

201128092B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究

(H22-難治-一般-132)

平成22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 井上 健

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

平成24(2012)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究

(H22-難治-一般-132)

平成22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 井上 健

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

平成24(2012)年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究-----	1
井上 健	

II. 資料

1. 先天性大脳白質形成不全症 疫学調査報告書 -----	19
2. 先天性大脳白質形成不全症の診断基準・治療指針 -----	24
3. 先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー案内 -----	43
4. 先天性大脳白質形成不全症研究班ウェブサイト -----	44

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	46
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	63
-----------------------	----

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究

研究代表者 井上 健 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症は、中枢神経系髄鞘の形成不全を特徴とし、非常に重篤な症状を呈する稀な遺伝性神経疾患の一群である。罹患している患者の多くは、重度の運動障害と知的発達遅滞をもつ重症心身障害者であり、小児期に死亡する患者も多い。現在 11 疾患が同定され、これまでに *PLP1* などいくつかの原因遺伝子が見出され、病態が明らかになっている一方、遺伝子検索はおろか診断未確定の患者も多い。また、本邦の患者実態の把握は、ほとんど行われてこなかった。本研究は、これまで個別にこれらの疾患の臨床や研究に関わってきた臨床医と研究者を取りまとめ、全国調査による本邦の臨床実態の把握と診断基準の作成など臨床研究を推進し、さらにその成果を直接、治療法開発へつなげるべく、生体試料の登録保存や疾患モデル動物などの基盤整備を多面的に推進するものである。平成 21 年度から 3 年間（初年度フィジビリティ）の研究により、本疾患に関する疫学的知見や診断基準の策定、家族会の設立とサポートなど臨床的な成果に加え、遺伝子解析の推進と新規疾患遺伝子の同定などの遺伝学的病態解明に成果を上げた。また、モデルマウスを用いた画像解析研究や病態研究、さらに難病バンクなどと連携した疾患特異的 iPS 細胞の作成と病態研究を推進した。さらに、細胞やモデルマウスを用いた治療法開発研究も行い、本疾患のよりよい診断と治療のための多くの知見を得ることが出来た。

研究組織

研究代表者

井上 健 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所疾病研究第二部 室長

研究分担者

小坂 仁 神奈川県立こども医療センター
神経内科 部長

黒澤健司 神奈川県立こども医療センター
遺伝科 部長

高梨潤一 亀田メディカルセンター
小児科（神経担当）部長

山本俊至 東京女子医科大学
統合医科学研究所 准教授

岩城明子 九州大学 生体防御医学研究所
助教

出口貴美子 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所疾病研究第二部
研究生

未分類の疾患も存在すると考えられている。いくつかの原因遺伝子が同定され、病態が明らかになっている一方、臨床的には遺伝子検索はおろか診断未確定の患者も多い。また、本邦での患者実態の把握は全く行われていない。また、本疾患の診断基準や分類も十分に行われおらず、さらに、治療法も存在しない。すなわち、本疾患を取巻く状況には、今後解決せねばならない課題が数多く存在する。

そこで、本研究では PMD を代表とする先天性大脳白質形成不全症に関する臨床実態の調査と診断基準の確立、遺伝子診断の推進、治療法開発に向けた基盤整備の推進を目的とする。

我々は、平成 21 年度より先天性大脳白質形成不全症に関する全国実態調査と診断基準と治療指針の策定、病態解明や治療法開発のための基盤整備等の総合的な研究を開始した。平成 22 年度からは、臨床研究では、遺伝子診断の体制の確立と推進、患者家族とのネットワークの確立を重点的に進めた。基盤研究では、患者生体試料の登録と収集、遺伝子解析あるいは画像解析の手法を用いた病態解明、新規疾患遺伝子の同定、さらに治療法を開発するための基盤整備を進め、臨床研究と基盤研究が有機的に連携した研究を推進した。

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、遺伝性の中脳神経系髄鞘の形成不全を本態とする重篤かつ稀な神経疾患の一群で、代表的疾患として Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) が知られている。11 疾患がこの疾患群に分類されるが、

本研究が必要な医療的背景として、以下の点が上げられる。

第1に、今後の先天性大脳白質形成不全症に関する診断の標準化や厚生労働行政の基盤になる知見を得るために、まず本邦における患者実態の把握が必要である。これまで疾患自体が稀であり、患者数や医療の実態についての情報が全くなかった。そこで、全国レベルでの実態把握調査が必要である。

第2に、先天性大脳白質形成不全症は稀であり、生化学的な診断指標がなく確定診断が困難であるが、近年 MRI などの画像診断技術や遺伝子診断技術の進歩により、正確な診断が可能になりつつある。これらの情報を統合し、臨床場面で有用な本疾患の診断や治療のためのシステマチックなガイドラインの確立が必要である。

第3に、遺伝子診断の確定に基づく病態の解明と治療法の開発のための生体試料のシステマチックな収集・保存が非常に重要になり、そのための基盤整備が必要である。現在、この疾患には、根本的な治療法が存在しない。しかし、遺伝子・再生治療の技術進歩により、近い将来、治療法が開発される機会が訪れると期待されるが、そのためには、正確な臨床情報とリンパ芽球や皮膚線維芽細胞などの生体試料の登録保存システムの確立が重要である。

B. 研究方法

1. 臨床の実態の把握調査と診断の推進のための研究

(1) 全国疫学調査による患者数と診断・治療の実態の把握

全国の小児神経科を有する全国の大学病院または主要な病院および重症心身障害児施設、計 918 施設を対象に、抽出率 100%にて、先天性大脳白質形成不全症患者に関する実態調査を行った。2段階調査法を用い、一次調査で本邦の患者数を把握し、二次調査で詳細な臨床情報を収集した。調査方法の検討や結果の解析は、疫学調査班（永井班）のアドバイスのもとに行った。

(2) 画像と遺伝子診断を含めた診断基準と疾患分類および治療指針の確立

これまで診断基準の未確立や遺伝学的検査の未施行により、診断が確定していない先天性大脳白質形成不全症の患者が少なくない。そこで、画像診断および遺伝子解析の知見を加味した疾患の診断基準と治療指針を作成した。新規疾患や疾患遺伝子同定に関する情報を年度ごとに更新した。これを専門学会および専門誌で

公表し、さらに研究班のウェブサイト公開し、情報を積極的に発信することにより、これまで低かった本疾患に関する認識と臨床現場での利便性の向上を図った。

(3) 市民公開セミナーの開催とウェブサイト開設

初年度より患者家族を対象に市民公開セミナーを行い、患者家族間のネットワークの強化と医師・研究者との連帯をはかるとともに、情報提供を行った。さらに患者家族会の設立のサポートを行った。また、情報の共有と発信のためのウェブサイトを開設した。

(4) 遺伝子診断の整備推進と新規疾患遺伝子の同定

遺伝子診断は、診断の確定や予後の判定、臨床表現型との関連解析、遺伝カウンセリング、将来の治療法の適応など重要な情報を供給することができるが、現段階ではその体制が整っていない。そこで現在稼働している *PLPI* 遺伝子診断システムにゲノムアレイ解析や次世代型シーケンサーを導入して発展させた。*PLPI* を含むすべての既知の疾患原因遺伝子の解析体制を整え、遺伝子解析を積極的に推進した。また、遺伝子カウンセリングに関するガイドラインを作製した。

(5) MRI 画像の収集とデータベース化

先天性大脳白質形成不全症の診断に MRI 画像は必須であり、稀少疾患であることから画像のデータベース化は臨床的な価値が高い。そこで H23 年度より国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター（IBIC センター長 佐藤典子）で確立した画像データベースシステム *IBISS* を利用して、本疾患の MRI 画像の収集を行う。

2. 病態解明と治療法開発に向けた基盤整備と基礎研究の推進

(1) リンパ芽球および皮膚線維芽細胞など生体試料の登録・保存

本疾患のような稀少疾患に関する研究を推進するためには、生体試料の収集が病態の解明や治療法開発のために重要である。ゲノムワイド解析による新規の疾患原因遺伝子の同定あるいはゲノム組換え機序の解明のための末梢血リンパ芽球株化と *iPS* 技術の応用を見据えた皮膚線維芽細胞の収集・登録を国立精神・神経医療研究センターが中心となって行う。既にリンパ芽球は 50 家系の蓄積があり、さらに実態調査で見いだされた症例からの収集を目指す。PMD の皮膚線維芽細胞から *iPS* 樹立をすすめ、病態解明研究を推進する。また、剖検脳標本を収集し、

新たな病態に関する知見の組織学的実証を行う。

(2) 治療法開発へ向けた基礎研究のための基盤整備

培養細胞や疾患モデル動物を用いた病態解明と治療法開発のための基盤を確立する。不死化細胞あるいはオリゴデンドロサイト初代培養細胞への疾患遺伝子の導入等により、試験管内での薬物ライブラリーのスクリーニング、薬理病態の解明や薬物効果の分子基盤の解明を進める。また PMD モデルマウス 2 系統、PCWH モデルマウス 1 系統を飼育し、治療薬の投与後の組織病理や電顕などの効果判定の実験系を確立している。放射線医学研究所青木博士と共同で動物用 7T-MRI を用いた分子イメージングによる病態解析やクルクミンを含む複数の候補薬物を用いた治療研究を行う。

(3) 国際共同研究による海外の診療および研究実態の把握

欧米の研究者との共同研究を推進し、諸外国における医療の実態を把握する。既に仏 INSERM の Boespflug-Tanguy 教授らの大脳白質変性症コンソーシアム、米国 PMD 基金との関係し、臨床情報の交換や DNA 検体の供与をうけるなど共同研究を開始しており、今後、患者登録データベースの共有や患者会への参加などを推進する。

倫理面での配慮について

本研究課題は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠し、各施設での倫理委員会の承認のもとに行なっている。

C. 研究結果

1. 臨床の実態の把握調査と診断の推進のための研究

(1) 全国疫学調査の結果の集計とフィードバック

調査法は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第 2 版）」（2006 年 8 月研究代表者 永井正規）に基づき、調査対象の選定や調査票の内容、実施方法などを取り決めた。調査の結果、102 名の患者を同定し、本疾患の推定患者数 230 人を得た。その他、有病率は人口 10 万人当たり 0.8 人（1～19 歳）、発生率は 10 万出生当たり 1.4 人であることが明らかになった。75% の患者で遺伝子検査が実施され、うち 60% に *PLP1* 遺伝子異常を認めた。これらの結果は、専門学会で公表され、論文も作成中である。結果の概要は、研

究協力者に郵送で報告した（資料 1）。

(2) 画像解析と遺伝子診断を含めた診断基準と疾患分類および治療指針の確立

先天性大脳白質形成不全症の診断基準と疾患分類および治療指針を作成した（改訂含む。資料 2）。さらに、臨床現場で広く活用してもらえるように、本研究班のウェブサイトに掲載し、誰でもこの情報にアクセスできるようにした。また学会専門雑誌「脳と発達」に総説として掲載した。さらに日本小児神経学会総会、日本人類遺伝学会総会で研究成果として発表し、その周知に努めた。

(3) 市民公開セミナーの開催と患者家族会の設立のサポート

毎年 7 月に患者家族や養護学校職員や医療スタッフを対象とした市民公開セミナーを開催した。3 年間で計 3 回開催し（資料 3 案内）、参加者は、毎回広く日本全国から 30 家族ほどの参加者があり、約 100 名の規模であった。講師は、班員医師以外に研究者や福祉関係者なども招いた。また、この公開講座をベースに、患者家族会が発足したので、その活動も積極的にサポートした。

このセミナーは、疾患が稀少であるために、なかなか顔をあわせて話をする事が出来ない患者家族同士のコミュニケーションを育てる有意義な機会となっており、今後も継続していく予定である。

(4) ウェブサイトの開設の情報発信

研究班のウェブサイトを開設し、疾患に関する情報を一般向けと専門家向けに発信、さらに市民公開セミナーなどイベント情報もアップした（<http://kcmc.jp/pmd/index.html>、資料 4）。今後は、家族会との連動性を高め、遺伝カウンセリングのガイドラインなどのコンテンツも充実させていく予定である。

(5) 遺伝子診断の整備推進と新規疾患遺伝子の同定

- ① 3 年間で約 30 症例の *PLP1* 遺伝子の解析を実施した。本疾患の遺伝子解析の普及を図ることが出来た。マイクロアレイなど先端的な技術を導入し、*PLP1* の 3 重複や部分欠失など、稀で特殊な変異も同定することが出来た。
- ② 非 *PLP1* 変異症例については、*PLP1* 以外の疾患遺伝子についても解析し、*GJC2*、*MCT8* などの新規変異を同定した。これらは論文として報告された。
- ③ 次世代シーケンサーによる候補遺伝子解析を実施し、既知遺伝子の解析の効率化を図った。新規遺伝子変異を同定した。

④ 2009年に本邦で初めて報告された新規先天性大脳白質形成不全症の原因遺伝子 *POLR3A* および *POLR3B* を 2011年に同定し、世界に先駆けて報告した。

(6) MRI 画像の収集とデータベース化
疫学調査の延長として、H23 年度より患者 MRI 画像を収集し、IBISS を利用してデータベース化する事業を開始した。初年度は、プラットフォームの作成と倫理申請を行うなど体制を整えた。H24 年より画像データの収集を開始し、既に 30 例の画像データを収集した。こういった疾患特異的画像データベースは本邦初の取り組みとなる。

2. 治療法開発に向けた基盤整備と基礎研究の推進

(1) リンパ芽球、皮膚線維芽細胞など生体試料の登録・保存

① 遺伝子解析のための新規症例のリンパ芽球は、3 年間で約 10 数例を収集した。今後、さらに遺伝子解析の推進により、症例数を増やす予定である。

② 皮膚線維芽細胞は、iPS 細胞化とこれを用いた病態解明や治療法開発のために重要な試料となる。iPS 作成目的にて約 10 例の皮膚線維芽細胞が収集され、一部が慶應大学岡野教授グループおよび難病班熊本大江良教授グループに供与された。

③ 上記とは別に、東京女子医大および国立精神・神経医療研究センターなど班員の施設でも iPS 作成技術を確立したので、PMD の疾患 iPS が皮膚線維芽細胞より樹立され、病態研究を行った。PLP1 変異による遺伝子発現の違いや、mRNA の不安定化など、これまで出来なかった分子病態研究を実施出来るようになった。

④ 剖検脳標本の収集は、非常に困難な事業であるが、4 症例の剖検脳標本を収集し、このうち 1 例を論文報告した。

(2) 治療法開発へ向けた基礎研究

① PLP1 点

変異による PMD に対する治療薬候補として、クルクミンを同定した。点

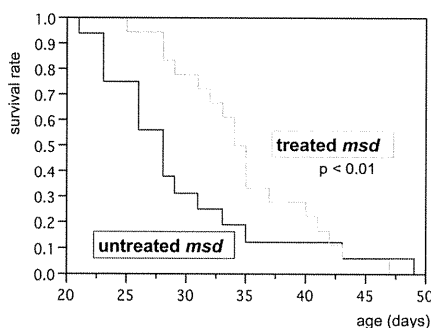


図 1. クルクミン治療群の Msd マウスは寿命が 25%延長した。

変異モデルマウス *Msd* を用いた治療研究により、寿命の延長と細胞死の抑制効果を見出した (図 1)。クルクミンは食品化合物であり、安全性が高いことから、臨床応用が期待される。これ以外に、小胞体ストレスを軽減させる薬剤を 1 種類同定し、その効果を細胞培養と動物を用いて検証した。

② オートファジーを増強することにより *PLP1* 重複の細胞内病態を軽減する候補化合物を食品化合物ライブラリーより同定した。ライソゾームに蓄積している過剰 *PLP1* タンパクをオートファジー活性化により除去する化合物を見いだすことで、重複変異による PMD の治療薬候補を同定することが出来ると考えた。GFP 融合 LC3 タンパクの利用により、4 個の候補化合物を見出した。現在、その薬理動態を検証中である。

oligo arrayCGHを用いたゲノム解析

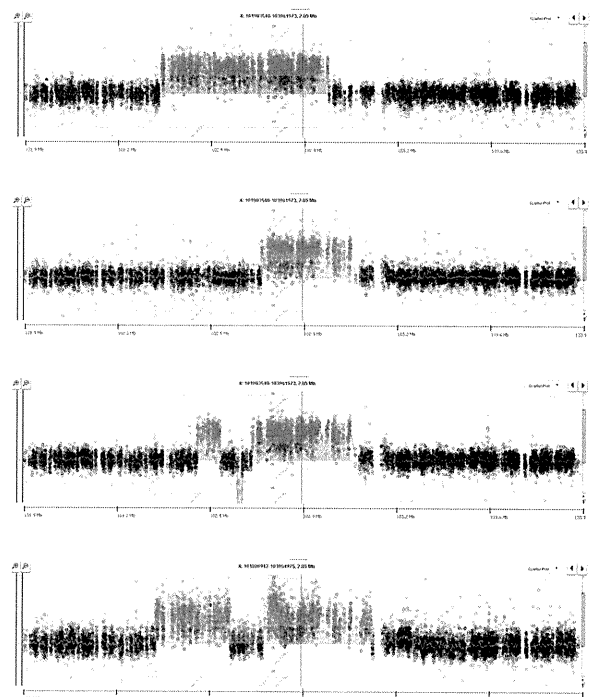


図 2. *PLP1* 重複症例のアレイ解析により、複雑な重複構造異常 (赤) を同定した。

③ *PLP1* 発現量を減少させ、*PLP1* 重複に対する治療薬候補を 1 種類同定した。まず C6 細胞スクリーニングより約 150 の候補薬の中から 8 種類を選定した。次にこれらを野生型マウスに 1 週間連続投与したところ、1 種類の薬物で *PLP1* mRNA の有意な減少をみた。現在疾患モデルマウスへの投与を準備中である。

④ カスタムアレイ CGH 解析により、*PLP1* 重複症例のゲノム組換え機序の解明を行った (図 2)。70 例の *PLP1* 重複症例のゲノム

DNAを用いた高密度アレイ解析により、PLP1 重複領域に多様性があること、複雑な組み換え機序によることが明らかになった。

- ⑤ 動物用高性能 7T-MRI を用いて PMD 疾患モデルマウス画像病態解析を行った。その結果、PLP1 点変異マウス MSD において NAA および NAAG の上昇を見出し、これを論文報告した。さらに PLP1 トランスジェニックマウスを用いた MRI 解析を同様に実施し、現在結果の解析中である。
- ⑥ 希少性先天性大脳白質形成不全症の 1 つである PCWH の病態の解明と治療法開発のモデルとして、変異体 SOX10 遺伝子を発現する BAC トランスジェニックマウスモデルを作成した。これを用いた解析により、ものマウスが PCWH 類似の表現型を呈する良好なモデル動物であることがわかった。

(3) 国際共同研究による海外の診療および研究実態の把握

- ① 仏 INSERM の Boespflug-Tanguy 教授らと行っている PMD のゲノム病態解明に関する共同研究では、70 例の患者 DNA 検体の提供を受け、アレイ CGH を用いたゲノム組み換え機序の解明研究を継続している。
- ② 米国 PMD 基金の世話役でもあり、PMD 研究の第 1 人者でもある Hobson 夫妻と年一度米国で会合し、家族会運営や米国で行われている PMD 患者への幹細胞移植治療治療研究の進展状況などに関する情報を交換した。これらの情報は、班会議や公開セミナーなどで班員および家族会に伝えた。

D. 考察

本研究の成果は、次に挙げるような重要な意義を持つと考える。

(1) 短期的意義

先天性大脳白質形成不全症罹患患者の多くは、これまで疾患に関する統合的な情報が少なく、的確な診断とこれに基づく治療や療育が困難であった。本研究により、難病に関する厚生労働行政上での施策に役立つ疫学情報や医療実態などの基本的な情報を得ることができた。また、臨床実態の把握と診断基準の策定、さらに遺伝子診断や画像診断の推進、治療指針の策定により、本邦での本疾患に対する認知度の向上、さらに医療と福祉の充実を図ることができると期待される。患者サイドへのリーチアウトの成果として、特に公開セミナーを通して患者家族を中心としたネットワークを確立した。さらに欧米の患者団体との交流など発展的な情報提供が

期待できる。

1. 長期的意義

収集した線維芽細胞など生体試料から作製する iPS 細胞を用いた病態解明と治療法の開発への基礎研究、さらに細胞での薬剤スクリーニングによる候補治療薬の発見や、疾患動物モデルを用いた病態解析および治療薬の有効性の検証等への発展が期待される。今後これらの研究をさらに進めることにより、患者家族のサポートから臨床研究、さらに治療法開発研究までを包括する有機的に一体化した体制のもとで、本疾患に関する研究がより進展することが期待される。これらの研究より、稀少疾患に苦しむ患者と家族、そしてそれを取巻く医療・療育・福祉に対する統合的アプローチとしての難病研究のスタイルを提示し得る。

E. 結論

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に大きな進歩をもたらすことを目的として本研究を行った。一稀少性疾患に焦点を当て、診断あるいは疫学といった臨床的な基盤研究、遺伝子診断などの医療応用研究、患者家族への教育と交流、そして治療法開発に向けた基礎研究といった幅広い領域について、多面的に取り組んだ。その結果、現場で役に立つ疾患分類と診断基準を臨床に提供できたこと、これまで世界的にも未知であった罹患率などの疫学情報を得たこと、さらに多くの遺伝学的な解析を推進し、新規疾患遺伝子の同定に至ったこと、次世代の治療法開発への足がかりになる疾患 iPS を樹立したこと、治療薬候補を複数見出したことなどが具体的な成果として挙げられる。本研究により、本疾患の医療に関する臨床から基礎研究まで全体の底上げを図ることが出来た。

F. 研究発表

(1) 論文発表

2010 年

1. 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(2):250-4.
2. 井上 健 Low copy repeat とゲノム病遺伝子診療学 2010 日本臨床 68 増刊号 8 ; 80-86

3. Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. *Am J Med Genet A* 152A: 2103-2109, 2010.
4. Otsuka M, Oguni H, Liang J-S, Ikeda H, Imai K, Hirasawa K, Imai K, Tachikawa E, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome—Result of Japanese cohort study. *Epilepsia* 51 : 2449–2452, 2010.
5. Okumura A, Yamamoto T, Kidokoro H, Kato T, Kubota T, Shoji H, Sato H, Shimojima K, Shimizu T : Altered gene expression in umbilical cord mononuclear cells in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev* 86 : 665-7, 2010.
6. Shimojima K, Imai K, Yamamoto T : A de novo 22q11.22q11.23 interchromosomal tandem duplication in a boy with developmental delay, hyperactivity, and epilepsy. *Am J Med Genet* 152A : 2820-6, 2010.
7. Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T : Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res* 89 : 303—309, 2010.
8. Inage E, Suzuki M, Minowa K, Akimoto N, Hisata K, Shoji H, Okumura A, Shimojima K, Shimizu T, Yamamoto T : Phenotypic overlapping of trisomy 12p and Pallister-Killian syndrome. *Eur J Med Genet* 53 : 159-161, 2010.
9. Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y, Mitsui K, Hashimoto T, Shimojima K, Saji T, Yamamoto T : Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6. *Am J Med Genet* 152A : 1020-1025, 2010.
10. Komoike Y, Shimojima K, Liang J-S, Fujii H, Maegaki Y, Osawa M, Fujii S, Higashinakagawa T, Yamamoto T : A functional analysis of GABARAP on 17p13.1 by knockdown zebrafish. *J Hum Genet* 55 : 155-162, 2010.
11. Komoike 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 : 233-243, 2010.
12. Shimojima 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 : 171-179, 2010.
13. Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K : Interstitial microdeletion of 4p16.3: Contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirshhorn syndrome. *Am J Med Genet* 152A : 1028-32, 2010.
14. 山本俊至 : アレイ CGH 法によるデジタル染色体解析における遺伝カウンセリングの重要性. *日本遺伝カウンセリング学会雑誌* 31 : 137-141, 2010.
15. 山本俊至 : アレイ CGH によるデジタル染色体解析の進歩と臨床応用. *脳と発達* 42; 138-43, 2010.
16. Sagata, N., Iwaki, A., Aramaki, T., Takao, K., Kura, S., Tsuzuki, T., Kawakami, R., Ito, I., Kitamura, T., Sugiyama, H., Miyakawa, T. Fukumaki Y. Comprehensive behavioral study of GluR4 knockout mice, implication in cognitive function. *Genes Brain Behav.* 9: 899-909, 2010.
17. Suzuki, N., Aoki, M., Warita, H., Kato, M., Mizuno, H., Shimakura, N., Akiyama, T., Furuya, H., Hokonohara, T., Iwaki, A., Togashi, S., Konno, H.

- Itoyama, Y. FALS with *FUS* mutation in Japan, with early onset, rapid progress and basophilic inclusion. *J Hum Genet.* 55: 252-254, 2010.
18. Tateishi T, Hokonohara T, Yamasaki R, Miura S, Kikuchi H, Iwaki A, Tashiro H, Furuya H, Nagara Y, Ohyagi Y, Nukina N, Iwaki T, Fukumaki Y, Kira JI. Multiple system degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients with *FUS* mutation. *Acta Neuropathol.* 119: 355-364, 2010.
 19. Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:1854-7.
 20. Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 2010;52:547-550.
 21. Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. Mutation analysis of the *SHOC2* gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet.* 2010;55(12):801-9
 22. 黒澤健司 神経線維腫症1型における分子細胞遺伝学的スクリーニング 日レ病会誌 2010;1:35-37.
 23. Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K: Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:789-791.
 24. 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 detected with proton MR spectroscopy. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:85-90.
 25. Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, Kurosawa K, Yamashita S. Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a *PLP1*-specific mutation. *Brain Dev* 2010;32:703-7.
 26. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of *RAF1* in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat* 2010; 31:284-94.
 27. 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-burst pattern. *Epilepsia.* 2010;51(12):2397-405
 28. 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:E1687-98.
 29. 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
 30. Nakayama T, Ogiwara I, Ito K, Kaneda M, Mazaki E, Osaka H, et al. Deletions

of SCN1A 5' genomic region with promoter activity in Dravet syndrome. *Hum Mutat.* 2010;31:820-9.

31. 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.
32. Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, Terada H. Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *J Neurol Sci* 2010; 292: 24-27.
33. Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, Terada H, Nishimura A. Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features; familial MERS? *J Neurol Sci* 2010; 290: 153-156.
34. Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takanashi J, Okumura A, Hamano S, Hayashi M. The axonal marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010; 32: 435-439.
35. Ninchoji T, Takanashi J. Pontine hypoplasia in 5p- syndrome; a key MRI finding for a diagnosis. *Brain Dev* 2010; 32: 571-573.
36. Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, Kubota T, Oka M, Kato Z, Hamano S, Hirabayashi S, Kikuchi M, Barkovich AJ. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1591-1595.
37. Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N,

Barkovich AJ. Neuroradiological features of *CASK* mutations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1619-1622.

2011 年

1. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet.* 2011 Jul;7(7):e1002170
2. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shibayama H, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2011 89(5):644-51
3. Takanashi J, Saito S, Aoki I, Barkovich J, Itoh Y, Inoue K. Brain N-acetylaspartate is increased in mice with hypomyelination. *J Magn Reson Imaging.* 2012; 35: 418-425.
4. 井上 健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至, 小坂 仁 先天性大脳白質形成不全症 : Pelizaeus-Merzbacher病とその類縁疾患 脳と発達 2011;43(6);435-442
5. 山本俊至 : 臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査, 診断と治療社, 東京, 2012.
6. 山本俊至 : マイクロアレイ染色体検査の臨床応用. 日小児誌 (in press)
7. 山本俊至 : 疾患の責任遺伝子に関する研究の進歩. 脳と発達 (in press)
8. Shimojima K, Okumura A, Natsume J, Aiba K, Kurahashi H, Kubota T,

- Yokochi K, Yamamoto T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev* (in press)
9. Shimojima K and Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet* (in press)
 10. Shimojima K, Okamoto N, Inazu T, Yamamoto T. Tandem configurations of variably duplicated segments of 22q11.2 confirmed by fiber-FISH analysis. *J Hum Genet* 56: 810-812, 2011.
 11. Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay. *Am J Med Genet A*. 155: 2997-3001, 2011.
 12. Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXC1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet* 155: 2584-8, 2011.
 13. 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 extra axial space. *Neuropediatrics* 42: 163-166, 2011.
 14. Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. *Am J Med Genet A* 155A: 1568-1573, 2011.
 15. Shimojima K, Okanishi T, Yamamoto T. Marfanoid hypermobility caused by an 862 kb deletion of Xq22.3 in a patient with Sotos syndrome. *Am J Med Genet A* 155A: 2293-2297, 2011.
 16. Okumura A, Yamamoto T, Shimojima K, Honda Y, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. Refractory neonatal epilepsy with a de novo duplication of chromosome 2q24.2q24.3. *Epilepsia* 52: e66-9, 2011.
 17. Yamashita S, Okumura A, Yamamoto T, Shimojima K, Tanabe T, Shimizu T. SCN1B is Not Related to Benign Partial Epilepsy in Infancy or Convulsions with Gastroenteritis. *Neuropediatrics* 42: 135-137, 2011.
 18. Siggberg L, Peippo M, Sipponen M, Miikkulainen T, Shimojima K, Yamamoto T, Ignatius J, Knuutila S. 9q22 Deletion--first familial case. *Orphanet J Rare Dis* 6:45, 2011.
 19. Shimojima K, Sugawara M, Shichiji M, Mukaida S, Takayama R, Imai K, Yamamoto T. Loss-of-function mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. *J Hum Genet* 56: 561-556, 2011.
 20. Liang J-S, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 52: 1835-1842, 2011.
 21. Kitoh H, Kaneko H, Nishimura G, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. A case report. *Am J Med Genet* 155: 845-849, 2011.
 22. Shimojima K, Isidor B, Le Caignec C, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *Am J Med Genet* 155: 732-736, 2011.
 23. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K : Adult-onset hereditary

- pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet* 48 : 205-209, 2011.
24. Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T : Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. *J Med Genet* 48 : 117-122, 2011.
 25. Kibe T, Mori Y, Okanishi T, Shimojima K, Yokochi K, Yamamoto T : Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale. *Am J Med Genet* 155A : 215-220, 2011.
 26. Yamamoto T, Shimojima K, Nishizawa T, Matsuo M, Ito M, Imai K : Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6. *Am J Med Genet* 155A: 113-119, 2011.
 27. 山本俊至. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析. *小児科* 12: 1591-1597, 2011.
 28. 下島圭子, 山本俊至. iPS細胞の小児神経疾患の病態解析への応用. *脳* 2 1 14: 218-223, 2011.
 29. 山本俊至, 下島圭子. アレイCGH法:新技術によるてんかんの遺伝子研究. *Epilepsy* 5: 47-52, 2011.
 30. Suzuki, S.O., Iwaki, T., Arakawa, K., Furuya, H., Fujii, N., Iwaki, A. An autopsy case of adult-onset hereditary spastic paraplegia type 2 with a novel mutation in exon 7 of the proteolipid protein 1 gene. *Acta Neuropathol.* 122: 775-781, 2011.
 31. Miura, S., Shibata, H., Kida, H., Noda, K., Toyama, T., Iwasaki, N., Iwaki, A., Ayabe, M., Aizawa, H., Taniwaki, T., Fukumaki, Y. Partial *SPAST* and *DPY30* deletions in a Japanese spastic paraplegia type 4 family. *Neurogenetics.* 12: 25-31, 2011
 32. Matsuoka, T., Fujii, N., Kondo, A., Iwaki, A., Hokonohara, T., Honda, H., Sasaki, K., Suzuki, S.O., Iwaki, T. An autopsied case of sporadic adult-onset amyotrophic lateral sclerosis with FUS-positive basophilic inclusions. *Neuropathology.* 31: 71-76, 2011.
 33. Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. 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.* 2011;56:110-24.
 34. Nagase H, Ishikawa H, Nishikawa T, Kurosawa K, Itani Y, Yamanaka M. Prenatal management of the fetus with lethal malformation: from a study of oligohydroamnios sequence. *Fetal and Pediatric Pathology* 2011;30:145-149.
 35. Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]
 36. Ozawa K, Ishikawa H, Maruyama Y, Nagata T, Nagase H, Itani Y, Kurosawa K, Yamanaka M. Congenital omphalocele and polyhydramnios: A study of 52 cases. *Fetal Diagn Ther* 2011 Jun 25. [Epub ahead of print]
 37. Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2012;171:301-305.
 38. Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation

- 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). Cong Anom (in press)
39. Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155:1511-6.
 40. Takagi M, Hori N, Chinen Y, Kurosawa K, Tanaka Y, Oku K, Sakata H, Fukuzawa R, Nishimura G, Spranger J, Hasegawa T. Heterozygous C-propeptide mutations in COL1A1: Osteogenesis imperfect type IIC and dense bone variant. *Am J Med Genet A* 2011 155:2269-73.
 41. 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* 2011;80:293-6.
 42. Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible omplications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet* 2011;56:707-715.
 43. Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
 44. Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev* 2011;33:437-441.
 45. Tanoue K, Matsui K, Ohshiro A, Yamamoto A, Hayashi T, Fujimoto J, Osaka H. Acute encephalopathy in two cases with severe congenital hydrocephalus. *BrainDev*. 2011;33(7):616-9
 46. Arai M, Osaka H (2011) Acute leukoencephalopathy possibly induced by phenytoin intoxication in an adult patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Epilepsia* 52 (7):58-61.
 47. Tsuji M, Mazaki E, Ogiwara I, Wada T, Iai M, Okumura A, Yamashita S, Yamakawa K, Osaka H (2011) Acute encephalopathy in a patient with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 42 (2):78-81.
 48. 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(1-2):179-81
 49. Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, Kurosawa K, Osaka H (2011) 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev* 33 (6):521-524.
 50. Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N (2011) Rapid detection of a mutation causing X-linked leukoencephalopathy by exome sequencing. *J Med Genet* 48 (9):606-609.
 51. Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T, Iai M, Tsuji M, Yamashita S, Aida N, Kure S, Osaka H (2011) Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev*. 10.1016/j.braindev.2011.01.005

52. Saitsu H, Osaka H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N (2011) A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5. *Brain Dev*. doi:S0387-7604(11)00182-3
53. Tanoue K, Matsui K, Ohshiro A, Yamamoto A, Hayashi T, Fujimoto J, Osaka H (2011) Acute encephalopathy in two cases with severe congenital hydrocephalus. *Brain Dev* 33 (7):616-619.
54. Wada T, Shimbo H, Osaka H (2011) A simple screening method using ion chromatography for the diagnosis of cerebral creatine deficiency syndromes. *Amino Acids*. doi:10.1007/s00726-011-1146-1
55. Saitsu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. (2011) Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet A*. 2011 Nov 21. doi:10.1002/ajmg.a.34363.
56. Takanashi J, Somazawa F, Maruyama K, Terada H, Xu D, A. Barkovich AJ. Metabolic changes in early childhood using LCMoel with corrected water scaling method. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 174-180.
57. Takanashi J, Shirai K, Sugawara Y, Okamoto Y, Obonai T, Terada H. Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *J Neurol Sci* in press.
58. Takanashi J, Takahashi Y, Imamura A, Kodama K, Watanabe A, Tominaga K, Muramatsu K, Barkovich AJ. Late delirious behavior with 2009 H1N1 influenza; mild autoimmune-mediated encephalitis? *Pediatrics* in press.
59. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi J, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndrome. *Brain Dev* in press.
60. Shioda M, Hayashi M, Takanashi J, Osawa M. Lesions in the central tegmental tract in autopsy cases of developmental disorders. *Brain Dev* 2011; 33: 541-547.
61. Oyazato Y, Iijima K, Emi M, Sekine T, Kamei K, Takanashi J, Nakao H, Namai Y, Nozu K, Matsuo M. Molecular analysis of *TSC2/PKDI* contiguous gene deletion syndrome. *Kobe J Med Sci* 2011; 57: E1-E10.
62. Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi J, Nagata R, Okumura A, Kasii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *Brain Dev* 2012; 34: 124-127.
63. Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi J, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of *CASK* in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet* 2012; 131: 99-110.
64. Takanashi J. Wide range of CNS manifestations of rotavirus infection. *Brain Dev* 2011; 33: 9.
65. Takanashi J. Moyamoya disease in children. *Brain Dev* 2011; 33: 229-234.
66. Omata T, Takanashi J, Wada T, Arai H, Tanabe Y. Genetic diagnosis and acetazolamide treatment of familial hemiplegic migraine. *Brain Dev* 2011; 33: 332-334.
67. Hasegawa S, Saito S, Takanashi J, Morokoshi Y, Furukawa T, Saga T, Aoki I. Evaluation of ferritin-overexpressing brain in newly developed transgenic mice. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 179-184.
68. Shinohara M, Saitoh M, Takanashi J, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T,

Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain Dev* 2011; 33: 512-517.

69. Yu L-H, Morimura T, Numata Y, Yamamoto R, Inoue N, Antalffy B, Goto Y, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Effect of curcumin in a mouse model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Mol Genet Metab* in press.

学会発表

2010年

1. K Inoue, N Aoyagi-Inoue, Y Itoh, Y Inoue, Y Matsuda, M Inagaki, T Inoue, Y Goto, S Kohsaka, C Akazawa. Modeling a complex neurocristopathy, PCWH, in a *Sox10* BAC transgenic mouse. 18th Biennial Meeting of the International Society for Development Neuroscience. 8 June 2010, Estoril, Portugal
2. K Deguchi, K Kubo, DL Armstrong, K Nakajima, K Inoue. Abnormal neuronal migration with ischemic brain injuries may cause cognitive dysfunction in extremely preterm infants. 18th Biennial Meeting of the International Society for Development Neuroscience. 8 June 2010, Estoril, Portugal
3. 井上 健、小坂 仁、黒澤健司、高梨潤一、山本俊至、岩城明子 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究 第52回日本小児神経学会総会 2010年5月21日 博多
4. 出口貴美子、久保健一郎、仲嶋一範、井上健 周産期脳障害による高次脳機能障害のマウスモデル 第52回日本小児神経学会総会 博多 5.22, 2010
5. 井上 健、岩城明子、小坂 仁、黒澤健司、高梨潤一、出口貴美子、山本俊至 先天性大脳白質形成不全症：難治性疾患克服研究事業による希少性疾患の統合的研究の推進 第55回日本人類遺伝学会総会 2010年10月30日 大宮
6. 伊藤亨子、井上直子、井上由紀子、松田芳樹、稲垣真澄、高坂新一、後藤雄一、井上高良、赤澤智宏、井上 健 変異型 Sox10BAC トランスジェニックマウスによる複合型神経堤症候群 PCWH のモデル動物の作成 第55回日本人類遺伝学会総会 2010年10月30日 大宮
7. 出口貴美子、久保健一郎、仲嶋一範、井上健 新たな超早産児の虚血性脳障害のモデルマウスの解析：神経前駆細胞の移動障害 第55回日本未熟児新生児学会 神戸 10.10, 2010
8. K. Inoue, N. Aoyagi-Inoue, Y. Itoh, Y. Inoue Y. Matsuda, M. Inagaki, T. Inoue, Y. Goto, S. Kohsaka, C. Akazawa. Sox10 BAC transgenic mouse modeling a complex neurocristopathy, PCWH. 4 Nov 2010, 60th Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Washington DC, USA.
9. 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、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 第15回蔵王セミナー2010.2.20-21 山形
10. 渡辺好宏、藤田利治、和田敬仁、小坂仁、森雅亮、横田俊平 インフルエンザ罹患に伴うせん妄の Delirium Rating Scale による検討、第113回日本小児科学会総会 2010.4.24 盛岡
11. 富永牧子、鮫島希代子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、小坂仁、京田学是、黒澤健司 14番染色体長腕近位部における dosage sensitive genes の推定。日本人類遺伝学会第55回大会 2010.10.28 大宮
12. 荻原郁夫、中山東城、真崎恵美、井上育代、伊藤公一、金田誠、宮本浩行、Takao K. Hensch、沢石由記夫、小坂 仁、藤原建樹、井上有史、山川和弘 電位依存性ナトリウムチャンネル $\alpha 2$ 遺伝子とてんかん 日本人類遺伝学会第55回大会 2010.10.28 大宮
13. 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、MRS が診断に有用であった Creatine transporter deficiency (CTD) の一例 第52回関東小児神経学会 22.3.20 東京
14. 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、小児期発症 Charcot-Marie-Tooth 病の臨床病理学のおよび遺伝学的検討 第52回日本小児神経学会 5月20日～22日福

- 岡
15. 和田敬仁、新保裕子、小坂仁、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、第 52 回日本小児神経学会 5 月 20 日福岡
 16. 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、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、第 52 回日本小児神経学会 5 月 20 日福岡
 17. 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究 (小児神経学会共同研究事業) Towards the diagnosis and therapy of congenital hypomyelinating leukodystrophy 井上健、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、山本俊至、岩城明子、第 52 回日本小児神経学会 5 月 20 日福岡
 18. 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、新型インフルエンザによる急性脳症の臨床的検討、第 52 回日本小児神経学会 5 月 20 日福岡
 19. 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、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、第 53 回関東小児神経学会 22.9.11 東京
 20. Nii T, Fujioka R, Iwaki A, Hattori S, Takao K, Shibata A, Nomura M, Miyakawa T, Fukumaki Y. Comprehensive behavioral analysis of mGluR3 knockout mice. The 33rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2010.12.08.
 21. Miura S, Shibata H, Kida H, Noda K, Iwaki A, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T, Fukumaki Y. Partial *SPAST* and *DPY30* deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. The 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2010.11.05.
 22. 藤山 りか、佐野 のぞみ、渡邊 健二、神田 ゆう子、吉留 幸一、岩城 明子. Pelizaeus-Merzbacher 病患者での嚙下機能評価の経験、第 36 回日本重症心身障害学会学術集会、2010.09.24.
 23. 榎本啓典、岸谷康弘、石川亜貴、古谷憲孝、升野光雄、黒澤健司 LIS1 を含まない 17p13.3 領域の端部欠失を認め低身長・軽度発達遅滞・Miller-Dieker 症候群様の顔貌を呈する 1 女児例 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡
 24. 石川亜貴、岸谷康弘、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、吉橋博史、石切山敏 サブテロメア FISH 解析にて診断に至った 19 番染色体短腕部分トリソミーの 1 例 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡
 25. 榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、黒澤健司 全サブテロメア FISH による診断未定症例のスクリーニング 第 113 回日本小児科学会 2010.4.23-25. 盛岡
 26. 石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、朝倉由美、室谷浩二、安達昌功、黒澤健司、小崎健次郎 CHARGE 症候群 24 例の臨床的検討 第 113 回日本小児科学会 2010.4.23-25. 盛岡
 27. 黒澤健司、黒木良和 先天異常モニタリング調査 (KAMP) からみた多胎発生頻度の推移 第 113 回日本小児科学会 2010.4.23-25. 盛岡
 28. 石川亜貴、黒澤健司、山下純正 MECP2、L1CAM を含む Xq28 領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第 52 回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡
 29. Bamshad MJ, Kurosawa K (31 名中 18 番目), Shendure J. Discovery of a gene for kabuki syndrome by exome sequencing and genotype-phenotype relationship in 110 cases. 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
 30. 黒澤健司 Cytogenetic Array が遺伝医療にもたらすもの 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
 31. 富永牧子、鮫島希代子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、和田敬仁、京田学是、小坂仁、黒澤健司 14 番染色体長腕近位部における dosage sensitive genes の推定 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
 32. 榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、黒澤健司 young-Simpson 症候群の長期的な臨床像—新生児期から青年期にかけて— 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
 33. 石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司 Sotos 症候群 43 例の臨床的検討 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
 34. Wada T, Shimbo H, Mitani T, Osaka H,

- Kurosawa K, Okamoto N. Clinical and Molecular genetic study of ATR-X syndrome Patients in JAPAN and proposal of clinical diagnostic criteria of ATR-X syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
35. Enomoto K, Furuya N, Adachi M, Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondoh T, Kurosawa K. Follow-up and Management of Young-Simpson Syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
36. Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- 2011 年**
1. 井上 健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至, 小坂 仁 先天性大脳白質形成不全症の診断基準と疾患分類の作成 第53回日本小児神経学会 横浜 2011、5、26
2. 沼田有里佳, 岩城明子, 小坂 仁, 黒澤健司, 高梨潤一, 山本俊至, 出口貴美子, 井上 健 全国実態調査による先天性大脳白質形成不全症の疫学的研究 第53回日本小児神経学会 横浜 2011、5、28
3. Inoue K, Numata Y, Ohkubo T, Arima E, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H. A comprehensive nation-wide epidemiological survey for Pelizaeus-Merzbacher disease and associated disorders in Japan. 2011.10.13 12th International Congress of Human Genetics. Montreal, Canada
4. 沼田 有里佳, 守村 敏史, 畠山英之, 横田 睦美, 後藤 雄一, 涌澤 圭介, 植松 貢, 大沼 晃, 井上 健 フレームシフト変異による *PLP1*mRNA の不安定化：軽症型 Pelizaeus-Merzbacher 病の分子病態 第56回日本人類遺伝学会総会 2011年11月12日 千葉
5. 後藤玲央, 小坂 仁, 新保裕子, 後藤雄一, 井上 健 Pelizaeus-Merzbacher-like-disease における *GJC2* プロモーター変異の分子病態解析 第56回日本人類遺伝学会総会 2011年11月10日 千葉
6. 井上 健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至, 小坂 仁 先天性大脳白質形成不全症の統合的研究の推進 第56回日本人類遺伝学会総会 2011年11月12日 千葉
7. 渡辺好宏, 辻 恵, 和田敬仁, 井合瑞江, 山下純正, 小坂仁, 当院で経験した小児期発症歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症のてんかん症状について、第67回神奈川てんかん懇話会 2011.1.29 横浜
8. 谷河純平, 新保裕子, 渡辺好宏, 辻恵, 和田敬仁, 井合瑞江, 山下純正, 小坂仁, 特徴的な顔貌異常を呈する Leigh 脳症(SURF1 遺伝子異常)の1女児例, 第47回神奈川小児神経学会、2011.1.22 横浜
9. 大城亜希子, 田上幸治, 松井潔, 山本敦子, 林拓也, 藤本潤一, 小坂仁, VP シェント術後の先天性水頭症の患児に発症した急性脳症2症例、第47回神奈川小児神経懇話会、2011.1.22 横浜 (座長)
10. H Osaka, A Nezu, H Saitsu, K Kurosawa, H Shimbo, N Matsumoto, K Inoue. A SOX10 binding site mutation in *GJC2* promoter causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease 2011年5月26日(土) 第53回日本小児神経学会総会、English session 横浜
11. 安西里恵, 小坂仁, 露崎悠, 高木篤史, 辻恵, 鮫島希代子, 井合瑞江, 山下純正, 五味淳, 田中水緒, 田中祐吉, 平田善弘, 北河徳彦 遺伝子診断で確定した神経型 Wilson 病の1例 2011年5月26日(土) 第53回日本小児神経学会総会、横浜
12. 辻 恵, 渡辺好宏, 和田敬仁, 井合瑞江, 山下純正, 小坂 仁 診断に苦慮した先天性白質形成不全 Allan-Herndon-Dudley 症候群の兄弟例 2011年5月26日(土) 第53回日本小児神経学会総会、横浜
13. 小坂仁, 才津浩智, 奥田美津子, 高野亨子, 和田敬仁, 井合瑞江, 山下純正, 松本直通, *DKL5* 欠損を認めた早期てんかん性脳症の1女児例, 第68回神奈川てんかん懇話会 平成23年7月30日, 横浜
14. 小坂 仁, 辻恵, 井合瑞江, 山下純正, 荒井元美 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency の2例、第45回日本てんかん学会 2011年10月6日-7日 新潟

15. 奥田美津子、高野亨子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂 仁、高橋幸利
Opsoclonus-myoclonus syndrome に対し、Rituximab を使用した 1 例第 47 回神奈川小児神経懇話会、23 年 6 月 17 日、横浜
16. Fujioka R, Nii T, Iwaki A, Kitaichi, K, Ito I, Shibata A, Nomura M, Hattori S, Takao K, Miyakawa T and Fukumaki Y.
Molecular mechanisms of behavioral abnormalities of knockout mice of *Grm3*. The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2011.12.14.
17. Shibata H., Miura S., Kida H., Noda K., Kaku Y., Iwaki A., Ayabe M., Taniwaki T., Fukumaki Y. Exome sequencing approach to identify the responsible variant for a novel type of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance in the lower extremities found in a Japanese descent. The 61st Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2011.10.13.
18. 黒澤健司、石川亜貴、和田敬仁、小坂仁
Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)の臨床応用 第 53 回日本小児神経学会 2011.5.26-27. 横浜
19. Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. European Human Genetics Conference 2011. 2011.5.28-31. Amsterdam RAI, The Netherlands.
20. 富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、吉橋博史、黒澤健司 全サブテロメア MLPA 法による多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の変異スクリーニング 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
21. 黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜貴、富永牧子、和田敬仁、升野光雄、黒木良和
先天異常モニタリング調査および遺伝外来受診例による先天奇形症候群発生頻度の推定 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
22. 榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、吉橋博史、升野光雄、黒澤健司、黒木良和
歌舞伎症候群の遺伝子変異と表現型の考察 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
23. 榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、升野光雄、近藤達郎、黒澤健司 ヤング・シンプソン症候群の自然歴と医療管理 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
24. 島貴史、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、竹内麻希、関藍 先天代謝異常症を明らかにした、横紋筋融解症を繰り返した染色体複雑構造異常の 1 例 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
25. 石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、上田秀明、康井制洋、黒澤健司 高分解融解曲線分析法 (HRM) による Marfan 症候群原因遺伝子 FBN1 変異スクリーニング。第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
26. 黒澤健司、塩味正栄、浜之上聡、永井淳一、齋藤敏幸、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、升野光雄、気賀沢寿人 del(1)(p22.3p22.1) により Diamond-Blackfan 症候群と好中球減少を呈した 1 女性例。第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
27. 富永牧子、古谷憲孝、榎本啓典、岩崎陽子、今高城治、鈴木宏、若松延明、黒澤健司、欠失型 Mowat-Wilson 症候群の 2 症例。第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
28. 石川亜貴、田中藤樹、重富浩子、続晶子、黒澤健司 頭蓋骨早期癒合を呈した 7 番染色体短腕中間部欠失の女兒例。第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
29. 榎本啓典、菅原祐之、富永牧子、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、土井庄三郎、水谷修紀、黒澤健司 3q22.3 を含む染色体部分欠失に起因する BPES の臨床像。第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
30. 黒澤健司、富永牧子、古谷憲孝、和田敬仁、小坂仁、室谷浩二 新しい染色体微細構造異常 - 15q24 欠失症候群の 1 男児例。第 313 回日本小児科学会神奈川県地方会 2011.11.19. 横浜
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 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

参考資料