討

研究分担者 前垣義弘 鳥取大学医学部脳神経小児科 准教授

研究要旨

平成21年度は、中国・四国地方の症例調査を行った。平成22-23年度は、当院ならびに鳥取・島根両県の重症心身障害児施設に通院・入所している原因不明の重度運動障害症例を対象に、神経伝達物質病の可能性を神経所見から調査した。神経伝達物質病に比較的特徴的な眼球運動発作と症状の日内変動を呈する例は少なかった。同意の得られた症例に対して尿有機酸分析、髄液プテリジン分析およびメタボローム解析を行ったが診断例はなかった。

表 1 対象症例

	入所患者数	候補患者数
鳥取大学医学部附属病院		7
鳥取県立総合療育センター	25+ α	
国立病院機構 鳥取医療センター	160	3 (<30歳)
国立病院機構 松江医療センター	80	13
西部島根医療福祉センター	100	9

A. 研究目的

神経伝達物質病は稀な疾患である上に、症状の特異性に乏しいため、臨床症状から疾患を疑うことは困難である。小児期早期より重度の運動障害を生じる疾患は、周産期脳障害や先天異常、染色体異常など多岐にわたる。臨床症状や画像検査、通常の血液・尿・髄液検査で確定診断されない重度の運動障害の症例は少なくない。本研究は、このような診断未確定の重度運動障害症例において、神経伝達物質病の可能性のある例に対して、診断目的に精査を行った。

対象症例のうち初期症状の記録のある 15 例の症状を表 2 に示す。

表 2 対象症例の初期症状 (n=15)

発症年齢	乳児 11、1歳 2
筋緊張低下	12
筋緊張亢進	4
寡運動	4
ジストニア	3
ミオクローヌス、振戦	5
舞踏運動・アテトーゼ	9
尖足、対麻痺	6
眼球運動発作	3 (一過性 1)
言語発達遅滞	13
哺乳不良	2
運動の退行	5
日内変動	0
けいれん発作	12

B. 研究方法

平成 21 年度は全国調査の一環として中国・四国地方の症例調査を担当した。平成 22-23 年度は、当院通院中の症例ならびに、鳥取・島根の重症心身障害児施設入所児（者）で、原因不明の運動障害を呈する症例を対象に、症例調査票に主要症状を記載し、同意の得られた症例に対して、血液アミノ酸分析、尿有機酸分析、髄液 HVA, 5HIAA, DOPA、プテリジン分析および血清・尿メタボローム解析を実施した。

C. 研究結果

対象症例を表 1 に示す。

神経伝達物質病に比較的特異性の高い眼球運動発作や症状の日内変動を呈する例は少なかった。種々の不随意運動を呈する例が多かった。尿有機酸分析を9例に実施したが4-ヒドロキシイソ酪酸上昇例はなかった。メタボローム解析を14例に実施したが、疾患特異的な異常はみられなかった。アミノ酸分析は7例に実施されており異常を認めなかった。髄液HVA、5HIAA、プテリジン分析(3例)にて診断に至った例はなかった。

D. 考察

原因不明の重度運動障害症例において、神経伝達物質病に比較的特徴的な神経徴候である眼球運動発作や症状の日内変動を認める例は少なかった。同意の得られた症例について精査を行ったが、確定診断のついた症例はなかった。類似の状態を呈する未知の疾患が多数存在するものと思われる。

E. 結論

重症心身障害施設に入所している原因不明の重度運動障害症例において、神経伝達物質病の精査を行ったが診断例はなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

- なし
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究

九州における小児神経伝達物質病患者の新規患者の発見、診断に関する研究

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学医学部・小児科学講座 教授

研究要旨：平成 21 年に施行された新宅班による小児神経伝達病の全国調査では、九州地区は瀬川病 6 例、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症 0 例、コハク酸アルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症 1 例、チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症 0 例、セピアプテリン還元酵素欠損症 0 例、非ケトース型高グリシン血症 0 例で全体の疾患の報告が少なかった。その要因として、発症が本当に少ないのか、疾患の認識・理解不足、および診断の困難さによるものなどが考えられた。

研究協力者：渡邊順子、山下裕史朗、永光
信一郎、大矢 崇、渋谷郁彦
(久留米大学医学部・小児科学講座)

A. 研究目的

稀少疾患である、小児伝達物質病の疾患概念の啓蒙をはかり、理解をすすめ、九州地区での未診断の患児・者の発見および治療的介入を検討する。

B. 研究方法

班会議で既に作成した調査用紙、パンフレットを用いて、九州地区の小児神経地方会、重症心身障害児学会、先天代謝異常症学会、神経内科地方会、その他で紹介し診断の協力をおこなう。

C. 研究結果

その後、平成 21 年は新生児発症の非ケトース型高グリシン血症の 1 例が発見され、平成 22～23 年は瀬川病の 1 家系 (6 歳女兒、44 歳の母親)、および 7 歳女兒の 1 例が診断された。また、瀬川病の 6 歳女兒の疑い例が見つかり精査中である。最近 2 例で間歇的な眼球回転発作 (oculogyric crisis)、四肢のジストニアを呈した症例を経験し精査を行った。1 例は 16 歳女兒。生後 1 か月はよく眠る子であった。体重増加不良を指

摘され、頭部 CT 施行され原因不明の軽度脳萎縮と診断されていた。生後 2 か月から哺乳不良、啼泣が続き筋緊張低下を認め、8 か月で首すわりを認めず、療育を開始された。一般生化学、先天代謝スクリーニング、血清アミノ酸、アンモニア、尿の GC/MS などの検査で異常を認めなかった。5 歳頃より、週に 2～3 回、約 1～3 時間続く眼球の回転発作、発汗過多、唾液の流涎、体温調節の異常、および口を嚙むような発作がみられた。小学校入学時頃から四肢の筋緊張が亢進してきた。7 歳前後から両側ジストニア、やや左を捻じる動作が多いのを認めていた。病歴上は、明らかな退行や症状の日内変動は無かった。

髄液中の HVA=1.0ng/ml (基準値 60.3±12.7)、5-HIAA8.7ng/ml (基準値 24.1-112.2)、MHPG=3.9ng/ml (基準値 9.65±1.86) と著明な低値であった。患児の髄液ネオプテリン 9.77 (正常値 8.0-25.0)、ピオプテリン 7.35 (正常値 10-20) であったが遺伝子検査では AADC 欠損症は否定された。今後、チロシン水酸化酵素欠損症の重症型を含め鑑別が必要と思われた。

また各種の医療機関および、重症心身障害施設でも引き続き調査を行うことが重要

と考えられる。

D. 考察

瀬川病は神経内科領域でも認識が不十分で、緊張性筋無力症と診断され治療されており更なる啓蒙が必要と考えられた。AADC欠損症は九州では発見されていない。最近2例で間歇的な眼球回転発作 (oculogyric crisis)、四肢のジストニアを呈した症例を経験し精査を行った。チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症でも DA 欠乏による Oculogyric crisis を伴い、発作性全身倦怠、自律神経の異常が認められるため鑑別が必要と思われた。また、既知の疾患以外の概念の可能性も考慮に入れて鑑別が必要と考えられる。

E. 結論

瀬川病は九州でも新たに3人の患児と1人の疑い例がみつき、潜在的にもっと存在している可能性が示唆された。Oculogyric crisis は AADC 欠損で注目されているが、TH 欠損症や他の疾患でもあり今後の鑑別が必要である。

謝辞： 脳脊髄液、血液、尿のプテリジン濃度測定をお願いした、大阪市立大学新宅先生、AADC 欠損症の遺伝子診断をお願いした山形大学小児科の加藤光広先生にお礼申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Narumi S, Numakura C, Watanabe Y, Matsuishi T, Hasegawa T. Various types of *LRP5* mutations in four patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome : Identification of a 7.2-kb microdeletion

using oligonucleotide tiling microarray.

Am J Med Genet Part A 2009

152A:133-40.

2. Okabe Y., Kusaga A., Takahashi T., Mitsumasu C., Murai Y., Tanaka E., Higashi H., Matsuishi T., Kosai K. Neural Development of Methyl-CpG -Binding Protein 2 Null Embryonic Stem Cells: A System for Studying Rett Syndrome. Brain Res 2010. 1360:17-27.
3. Watanabe Y, ---Matsuishi T : A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. Brain Dev. 2011 ;33:576-579.

2. 学会発表

1. Watanabe Y, Yano S, Yoshino M, Niihori T, Matsubara Y, Aoki Y, Matsuishi T. A familial case of Leopard syndrome associated with high-functioning autism spectrum disorder. International Symposium on Epilepsy in Autism Spectrum Disorders and Related Conditions 2009.5.10 (Kurume)
2. Shintaku H, Segawa M, Kato M, Saitoh S, Hamano S, Kubota M, Tohyama J, Natsume J, Maegaki Y, Matsuishi T, Hattori H, Ide S, Itoh Y, Fujioka H, Nomura Y. Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter disease in Japan (1st report) March26-28, Taipei, Taiwan,2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

唾液中メラトニン濃度測定による AADC 欠損症のスクリーニング検査の可能性

研究分担者 井手秀平 東京都立東部療育センター

研究要旨

重症心身障害児（者）（以下重症児（者））の中には、眼球上転発作やジストニアを示す例があり AADC 欠損症が疑われる症例が存在する。しかし診断に必要な髄液採取は実施困難な場合が多く、重症児（者）でも抵抗なく実施可能な簡便なスクリーニング検査が望まれる。我々は、重症児（者）13 例、正常対照 5 例、AADC 欠損症患者 3 例に対して唾液中メラトニン濃度測定を行った。夜間唾液中メラトニン濃度は AADC 欠損症群（ 4.8 ± 3.5 pg/ml）では正常対照群（ 17.3 ± 3.2 pg/ml）や重症児（者）群（ 31.4 ± 16.1 pg/ml）より有意に低値だった。AADC 欠損症をスクリーニングする方法として夜間唾液中メラトニン濃度測定は有効であると考えた。

A. 研究目的

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（Aromatic L-amino acid decarboxylase ;AADC）は L-ドーパをドパミンに、5-ヒドロキシトリプトファンをセロトニンに脱炭酸化する酵素であり、神経伝達物質であるドパミン、ノルエピネフリン、セロトニンの合成に必須の酵素である。AADC 欠損症は、乳児期前半に異常眼球運動やジストニアで発症し、多くは寝たきりで発語のない状態のまま発達が停滞する。成長とともに嚥下機能や排痰機能の低下があり下気道感染を繰り返す症例も多い。このような経過は脳性麻痺に精神遅滞を合併した重症児（者）においてもしばしば認められる臨床経過である。AADC 欠損症に比較的特異な症状とされる、眼球上転発作やジストニアでも重症児に随伴する場合がまれではない。本邦での AADC 欠損症患者の報告は 3 例のみであるが、より多くの AADC 欠損症患者が重症心身障害児（者）の中に潜在していることが予想される。

また AADC 欠損症では、歩行可能で発語が可能な程度の非典型軽症例が存在することが知られている。遺伝子変異があるものの酵素活性の残存が多い場合と考えられている。この場合も知的障

害に加えて眼瞼下垂や眼球運動障害を伴う。

AADC 欠損症の診断には髄液検査（HVA, 5HIAA などモノアミンやセロトニンの代謝産物の濃度測定）が必須である。しかし未診断のまま学齢期や成人となった重症児（者）や軽症例では診断に対するニーズが低く、痛みを伴う髄液採取を行うことは難しい。より簡便な尿中 VMA, HVA 測定では少なからず正常値を示す症例があることが知られておりスクリーニング検査としては不適である。頭部 MRI 検査や脳波検査も特異的所見がなくスクリーニングには使用できない。

AADC はメラトニンの前駆体であるセロトニンの合成酵素であり AADC 欠損症患者ではメラトニン合成も障害されていることが予想される。メラトニンはより簡便に採取可能な唾液でも測定可能であり、その濃度は血漿と相関することが知られている。本研究以前には AADC 欠損症で本当にメラトニン分泌が低下しているかどうかに関する報告はなかった。

本研究の目的は、AADC 欠損症のメラトニン分泌に関する知見を得ること、および唾液中メラトニン濃度測定が重症児（者）の中から AADC 欠損症をスクリーニングする検査として使用可能かど

うかの検討を行うことである。

B. 研究方法

対象は、AADC 欠損症の 3 名（7-14 歳）、東京都立東部療育センターに長期入所中の重症児（者）13 名（以下重症児（者）群）、正常対照群 5 名（7-49 歳）である。重症児（者）群は全例が寝たきりで寝返り不可の運動障害と言語理解や発語のない最重度精神遅滞の状態の合併がある。

唾液検体は、日中の 11 時から 13 時と夜間 23 時から 1 時に、直接吸引をして採取した。採取後は速やかに冷凍した。当センター到着後は -80°C の冷凍庫に移して測定まで保存した。唾液中メラトニンは Direct MELATONI ELISA キット (BUHLMAN 社) を用いて測定した。その後、それぞれの群の夜間メラトニン濃度を比較検討した。また昼のメラトニン分泌抑制能力を示す値として、昼間メラトニン濃度と夜間メラトニン濃度の比を計算し比較した。検定はスチューデントの t 検定を用いた。各群の統計値は、平均値 \pm 標準偏差であらわした。

本研究は、東京都立東部療育センターの倫理委員会にて承認を受けた。対象者の家族からは文書による承諾を得た。

なお AADC 欠損症の唾液採取に関しては、山形大学 加藤光広先生にご協力いただいた。

C. 研究結果

唾液中メラトニン濃度測定の結果を以下の通りだった。(図 1)

正常対照群：

夜 17.3 ± 3.2 pg/ml, 昼 3.0 ± 0.3 pg/ml

重症児（者）群

夜 31.4 ± 16.1 pg/ml, 昼 17.6 ± 13.2 pg/ml

AADC 欠損症

夜 4.8 ± 3.5 pg/ml, 昼 4.7 ± 3.9 pg/ml

AADC 欠損症の夜間の唾液中メラトニン濃度は、正常対照群や重症児（者）群と比べて有意に低下

していた ($P=0.002, 0.015$)。

昼間メラトニン濃度と夜間メラトニン濃度の比は、正常対照群で 0.18 ± 0.07 であり、昼間のメラトニン分泌は夜間の 2 割程度に抑制されていた。正常対照群の 2SD 以上を高値と考えれば、重症児（者）群では 13 名中 9 名が高値をしめし、AADC 欠損症では 3 例ともが高値だった ($0.37, 0.48, 3.44$)。(図 2)

D. 考察

AADC 欠損症の夜間唾液中メラトニン濃度は、重症児（者）群や正常対照群と比べて有意に低値であり、AADC 欠損症ではメラトニン分泌が障害されていることが確かめられた。このことは理論的には予想できる結果のため、すでに AADC 欠損症の睡眠障害に対してはメラトニン治療が行われている事が多い。家族会でもメラトニンを内服している家族がほとんどであり、家族もメリットを感じている場合が多かったが、効果については科学的な検証は行われていない。このことは AADC の睡眠の実態とともに今後研究が必要と考えた。

また、重症児（者）群のなかでは、9 歳のテイサックス病男児にメラトニン分泌低下を認めたが、そのほか、新生児仮死、低酸素性虚血性脳症、てんかん性脳症、副腎白質ジストロフィー症例などの基礎疾患を持つ 1 2 症例ではメラトニン分泌は正常かむしろ亢進していた。そのため重症児（者）の状態にある AADC 欠損症のスクリーニング検査として唾液中メラトニン測定は有用であると考えた。しかし、AADC 欠損症の軽症例がスクリーニングされるかどうか、メラトニン分泌が低下する病態が AADC 欠損症の他に何があるのか、ということが今後の問題点と考えた。

昼間と夜間の唾液中メラトニン濃度の比が、AADC 欠損症では高値の傾向があったという点も AADC 欠損症の病態から興味深い知見と考えた。松果体の主な入力系として、網膜からの光情報の入力系がある。この経路は網膜から視交叉上核、視床下部室傍核を經由し最終的に上頸神経節を経て交感神経系入力として松果体へ至り、メラトニ

ン合成を抑制する。この神経経路は交感神経を経由しているため、ノルエピネフリンの合成も障害される AADC 欠損症では、メラトニン合成抑制機能が障害されているのではないかと考えた。今回の研究の主題からは外れるが、重症児(者)では、メラトニン分泌が亢進し、日中の分泌抑制も十分でない症例が多かったが、その原因も網膜から松果体に至るメラトニン分泌抑制を担う神経経路がどこかで障害されている可能性が考えられた。

E. 結論

重症心身障害児(者)の中から AADC 欠損症の可能性のある症例をスクリーニングする方法として、夜間唾液中メラトニン濃度測定検査は有効である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ide S, Sasaki M, Kato M, Shiihara T, Kinoshita S, Takahashi JY, Goto Y. Abnormal glucose metabolism in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Brain Dev. 2010 Jun;32(6):506-10.

2. 学会発表

・重症心身障害児(者)の唾液中メラトニン測定。第 37 回日本重症心身障害学会学術集会 H23 年 9 月 29 日 徳島。(日本重症心身障害学会誌 36 巻、325 ページ、2011)

・Salivary melatonin concentration in AADC deficiency. International AADC Conference, Selsdon Park Hotel, London, October 6th and 7th, 2011 (AADC 欠損症家族会の主催による国際会議)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

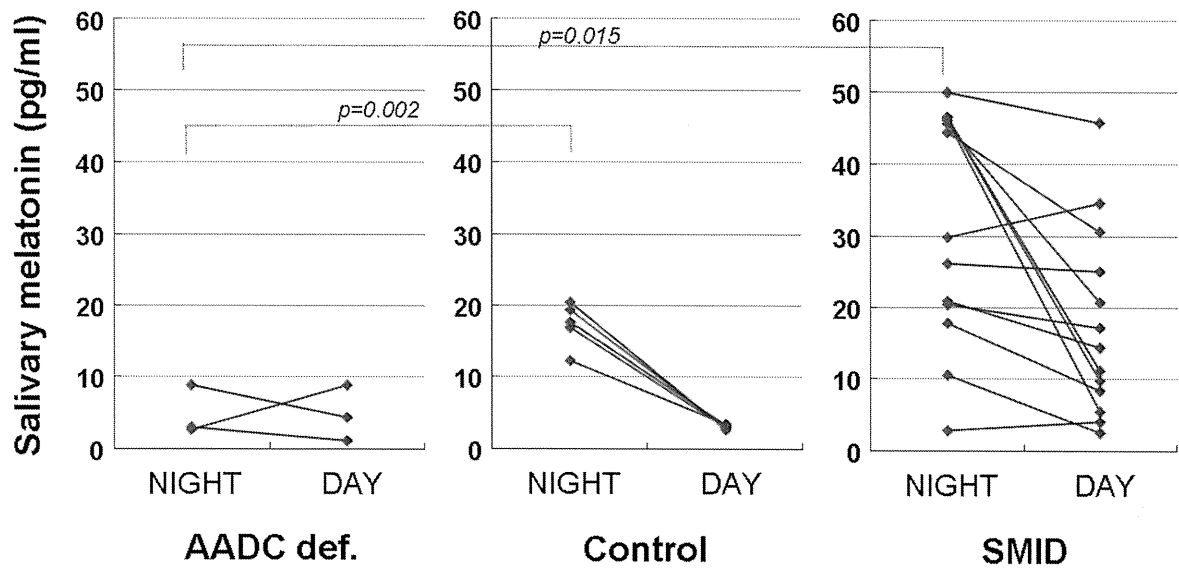


図1 唾液中メラトニン濃度の結果。夜間唾液中メラトニン濃度は AADC 欠損症群において、正常対照群や重症児(者)群よりも有意に低下している。 AADC def.=AADC 欠損症群、Control=正常対照群、SMID: 重症心身障害児(者)群

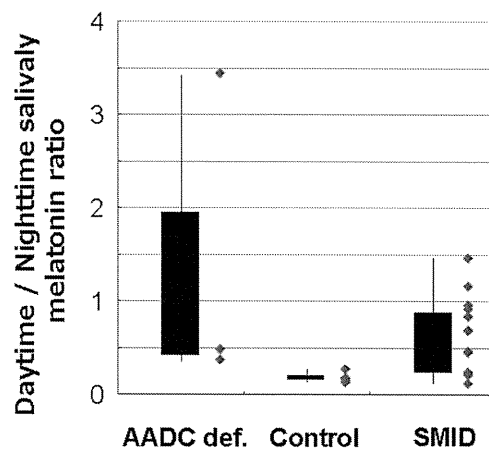


図2 日中唾液中メラトニンと夜間唾液中メラトニン濃度の比。AADC 欠損症群の3例ともが正常対照よりも高値であり、メラトニン分泌抑制機能の障害が疑われた。重症児(者)群の多くも高値を示した。

Ⅲ. 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
Segawa Masaya	Dopa-responsive dystonia	In: Michael J, Aminoff, Francois Boller, Dick F. Swaab, eds.	Handbook of Clinical Neurology, Vol.100 (3rd series): Hyperkinetic Movement Disorders.	Elsevier Science Publishers B. V.	Amsterdam	2011	539-557
服部英司	RPLS	塩見正司	小児科臨床ピクシス28 急性脳炎・急性脳症	中山書店	東京	2011	188-9
服部英司	地域に開かれた障害者支援ビジョン	村田良輔、下川仁夫	いのちを輝かせる生涯福祉の実践	東京書籍	東京	2011	132-143
久保田雅也	ヒト随意運動の発達	五十嵐隆、久保田雅也	「ここまでわかった小児の発達」	中山書店	東京	2010	2-6
久保田雅也	MEGを用いた小児の発達の解析	五十嵐隆、久保田雅也	「ここまでわかった小児の発達」	中山書店	東京	2010	114-119
Masaya Segawa	Dopa Responsive Dystonia.	In: Squire, LR ed.	Encyclopedia of Neuroscience, volume 8.	Academic Press	Oxford	2009	525-531

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
Shintaku H.	Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations.	J Hum Genet.	in press		2012
Wakahara R, Kunimoto H, Tanino K, Kojima H, Inoue A, Shintaku H, Nakajima K.	Phospho-Ser727 of STAT3 regulates STAT3 activity by enhancing dephosphorylation of phospho-Tyr705 largely through TC45.	Genes Cells.	in press		2012
Sakazaki H, Niwa K, Nakazawa M, Saji T, Nakanishi T, Takamuro M, Ueno M, Kato H, Takatsuki S, Matsushima M, Kojima N, Ichida F, Kogaki S, Kido S, Arakaki Y, Waki K, Akagi T, Joo K, Muneuchi J, Suda K, Lee HJ, Shintaku H.	Clinical features of adult patients with Eisenmenger's syndrome in Japan and Korea.	Int J Cardiol	in press		2012
Nakamura K, Kato M, Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K.	Congenital Dysplastic Microcephaly and Hypoplasia of the Brainstem and Cerebellum With Diffuse Intracranial Calcification.	J Child Neurol	in press		2012
Kobayashi Y, Ohashi T, Akasaka N, Tohyama J.	Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in MECP2.	Brain Dev	in press		2012
Hosoki K, et al.	Hand-foot-genital syndrome with a 7p15 deletion demonstrates a clinically recognizable syndrome.	Pediatr Int	in press		2012
Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A, Koyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Kido H	Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children.	Brain Dev	34	20-7	2012
Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi JI, Nagata R, Okumura A, Kashii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M.	Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS)	Brain Dev	34	124-7	2012
Fujioka H.	Dystonia and Dopaminergic Therapy: Rationale Derived from Pediatric Neurotransmitter diseases.	Dystonia - The Many Facets Ed. Dr. Raymond L. Rosales. InTech Press	in press		2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aso K, Okano Y, Takeda T, Sakamoto O, Ban K, Iida K, Yamano T, Shintaku H.	Spectrum of glutamate dehydrogenase mutations in Japanese patients with congenital hyperinsulinism and hyperammonemia syndrome.	Osaka City Med J.	57	1-9	2011
Segawa Masaya	Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation	Brain Dev	33(3)	195-201	2011
Tohyama J, Kato M, Kawasaki S, Harada N, 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 Part A	155A	130-133	2011
Komaki H, Hayashi YK, Tsuburaya R, Sugie K, Kato M, Nagai T, Imataka G, Suzuki S, Saitoh S, Asahina N, Honke K, Higuchi Y, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nonaka I, Nishino I.	Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy.	Neuromuscul Disord	21	563-568	2011
Kato M.	Going BAC or oligo microarray to the well: a commentary on Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.	J Hum Genet	56	104-105	2011
Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Munakata M, Uematsu M, Iinuma K, Kato M, Yamamoto T, Tsuchiya S.	Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space.	Neuropediatrics	42	163-166	2011
Hayashi S, et al.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.	J Hum Genet	56	110-124	2011
Sato K, et al.	Genetic analysis of two Japanese families with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism.	J Neurol	258	1327-1332	2011
Takahashi Y, et al.	A loss-of-function mutation in the <i>SLC9A6</i> gene causes X-linked mental retardation resembling Angelman syndrome.	Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics	156	799-807	2011
Sudo A, et al.	Successful cochlear implantation in a patient with mitochondrial hearing loss and m.625G > A transition.	J Laryngol Otol	125	1282-1285	2011
Higurashi N, Hamano S, Oritsu T, Minamitani M, Sasaki M, Ida H	Iomazenil hyperfixation in single photon emission computed tomography study of malformations of cortical development during infancy	European Journal of Paediatric Neurology	15, 4	372-375	2011
Kikuchi K, Hamano S, Oritsu T, Koichihara R, Tanaka M, Minamitani M, Ida H	Effectiveness and safety of non-intravenous high-dose Phenobarbital therapy for intractable epilepsy during childhood	Brain and Development	33, 5	379-383	2011
Abe S, Okumura A, Hamano S, Tanaka M, Shiikara T, Aizaki K, Tsuru T, Toribe Y, Arai H, Shimizu T	Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy	Brain and Development	33, 1	28-34	2011
Hayashi M, Saito-Miwa N, Tanuma N, Kubota M	Brain vascular change in Cockayne syndrome. Neuropathology	Neuropathology	in press		2011
Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M	Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes.	Brain Dev	in press		2011
Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, Tohyama J, Adachi Y.	Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with <i>CACNA1A</i> S218L mutation.	Pediatr Neurol	45	193-196	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
Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S.	West Syndrome Associated with Mosaic Duplication of <i>FOXP1</i> in a Patient with Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 14.	Am J Med Genet A	155	2584-2588	2011
obayashi Y, Akasaka N, Ohashi T, Saitoh S, Tomonoh Y, Hirose S, Tohyama J.	Early-onset absence epilepsy with onset at eight months of age.	Epileptic Disord	13	417-421	2011
Tohyama J, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y.	Acquired opercular epilepsy with oromotor dysfunction: magnetoencephalographic analysis and efficacy of corticosteroid therapy.	J Child Neurol	26	885-890	2011
Watanabe Y, Matsuishi T	A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder.	Brain Dev.	33	576-579	2011
Fujii C, Sato Y, Harada S, Kakee N, Gu YH, Kato T, Shintaku H, Owada M, Hirahara F, Umehashi H, Yoshino M.	Attitude to extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan.	Pediatr Int.	52(3)	393-397	2010
Y.Nomura, Y.Nagao, K.Kimura, K.Hachimori, M. Segawa	Epilepsy in autism: A pathophysiological consideration.	Brain Dev	32(10)	799-804	2010
Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Regal L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N	Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency.	Neurology	75	64-71	2010
Ide S, Sasaki M, Kato M, Shiihara T, Kinoshita S, Takahashi JY, Goto Y	Abnormal glucose metabolism in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency.	Brain Dev	32	506-510	2010
Sueda K, et al	MEG time-frequency analyses for pre and post surgical evaluation of patients with epileptic rhythmic fast activity	Epilepsy Res	88	100-107	2010
Asahina N, et al	Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a non-immunocompromised infant.	Pediatr Int	52	838-841	2010
Nakamura M, et al	MERRF/MELAS overlap syndrome: A double pathogenic mutation in mitochondrial tRNA genes	J Med Genet	47	659-664	2010
Yagyu K, et al	The applications of time-frequency analyses to ictal magnetoencephalography in neocortical epilepsy.	Epilepsy Res	9	199-206	2010
Yamazawa K, et al	Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype.	J Med Genet	47	782-785	2010
Hamano S, Higurashi N, Koichihara R, Oritsu T, Kikuchi K, Yoshinari S, Tanaka M, Minamitani M.	Interictal cerebral blood flow abnormality in cryptogenic West syndrome.	Epilepsia	51, 7	1259-1265	2010
Tajima A, Ohashi T, Hamano S, Higurashi N, Ida H.	Gaucher Disease Patient With Myoclonus Epilepsy and a Novel Mutation.	Pediatric Neurology	42, 1	65-68	2010
Kikuchi K, Hamano S, Goto F, Takahashi A, Ida H.	Epileptic focus in a case of subcortical band heterotopia: SISCO and ictal EEG findings	Epilepsy & Seizure	3, 1	192-198	2010
Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takanashi J, Okumura A, Hamano S, Hayashi M.	The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain Dev	32	435-9	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
Shiojima K, Inoue T, Hoshino A, Kakiuchi S, Watanabe Y, Sasaki M, Nishimura A, Takeshita-Yanagisawa A, Tajima G, Ozawa H, Kubota M, Tohyama J, Sasaki M, Oka A, Saito K, Osawa M, Yamamoto T.	Comprehensive genetic analyses of PLP1 in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease applied by array-CGH and fiber-FISH analyses identified new mutations and variable sizes of duplications.	Brain Dev	32	171-9	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 West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay.	Am J Hum Genet	86	881-89	2010
Okabe Y., Kusaga A., Takahashi T., Mitsumasu C., Murai Y., Tanaka E., Higashi H., Matsuishi T., Kosai K.	Neural Development of Methyl-CpG -Binding Protein 2 Null Embryonic Stem Cells: A System for Studying Rett Syndrome.	Brain Res	1360	17-27	2010
Kawano G, Iwata O, Iwata S, Kawano K, Obu K, Kuki I, Rinka H, Shiomi M, Yamanouchi H, Kakuma T, Takashima S, Matsuishi T	Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling	Arch Dis Child	96(10)	936-41	2010
Hirakawa H, Sawada H, Yamahama Y, Takikawa S, Shintaku H, Hara A, Masc K, Kondo T, Iino T	Expression Analysis of the Aldo-Keto Reductases Involved in the Novel Biosynthetic Pathway of Tetrahydrobiopterin in Human and Mouse Tissues	J.Biochem	146(1)	51-60	2009
Kuhara K, Ohse M, Inoue Y, Shinka T, Okano Y, Shintaku H, Hongou K, Miyawaki T, Morinobu W, Tamai H, Omura K	Urinary metabolic profile of phenylketonuria in patients receiving total parenteral nutrition and medication.	Rapid Commun. Mass Spectrom.	23	3167-3172	2009
Fujioka H, Shintaku H, Kudo S, Yamano T.	Plasma phenylalanine level in dopa-responsive dystonia	Mov Disord.	24(15)	2289-2290	2009
Masaya Segawa	Autosomal Dominant GTP Cyclohydrolase 1 (AD GCH 1) Deficiency (Segawa Disease, Dystonia 5; DYT 5).	Chang Gung Med J.	32(1)	1-11	2009
Tokutomi T, et al.	A de novo direct duplication of 16q22.1→q23.1 in a boy with midface hypoplasia and mental retardation.	Am J Med Genet A	149A	2560-2563	2009
Gueneau L, et al	Mutations of <i>FHL1</i> gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy	Am J Hum Genet	85	338-353	2009
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S.	Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype	J Pediatr	155	900-903	2009
Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S.	Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome.	Epilepsia	50	2362-2368	2009
Narumi S, Numakura C, Watanabe Y, Matsuishi T, Hasegawa T.	Various types of <i>LRP5</i> mutations in four patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome : Identification of a 7.2-kb microdeletion using oligonucleotide tiling microarray.	Am J Med Genet Part A	152A	133-40	2009
久保田雅也	特集／問診で決まるてんかん診療 転倒する発作	小児科診療	75	In press	2012