

201128243A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

孔脳症の遺伝的要因の解明

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 才津 浩智
(横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学・准教授)

平成24(2012)年 4月

目 次

I.	総括研究報告	
	孔脳症の遺伝的要因の解明	----- 1
	才津 浩智	
	(資料) 研究全体の流れと進行状況	
II.	分担研究報告	
1.	孔脳症および類縁の病態 (periventricular venous infarction) の 臨床・画像に関する検討	----- 7
	萩野谷 和裕	
2.	血管脆弱性をきたす遺伝子変異による孔脳症の臨床解析	----- 10
	加藤 光広	
3.	遺伝子異常を認めた孔脳症の一例	----- 13
	小坂 仁	
4.	研究成果の刊行に関する一覧表	----- 16
5.	研究成果の刊行物・別刷	----- 20

研究要旨

孔脳症は、大脳半球内に脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる先天異常で、脳性麻痺の重要な原因となっている。胎生期における梗塞や出血といった脳循環障害により発生すると推測されているが、その原因の多くは不明である。これまで、プロコラーゲン 4A1 (COL4A1) 遺伝子の異常が一部の家系例で報告され、脳血管の構造異常の関与が示唆されていたが、大多数の孤発例における遺伝学的検討・報告は皆無であった。本研究班は、孔脳症の遺伝的な原因解明を目指して基礎研究者及び臨床医で構成されている。孔脳症の新規原因遺伝子 COL4A2 を発見するという成果のみならず、孔脳症患者の約 15%に COL4A1/COL4A2 の遺伝子異常を同定するという画期的な研究成果が得られている。

研究分担者：

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

A. 研究目的

孔脳症 (porencephaly) は、大脳半球内に脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる先天異常で、片側の側脳室体部に隣接する脳実質に観察されることが多い。脳性麻痺、特に片麻痺の重要な原因である。胎生期における梗塞や出血といった脳循環障害により発生すると推測されているが、その原因の多くは不明である。これまで、プロコラーゲン 4A1 (COL4A1) 遺伝子の異常が一部の家系例で報告されているのみで、孤発例における COL4A1 を含む遺伝学的検討の報告は皆無であった。本研究では、COL4A1 遺伝子とその機能的関連遺伝子 COL4A2 の変異解析と並行して、全ゲノム解析用高密度オリゴ DNA マイクロアレイを用いて発症に関与する染色体構造異常を網羅的に検索することにより、孔脳症の遺伝的要因を明らかにすることを目的

とする。

B. 研究方法

1) 症例の集積と DNA の抽出

宮城県拓桃医療療育センター、山形大学、神奈川県立こども医療センターを中心に症例の集積を行う。小児神経学会の共同研究支援委員会にも申請済みであり、全国の療育センターと協力して検体を集積している。

2) COL4A1 および COL4A2 遺伝子の変異解析

孔脳症の家系例で変異の報告のある COL4A1 遺伝子および COL4A1 とヘテロリマーを形成する COL4A2 遺伝子の変異解析を High resolution Melt (HRM) 法を用いて行い、孤発例における変異の関与を検討する。

3) 染色体構造異常の検出および候補遺伝子スクリーニング

高密度オリゴ DNA マイクロアレイを用いて、COL4A1/COL4A2 遺伝子異常が同定されない症例に対して全ゲノム微細構造異常解

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

4) 責任遺伝子型と孔脳症の臨床病型の比較検討

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1) 症例の集積とDNAの抽出

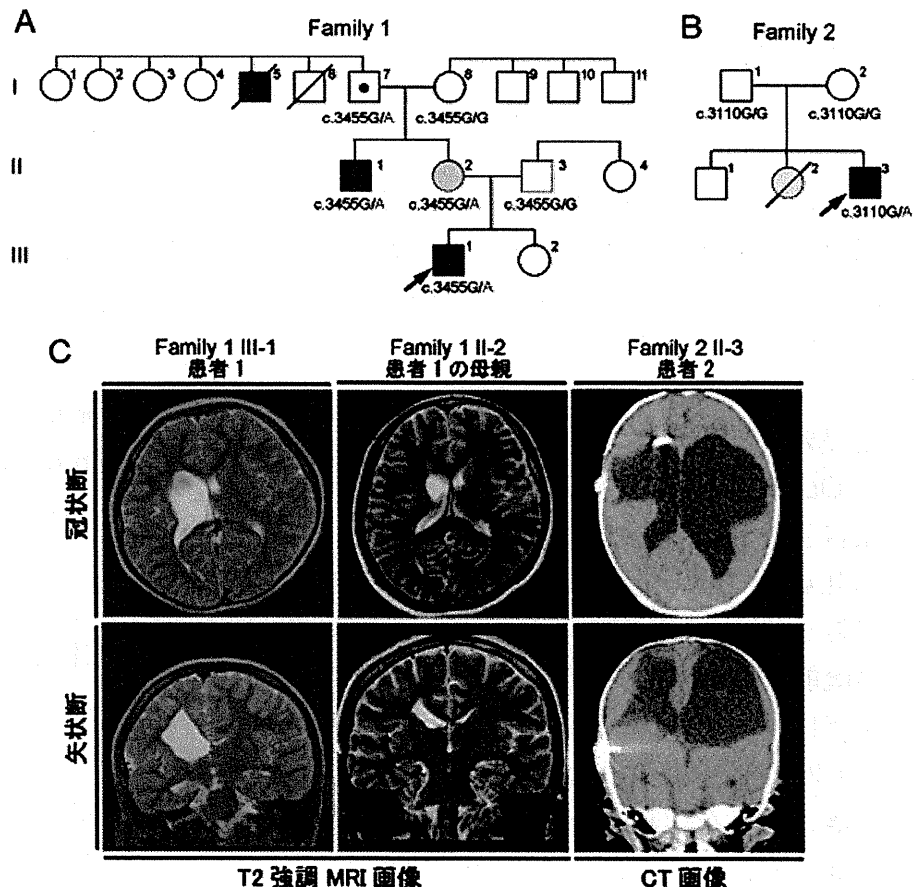
これまでに71例の孔脳症検体が集積した。集積した

検体は詳細な臨床情報が得られる質の高い貴重な研究リソースである。

2) COL4A1 遺伝子および COL4A2 遺伝子の変異解析

COL4A1 遺伝子および COL4A2 遺伝子について HRM 法により、現在までに71症例の変異解析を行った。COL4A1 遺伝子変異は71症例中11症例(15.5%)に認められた。また、COL4A2 遺伝子変異は2症例で認められた(図1)。

<図1A-B>(A) 患者1および(B)患者2の家系図。黒塗りは先天性片麻痺を有することを示し、灰色は画像上異常が認められたことを表す。患児を矢印で示す。変異塩基を赤で示している。(C) 患者1とその母親の T2 強調 MRI 横断像(左、真ん中)と患者2の CT 画像(右)。右側脳室の拡大(左、真ん中)と両側脳室の拡大(右)が認められた。



2名のうちの1名は胎児期に脳出血を認めた孤発例であり、変異は **de novo** であった。もう一方は家族例であり、孔脳症の患児、左上肢の軽微な単麻痺を呈する母親、先天性の片麻痺を呈する母方の伯父、明らかな臨床所見を認めない母方祖父に変異を認めた。孔脳症患者で、**COL4A1/COL4A2** 遺伝子異常が高率に認められるという成果は非常に画期的であり、孔脳症における遺伝子診断の重要性が明らかとなった。

3) 染色体構造異常の検出および候補遺伝子スクリーニング

高密度オリゴ DNA マイクロアレイを用いて、遺伝子変異が同定されない症例に対して全ゲノム微細構造異常解析を開始した。既に29症例でマイクロアレイ解析および定量PCRによる検証が終了しており、遺伝子を含む新規CNVを複数個検出している。遺伝子のエクソンを含む欠失も複数含まれており、現在、両親検体を依頼して、得られた新規CNVが **de novo** の変化かどうかの確認を急いでいる。

4) 責任遺伝子型と孔脳症の臨床病型の比較検討

現在までに同定した **COL4A1** 遺伝子変異は11症例であり、孔脳症を中心とした様々な症状・画像検査所見を呈している(投稿準備中)。**COL4A2** 変異の1例は家族例であり、孔脳症の患児、左上肢の軽微な単麻痺を呈する母親、先天性の片麻痺を呈する母方の伯父、明らかな臨床所見を認めない母方祖父に変異を認めた。頭部MRI画像では片側性あるいは両側性の孔脳症が認められ、その程度も様々であった。このことから、**COL4A2** 変異は片側性から両側性まで、また胎児期の脳出血による脳性麻痺から左上肢の軽微な単麻痺や無症候

性のキャリアーまで、幅広い表現型を引き起こすと考えられた。

D. 考察

本研究班は、2例において **COL4A2** 変異を同定しており、孔脳症の新たな原因遺伝子として世界に先駆けて報告した。また、**COL4A1** 変異は11例(15.5%)を同定した。これらの研究成果は、IV型コラーゲンの異常が孔脳症の発症に大きく関与していることを示唆している。本研究は、これまで遺伝子異常が想定されていなかった病気に、遺伝子異常が関与していることを明らかにした。この成果は、医療現場での遺伝子診断を推進し、患児あるいは無症候性キャリアーの医療管理に重要な情報を与えるものである。

本研究班は、平成22年7月21日にスタートしたにも関わらず短時間で高い実績を示していると考える。これは小児神経の専門家と遺伝医学の専門家の強力なチーム構成によるものと考えている。また、小児神経学会の共同研究支援委員会へ共同研究の申請を行ったことにより、全国の療育センターと協力して検体を集める体制が整備され、解析検体数も飛躍的に増加した。**COL4A2** 変異症例の論文もすで出版されており、**COL4A1** 変異11症例の論文も投稿準備中であることから、この研究成果が発表されることにより、今後も解析検体数の増加は期待できる。

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

E. 結論

研究2年度で、孔脳症の新たな責任遺伝子として *COL4A2* を世界に先駆けて報告した。さらに孔脳症患者の約15%に *COL4A1/ COL4A2* 変異を認めるという画期的な研究成果も得られている。本研究班は極めて強力な体制で効率的に進められており、継続することでさらなる成果が見出される可能性は高いと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoneda Y, Saitsu H, Touyama M, Makita Y, Miyamoto A, Hamada K, Kurotaki N, Tomita H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Ogata K, Naritomi K, Matsumoto N. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like features. *J Hum Genet.* 2012 Feb 2. doi: 10.1038/jhg.2012.7.

Kondo Y, Saitsu H, Miyamoto T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Ryoo NK, Kim JH, Yu YS, Matsumoto N. A family of oculofaciocardiodental syndrome (OFCD) with a novel BCOR mutation and genomic rearrangements involving NHS. *J Hum Genet.* 2012 Feb 2. doi: 10.1038/jhg.2012.4.

Hamdan F*, Saitsu H* (Co-first Author), Nishiyama K, Gauthier J, Dobrzyniecka S, Spiegelman D, Lacaille JC, Décarie JC, Matsumoto N, Rouleau GA, and Michaud JL. Identification of a novel in-frame de novo mutation in SPTAN1 in intellectual disability and pontocerebellar atrophy. *Eur J Hum Genet* 2012 Jan 18. doi: 10.1038/ejhg.2011.271.

Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, and Saitsu H (corresponding author). De novo and inherited mutations in *COL4A2*, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly. *Am J Hum Genet* 2012 Jan

13;90(1):86-90.

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. 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 online.

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.

Sakai H, Suzuki S, Mizuguchi T, Imoto K, Yamashita Y, Doi H, Kikuchi M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Miyake N, Masuda M, Matsumoto N. Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing. *Hum Genet.* 2011 Oct 15 online.

Saitsu H, Igarashi N, Kato M, Okada I, Kosho T, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N. De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe intellectual disability and early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A.* 2011 155A(11):2879-84.

Doi H, Yoshida K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N. Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset, autosomal-recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. *Am J Hum Genet.* 2011 89(2):320-7.

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(3):293-6.

Saitsu H, Osaka H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N. A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5. *Brain Dev.* 2011 Jul 27 Online.

Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet.* 2011 80(2):161-6.

Saitsu H, Kato M, Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Association of genomic deletions in the STXBP1 gene with Ohtahara syndrome. *Clinical Genetics* 2011 Dec 28. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01733.x.

Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clinical Genetics*, 2011 Jun 3.

Saitsu H, Matsumoto N. De novo mutations in epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2011 53(9):806-7.

Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. Rapid detection of a mutation causing X-linked leucoencephalopathy by exome sequencing. *J Med Genet.* 2011 Sep;48(9):606-9.

Tadaki H, Saitsu H, Kanegane H, Miyake N, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Nishimura A, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, Matsumoto N. Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with systemic juvenile idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa. *Int J Immunogenet.* 2011 38(4):287-93.

Tadaki H, Saitsu H, Nishimura-Tadaki A, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Miyake N, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, Matsumoto N. De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet.* 2011 May;56(5):343-7.

学会発表

才津浩智. シンポジウム「染色体異常をめぐってーダウン症の病態解明ー」 ダウン症候群の分子遺伝学的解析. 第51回日本先天異常学会学術集会, 2011年7月23日、東京

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1) 特許取得
無し

2) 実用新案登録
無し

3) その他

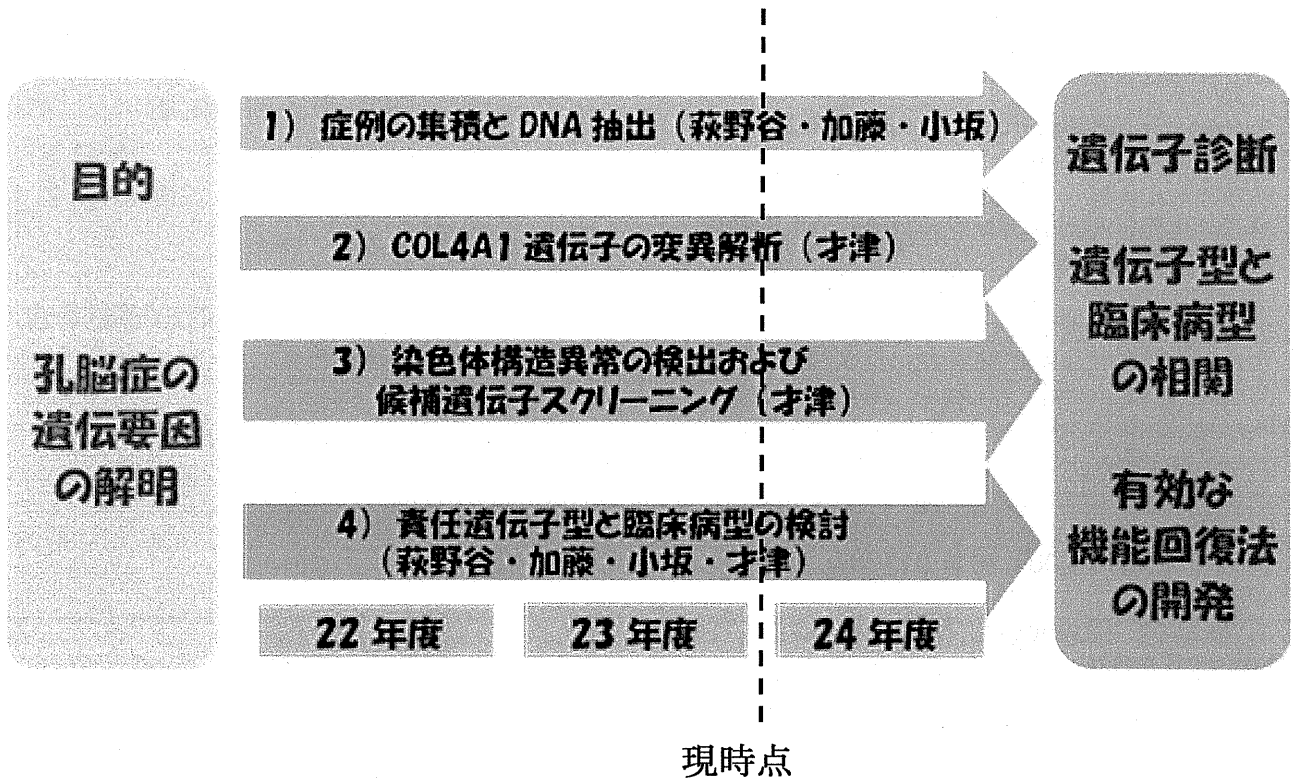
特願 2011-226488

び慢性大脳白質形成不全症患者又は保因者の検出方法

特願 2011-247457

孔脳症又は脳出血のリスクを予測する方法

研究全体の流れと進行状況



孔脳症の原因遺伝子の解明

分担研究課題： COL4A1, COL4A2 の変異を認めた孔脳症の2例

分担研究者 萩野谷和裕 宮城県拓桃医療療育センター

研究要旨：

当センターに通院中の孔脳症の症例にて、COL4A1, COL4A2 に変異を認めた症例の臨床的検討を行った。

A. 研究目的および方法

COL4A1, COL4A2 は 2:1 のヘテロリマーを形成して、基底膜に局在していることがわかっている。最近 COL4A1 の変異による様々な小児神経疾患の病型が報告されてきている。本遺伝子異常により、孔脳症が発症する可能性から、これまで当センター通院中の孔脳症18名について本遺伝子の変異を検討して、2名に変異が認められた。これらの症例の臨床特徴を詳細に検討した。

B. 研究結果

a) 症例1 (7歳男児) (COL4A1 変異例)

40週の満期産正常分娩にて出生。両親に血族結婚はない。生下時体重 3382g, 生下時頭囲 30.5cm。12か月時に左上肢の動きが悪いということで、当センター紹介。左痙直型片麻痺の診断で、外来リハビリ開始となった。MRIでは、右の孔脳症であった。その後1歳3か月時に独歩開始。4歳時に動作停止して嘔吐し、その後右半身痙攣をなる発作が出現した。脳波では左後頭部に棘波が散見され、後頭葉てんかんとして治療が開始された。5歳時に高CK血症が認められた。これは 400-1100 IU/ml と変動するもので、特に運動時の筋痛や筋のクランプなどは訴えなかった。現在7歳であるが、発作はバルプロ酸にてコントロールされている。上肢は筋萎縮がみられ、下肢より上肢に強い麻痺が認められる。短下肢装具を左に装着して自立歩行可能で、発語は流暢である。多動症がみられ、ADHD の診断にてコンサータを処方され反応している。本児には、COL4A1 遺伝子の

c.2931dupT(p.Gly978TrpfsX15)の変異がヘテロで認められた。この変異は父親にも認められているが、父親は現在無症状である。

b) 症例2 (7歳男児) (COL4A2 変異例)

38週生下時体重 2900g, 頭囲 32.5cm にて出生。血族婚はない。在胎31週時に超音波検査にて右側脳室の拡大が認められ、安全のために帝王切開にて出生。仮死無し。生後発達は遅れ、左上下肢の動きが悪いのに気付かれた。MRIでは、右孔脳症の診断。生後10か月時から嘔吐と意識減損する発作が出現した。脳波にて右前頭部に棘波が認められ、12か月時からてんかんとして治療開始された。寝返りは12か月、はいはいは18か月、独歩は3歳から可能となった。発語は流暢であるが、5歳時には痙直型三肢麻痺（両麻痺+左片麻痺）を呈した。6歳時のIQは74(PIQ69, VIQ82)であった。現在両下肢に短下肢装具を装着して地元の学校に通学中。てんかんはCBZとCLBにてコントロールされている。7歳時の脳波では、棘波が右の後頭部に局在しており、発作像からも後頭葉てんかんと考えられた。母親は、満期産正常分娩にて出生し早期発達も正常であったが、18か月時に痙攣が出現し、部分てんかんの診断にて抗けいれん剤を開始されている。その後発作はコントロールされ、13歳時に投薬終了となった。9歳時に笛とピアノの練習が始まった時に左手の不器用に気が付いた。しかし生来走るのは速く、小学では運動会で1位を取り、中学高校とバドミントンクラブに所属していた。中学2年時に激しい頭痛があり、近医にてMRIを施行され脳内に所見があるといわれたが、その

後頭痛は繰り返さなかったため、精査はしていない。31歳時点での所見は、左上肢の clumsiness があり、握力は右/左が 25kg/15kg であった。ミラームーブメントが右に認められた。腱反射は正常で、異常反射も認められない。MR I では右側脳室壁の一部に不整があり、FLAIR ではその部分の壁の高信号が認められ、脳室の軽度の拡張がみられた。軽度の孔脳症または venous infarction の所見であった。母の兄が生来片麻痺があり歩行は可能であるが、装具が必要である。母方の祖父の兄も生来片麻痺が認められた。今回の検討では、患児、母親、母方祖父に COL4A2 の変異 [c.3455G>A(p.Gly1152Asp)] が認められた。父のMR I は正常であった。

C. 考察

既報では水頭無脳症、孔脳症、脳内石灰化のある症例、muscle eye brain/Walker-Warburg phenotype などにおいて、COL4A1 の変異が明らかにされている。これまで、原因の不明であった、pseudoTORCH 症候群や脳内出血、脳室上衣下出血においてもこれらの遺伝子の検討をすることは、脳性麻痺の原因を明らかにするうえでも、患児の家族の今後の家族計画にとっても有用であると思われる。今回、初めて COL4A2 の変異も孔脳症の原因であることが判明した。両遺伝子の機能的連関を考えれば同様の phenotype が予想されたわけであるが、今回の検討でその点を証明したと思われる。

また、現在宮城県内での、5年間の孔脳症、水頭無脳症、裂脳症の発症率を検討中である。前回の検討で、宮城県では、孔脳症が片麻痺に占める割合がかなり高いことがわかっている。結果を海外でのデータと比較検討する予定である。現在、一次調査として県内の病院小児科、新生児科、整形外科にアンケートを送付して概数を確認中である。さらに2次調査にて詳細を検討する。宮城県は、東北大学しかないため情報の交換が容易で、神経疫学に適している点から、ここ数か月以内に結果が判明すると思われる。

D. 健康危険情報

特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, and Saito H. De novo and inherited mutations in COL4A2, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly. Am J Hum Genet.2012;90:86-90.
2. Tsuburaya R, Uematsu M, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Kunishima S, Kato M, Haginoya K, Tsuchiya S. Unusual ribbon-like periventricular heterotopia with congenital cataract in a Japanese girl. Am J Medical Genet part A, (in press)
3. Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Numata Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Fujiwara I, Kure S. Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome. J Neurol Sci. (in press)
4. Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene. Pediatr Int. 2011;53:921-5.
5. Iwasaki M, Nakasato N, Kakisaka Y, Kanno A, Uematsu M, Haginoya K, Tominaga T. Lateralization of interictal spikes after corpus callosotomy. Clin Neurophysiol. 2011;122:2121-7.
6. 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. 2011;42:163-6.
7. Watanabe S, Murayama A, Haginoya K, Tanaka S, Togashi N, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Yoshikawa H, Takayama R, Wakusawa K, Kobayashi S, Sato I, Onuma A. Schinzel-Giedion syndrome: A further cause of early myoclonic encephalopathy and vacuolating myelinopathy. Brain Dev. 2012;34:151-5.
8. Kakisaka Y, Iwasaki M, Haginoya K, Kanno A, Tsuchiya S, Nakasato N. Somatotopic distribution of peri-rolandic spikes may predict prognosis in pediatric-onset epilepsy with sensorimotor seizures. Clin Neurophysiol. 2011 122:869-73.
9. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Uematsu M, Tsuchiya S. A female case of West syndrome with remission of spasms following multiple cerebral hemorrhages. Brain Dev 2011 33:678-82.
10. Sato I, Onuma A, Goto N, Sakai F, Fujiwara I, Uematsu M, Osaka H, Okahashi S, Nonaka I, Tanaka S, Haginoya K. A case with central and peripheral hypomyelination with

hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia
(4H syndrome) plus cataract. J Neurol Sci.
2011;300:179-81.

2. 学会発表

第45回日本てんかん学会 「先天性片麻痺におけるてんかんについて」(2011/10/6-7) 新潟
萩野谷和裕、小林悟、涌澤圭介、田中総一郎、大沼晃

第45回日本てんかん学会 「乳児期に発症した皮質性ミオクローヌスを伴うてんかんの1例」
(2011/10/6-7) 新潟 小林悟、鈴木智、涌澤圭介、田中総一郎、萩野谷和裕、高柳勝

第53回日本小児神経学会 「DMDへのステロイド治療のガイドライン:エキスパートオピニオン」横浜
(2011/5/26-28) 萩野谷和裕

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

孔脳症の遺伝的要因の解明

分担研究課題：血管脆弱性をきたす遺伝子変異による孔脳症の臨床解析

分担研究者 加藤 光広 山形大学医学部小児科学講座

研究要旨：

プロコラーゲン4型 α 1をコードする *COL4A1* 遺伝子の変異は、血管脆弱性をきたし胎生期の脳出血により孔脳症を引き起こす他、脳形成障害と筋ジストロフィー、眼病変を併発する Walker-Warburg 症候群の原因となる。片麻痺に難治性てんかんを併発した孔脳症の症例で *COL4A1* のスプライシング異常をきたす一塩基挿入変異を同定し、てんかん病巣の手術標本に病理学的に限局性皮質異形成が認められた。*COL4A1* 遺伝子変異と限局性皮質異形成との関連性は不明であり、病態解明が必要である。

A. 研究目的

孔脳症の原因として胎生期の虚血・低酸素・出血など血管障害の関与が以前から推定されていたが、2005年に周産期の脳出血と孔脳症をきたす家族例においてプロコラーゲン4型 α 1 (*COL4A1*) 遺伝子変異が原因であることが報告された (Gould DB, et al. Science 2005)。その後、海外の孔脳症や遺伝性血管障害、腎症、動脈瘤、筋痙攣 (HANAC 症候群) の家系において *COL4A1* の変異が追加報告され、我々も昨年国内の孔脳症例において *COL4A1* 変異を同定した。その一方、最近、筋ジストロフィーと脳形成異常を併発する Walker-Warburg 症候群においても *COL4A1* の変異が報告された (Labelle-Dumais C, et al. PLoS genetics 2011)。*COL4A1* 遺伝子は血管の基底膜に発現する IV 型コラーゲン α 1 をコードし、その変異により血管の脆弱性をきたし各種組織障害をきたすと推測される。今回、*COL4A1* 変異を同定した孔脳症の1例で部分てんかんを併発し、てんかん病巣の部分切除標本に限局性皮質異形成を認めたので、その詳細を報告する。

B. 研究方法・症例

症例は7歳の男児。両親は健常。在胎40週、自然分娩で出生。出生時体重2380g。生後7か月から嘔吐と意識混濁を伴う偏視が出現し、てんかんと診断された。脳波では多焦点性棘波お

よび棘徐波複合を認めた。生後13か月に独歩が可能になったが、右片麻痺を認め2歳から運動訓練を開始した。2歳時の頭部MRIで左側脳室体部の部分的な拡大と上下に接する左半卵円中心および左視床上方部分の容量減少を認め、上衣下出血の後遺症が疑われていた。3歳時点の発達指数は56であった。てんかん発作は難治に経過し、上述の複雑部分発作の他に月単位で二次性全般化発作が出現するため、硬膜下電極により発作焦点を同定し、臨床発作の起始部位と考えられた右前頭葉内側の切除が行われた。

孔脳症の遺伝子解析と疫学調査の説明を保護者に行い（聖隷三方原病院横地健治先生）、書面で同意を得た後に、血液を採取しDNAを抽出後、主任研究者の下で *COL4A1* 遺伝子の解析が行われた。

手術標本はホルマリン固定、パラフィン包埋後、Klüver-Barrera 染色の他、抗IV型コラーゲン抗体および抗ラミニン抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。病理学的検索は新潟大学脳研究所柿田明美教授によって行われた。

C. 研究結果

COL4A1 遺伝子のイントロン20のスプライス受容部位に一塩基挿入変異 (c.1121-2_-1 ins A) をヘテロ接合性に認めた。同変異は父にも認められた。RT-PCRの結果、エクソン21がスキ

ップし転写されることが判明し、スプライス異常が確認された。

大脳皮質の神経細胞の配列が乱れ、数個の神経細胞がしばしば近接して存在した。皮質下白質にも神経細胞が数多く分布し、皮質と白質の境界は不明瞭であった。皮質第Ⅲ層には周囲より大型の錐体神経細胞が散見された。異型性は認められず、*dysmorphic neurons* や *balloon cell* も認められず、限局性皮質異形成のⅠ型(FCD type I)の所見に一致していた。Ⅳ型コラーゲンおよびラミニンの免疫染色では、脳軟膜は連続性に染色され、基底板の破綻は確認されなかった。

D. 考察

COL4A1 遺伝子変異による孔脳症と限局性皮質異形成の併発例は本例が初めてである。孔脳症と限局性皮質異形成の併発は、報告自体が非常に少ない。検索し得た限りでは、乳児片麻痺にてんかんを併発し大脳部分切除が行われた21例(孔脳症は8例)のうち6例に、片麻痺の原因と考えられる梗塞病変とは離れて皮質異形成が認められている(Prayson and Hannahoe. *Hum Pathol* 2004)。6例の皮質異形成は限局性であり、*dysmorphic neuron* を認めた1例を除いて本症例同様に *balloon cell* は認められず、全例皮質内の神経細胞の配列異常や皮質層構築の乱れであった。孔脳症8例中の皮質異形成の例数は不明だが、皮質異形成6例中5例に血管周囲の白質萎縮を、他の1例に梗塞病変を認めており、血管障害が示唆される。*COL4A1* 遺伝子の検索は無論なされていないが、皮質形成段階での微細な血行障害が神経細胞の移動に影響を与え、皮質構築の乱れを引き起こした可能性がある。

本例の皮質形成異常の所見は、Walker-Warburg 症候群で見られる所見とは異なっていた。Walker-Warburg 症候群は、一般には、福山型先天性筋ジストロフィー、眼・筋・脳病とともにジストログリカンの翻訳後糖鎖修飾の異常によって生じ、脳軟膜基底板の破綻によって細胞が軟膜を越えて脳表に移動することが脳形成障害 *cobblestone dysplasia* の特徴である。*COL4A1* のミスセンス変異(p.G562F, p.Q1316E)が認められた Walker-Warburg 症候群の2症例の頭部 MRI の変化は *cobblestone dysplasia* に一致しており、やはり本例とは異

なっていた。*Col4a1* のエクソン 40 をスキップし、*triple helix* を構成する17アミノ酸が欠失したマウスでは基底板の破綻による神経細胞の移動障害をきたし、*cobblestone dysplasia* と同様の所見を示す。しかしながら *Col4a1* 変異マウスの筋肉では α 、 β ジストログリカンの発現に変化は認められず、ジストログリカン異常による Walker-Warburg 症候群とは別な機序が起きていると考えられるが、詳細は不明である。本例の *COL4A1* 変異は、ミスセンス変異ではないが、変異マウスと同じ *triple-helix* の一部欠損であり、変異のタイプのみでは脳形成障害の違いを説明できない。限局性皮質異形成と *COL4A1* との因果関係を含めて、今後病態を解明する必要がある。

E. 結論

COL4A1 遺伝子変異による孔脳症例において病理学的に限局性皮質異形成が認められた。*COL4A1* 遺伝子変異と限局性皮質異形成との関連性は不明であり、病態解明が必要である。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 2011;21:563-568
- 2) 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* 2011;42:163-166

2. 学会発表

- 1) 加藤光広：脳形成障害の遺伝型と表現型. 第

- 52 回日本神経病理学会 シンポジウム「脳形成障害とオミックス」: 京都 2011 年 6 月
- 2) 加藤光広: 脳形成異常とてんかん. ランチョンセミナー. 第 45 回日本てんかん学会総会: 新潟 2011 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

孔脳症の遺伝的要因の解明

分担研究課題：遺伝子異常を認めた胎児上衣下出血の一例

分担研究者 小坂仁 神奈川県立こども医療センター神経内科

研究要旨：

COL4A1 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を行い、胎児脳実質内出血症例において変異を同定した。本邦においても、これらの遺伝子異常により、出生前に胎児上衣下出血及び実質内出血をきたす例が存在することが明らかになった。周産期に異常が認められないにも関わらず、片側性の脳室拡大と片麻痺を呈する症例が多く存在するが、これらの原因として *COL4A1* 遺伝子およびその機能的関連遺伝子異常を考慮する必要がある。

A. 研究目的

小児期の脳実質内出血は、多くは未熟児の出生後に認め、上衣下出血に引き続く静脈性の出血性梗塞が原因とされる。2009年には、*COL4A1* 遺伝子異常による、家族性の胎児脳実質症例が報告された(Linda S de Vries, Ann Neurol)。上衣下出血は、小児の片麻痺の主要な原因であり、脳性麻痺や運動障害、学習障害などの発達障害の原因にもなる。昨年は、当院神経内科外来にて観察中の孔脳症の2例において、血管壁成分の遺伝子異常を見出したが、今年度は、胎児期上衣下出血例にこれらの遺伝子異常を見出したので臨床経過を報告する。

B. 研究方法

症例；【妊娠出産歴】28週に胎児脳室拡大を指摘。31週に精査となった。胎児MRIで脳室内出血、脳室拡大、右側の脳室周囲の高輝度が見出された。血小板関連IgGは高値だが抗血小板抗体は陰性であり neonatal alloimmune thrombocytopenia による血小板減少は否定的であった。胎児頭蓋内出血であり両親と分娩方針について相談し、帝王切開を選択した。38週0日、出生体重2938g、頭囲34.8cm、身長48.8cm、Apgarスコア；9点(1分)/10点(5分)

【現病歴】大泉門2cm、陥凹、矢状縫合、鱗状縫合；重積・離開なし。Moro反射は左右差なし。下肢の動きは少し乏しい。

【検査所見】血液検査：Hb 15.7 g/dL, Ht 46.3 %, WBC9700 /mL, Plt 28.4 万 / μ L, PT 50.2%, Fib 120 mg/dl ATIII31.2 %, Pro C 17.4%, Pro S 抗原 13 %, D-dimer 0.73 mg/mL, TORCH 抗体陰性。

髄液検査: cell 17/3 /mm³ (mono7/3, poly2/3)、蛋白 167 mg/dl 糖 48.5 mg/dl ヘモジデリン貧食細胞を認める。

頭部エコー：日齢0に、左/右脳室体部内腔0.5/1.5cm、第三脳室5.2mm、中脳水道内腔あり、第四脳室6.5x3.2mm。左側脳室に上衣下嚢胞あり。右側脳室前角および体部周囲に側脳室周囲高輝度；PVH後の嚢胞あり。

【頭部MRI】右側脳室体部に接する直径1.5cmの嚢胞(PVH後の所見)、左上衣下に小さな嚢胞を認める。T₂強調画像で低信号、SWIで両側脳室壁に沿った低信号となっている。Grade4の脳実質内出血を伴った脳室内出血と考えられるが、脳室拡大は胎児MRIに比べて進行なし。

【その後の経過】

現在4歳であり、痙性左片麻痺はあるが、言語発達遅滞は見られない。ご両親に説明を行い同意のもと、末梢血3mlを採取して、*COL4A1* 遺伝子およびその機能的関連遺伝子の変異解析を行った。

C. 研究結果

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

D、E 考察および結論

上衣下出血は多くの場合、未熟児出生児に見られる。満期出産で周生期に問題ない児に、1-5歳頃に片麻痺が明らかになり、脳画像上上衣下出血による実質内出血とその後の脳室拡大を認める症例は、しばしば経験する。今回の症例を通じて、*COL4A1* 遺伝子およびその機能的関連遺伝子は、孔脳症のような激的な脳破壊病変のみならず、満期産児の胎内で上衣下出血による実質内出血をおこし、小児片麻痺の原因の一部を担うと予想され、今後の検討が待たれる。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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.

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.

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.

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

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 (2011) Mutations in POLR3A and POLR3B Encoding RNA Polymerase III Subunits Cause an Autosomal-Recessive Hypomyelinating Leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 89 (5):644-651.

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

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.

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

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.

Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K,

Osaka H, Kato M, Matsumoto N, and Saitsu H. De novo and inherited mutations in COL4A2, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly. *Am J Hum Genet.* (in press)

Tomiyasu M, Aida N, Mitani T, Wada T, Obata T, Osaka H. Acute hemispheric encephalitis in a pediatric patient: a case report of a serial MR spectroscopy study. *Acta Radiol.* 2011 Dec 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22184675.

B. 学会発表

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

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

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 シヤ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)

Hitoshi Osaka, Atsuo Nezu, Hirotoomo Saitsu, Kenji Kurosawa, Hiroko Shimbo, Naomichi Matsumoto, Ken 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.

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

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

小坂 仁. 診断のための検査と医療的ケア (教育講演) 先天性大脳白質形成不全症の克服へ向けて～患者さんを取巻く医療と研究の進歩～ 第 2 回市民公開セミナー主催: 厚生労働科学研究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」班 平成 22 年 7 月 17 日, 横浜

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

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

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

H. 知的所有権の取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoneda Y. et al., Haginoya K., Kato M., Osaka H. et al., Saitsu H.	De novo and inherited mutations in <i>COL4A2</i> , encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause proencephaly.	Am J Hum Genet	90(1)	86-90	2012
Yoneda Y., Saitsu H. et al.	Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like features.	J Hum Genet	印刷中	未確定	2012
Kondo Y., Saitsu H. et al.	A family of oculofaciocardiodental syndrome (OFCD) with a novel BCOR mutation and genomic rearrangements involving NHS.	J Hum Genet	印刷中	未確定	2012
Hamdan F*, Saitsu H* (Co-first Author) et al.	Identification of a novel in-frame de novo mutation in <i>SPTAN1</i> in intellectual disability and pontocerebellar atrophy.	Eur J Hum Genet	印刷中	未確定	2012
Saitsu H., Osaka H., et al. Kato M. et al.	Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (<i>SRGAP2</i>).	Am J Med Genet A	印刷中	未確定	2012
Saitsu H., Osaka H. et al.	Mutations in <i>POLR3A</i> and <i>POLR3B</i> Encoding RNA Polymerase III Subunits Cause an Autosomal-Recessive Hypomyelinating Leukoencephalopathy.	Am J Hum Genet	89(5)	644-651	2011
Sakai H. et al., Saitsu H. et al.	Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing.	Hum Genet	印刷中	未確定	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
Saitsu H. et al. Kato M. et al.	De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe intellectual disability and early-onset epileptic encephalopathy.	Am J Med Genet A	印刷中	未確定	2012
Doi H. et al. Saitsu H. et al.	Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset, autosomal-recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation.	Am J Hum Genet	89(2)	320-327	2011
Miyake N. et al. Saitsu H, Matumoto N.	A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant.	Clin Genet	80(3)	293-296	2011
Saitsu H. Osaka H. et al.	A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5	Brain Dev	印刷中	未確定	2012
Tsurusaki Y. et al, Saitsu H. et al.	Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy.	Clin Genet.	80(2)	161-166	2011
Saitsu H., Matsumoto N.	De novo mutations in epilepsy.	Dev Med Child Neurol.	53(9)	806-807	2011
Tsurusaki Y. Osaka H. et al., Saitsu H. et al.	Rapid detection of a mutation causing X-linked leukoencephalopathy by exome sequencing.	J Med Genet.	48(9)	606-609	2011
Tadaki H., Saitsu H. et al.	Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with systemic juvenile idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa.	Int J Immunogenet.	38(4)	287-293	2011
Tadaki H., Saitsu H. et al.	De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.	J Hum Genet	56(5)	343-347	2011
Tsuburaya R., et al., Haginoya K. et al.	Unusual ribbon-like periventricular heterotopia with congenital cataract in a Japanese girl.	Am J Med Genet A	印刷中	未確定	2012
Uematsu M, Haginoya K. et al.,	Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome.	J Neurol Sci.	印刷中	未確定	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
Sakamoto O. et al., Haginoya K. et al.	Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene.	Pediatr Int.	53	921-925	2011
Iwasaki M. et al., Haginoya K. et al.	Lateralization of interictal spikes after corpus callosotomy.	Clin Neurophysiol.	122(21)	21-27	2011
Hirose M, Haginoya K. et al. Kato M. et al.	Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space.	Neuropediatrics.	42	163-166	2011
Watanabe S. et al., Haginoya K., et al	Schinzel-Giedion syndrome: A further cause of early myoclonic encephalopathy and vacuolating myelinopathy.	Brain Dev	34	151-155	2012
Kakisaka Y. et al., Haginoya K., et al	Somatotopic distribution of peri-rolandic spikes may predict prognosis in pediatric-onset epilepsy with sensorimotor seizures	Clin Neurophysiol.	122	869-873	2011
Komaki H, et al Kato M. et al.	Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space.	Neuropediatrics	42	163-166	2011
Arai M, Osaka H.	Acute leukoencephalopathy possibly induced by phenytoin intoxication in an adult patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency.	Epilepsia	52(7)	58-61	2011
Tsuji M, et al. Osaka H.	Acute encephalopathy in a patient with Dravet syndrome.	Neuropediatrics	42(2)	78-81	2011
Tsuyusaki Y, et al. Osaka H.	Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hypoglycinemia.	Brain Dev	印刷中	未確定	2012
Tanoue K, et al. Osaka H.	Acute encephalopathy in two cases with severe congenital hydrocephalus.	Brain Dev	印刷中	未確定	2012