

図1 症例1のマイクロアレイ染色体検査結果 16p12.2-11.2重複を認める

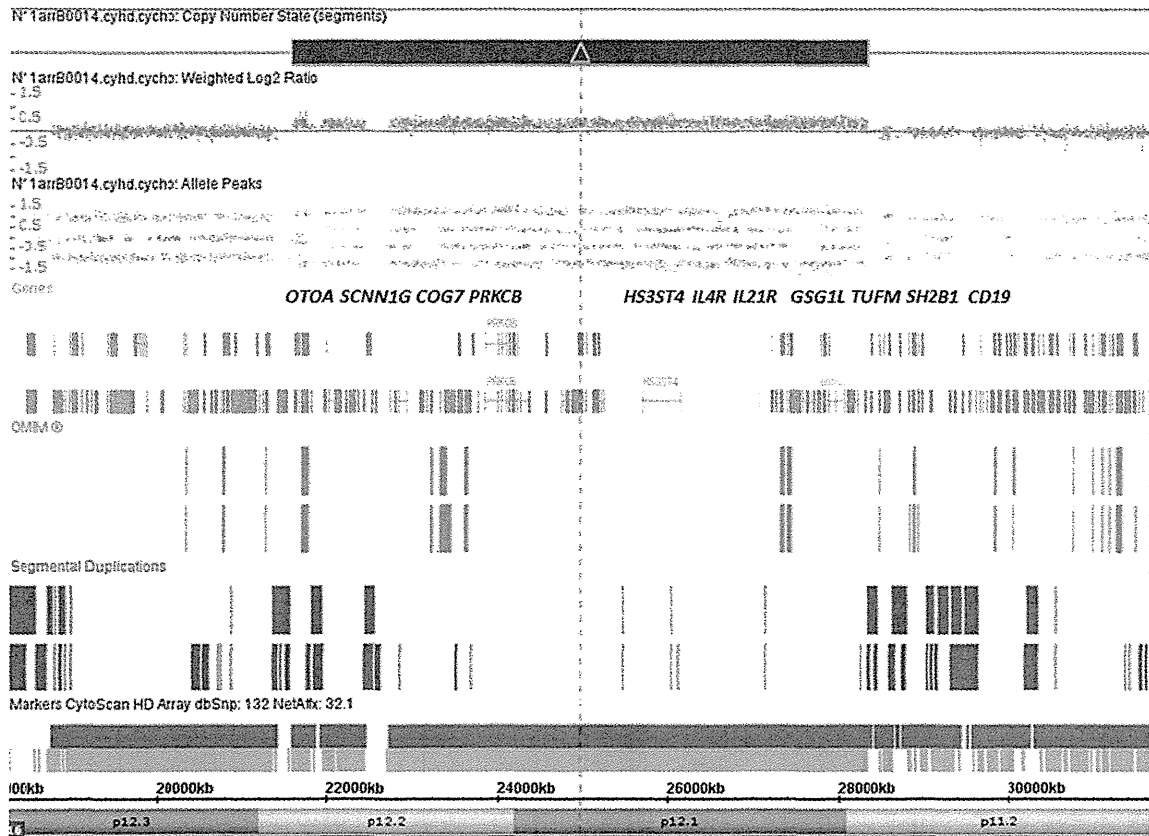


表2 16p13.11 重複症候群の報告例のまとめ (参考文献5を改変した)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	症例 2
診断年齢	1 y	1 y	5 m	9 y	7 m	6 y	7 y	10y	21m	7y	4y 4
性別	F	M	F	M	M	M	F	F	F	M	F
言語遅滞	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
運動発達遅滞	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
異常行動 自閉症	-	-	-	+	-	多動 自閉	ADHD	ADHD 自閉	-	ADHD	- 自閉
てんかん	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
筋緊張低下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
筋緊張亢進	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
脳奇形	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	NA	+
難聴	-	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	-
身長 %	<3	75	NA	>95	50	56	95	94	50	50	95
体重 %	<3	75	4	90	25	25	NA	NA	50	50	95
頭囲 %	NA	75	NA	98	10	NA	50	50	2	50	50
顔貌											
内眼角贅皮	+	+	NA	-	-	-	-	+	+	+	+
耳介低位	+	+	NA	-	-	-	-	-	+	+	+
耳介後方回転	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
鼻異常	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-
口・口蓋異常								+	+	+	-
心臓血管系	-	-	TOF	-	TGA	-	-	-	-	-	-
関節過伸展	-	-	NA	-	-	+	+	+	-	+	+
頭蓋縫合癒合	+	-	NA	-	-	-	-	-	+	-	-
多合指症	+	+	NA	-	-	-	-	-	+	-	-

NA：評価データなし

平成24年度厚生科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

超細密染色体分析から捉え直すヒト発達障害研究

分担研究課題：広汎性発達障害関連遺伝子による病態解明研究

研究分担者 橋本 亮太

大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所

附属子どものこころの分子統御機構研究センター 准教授

研究要旨

広汎性発達障害は、自閉性障害やアスペルガー障害などの自閉症スペクトラム障害を指し、環境因子と遺伝因子による多因子疾患と考えられている。広汎性発達障害の一卵性双生児の一致率は60～90%、遺伝率が90%とされており、統合失調症などの他の精神疾患と比較して、遺伝因子の関与が非常に大きい。今までに、いくつかの遺伝子が広汎性発達障害の原因遺伝子として報告されている。最近、広汎性発達障害において、De novo(新規)のCNV (copy number variation:コピー数変異)が、その原因となっていることが報告されている。そこで、本研究においては、広汎性発達障害患者19例について、De novoのCNVの検討を行った。広汎性発達障害患者19例中、13例においてCNVを同定した。次に両親のゲノムサンプルも用いてde novoの検証を行ったところ、2例においてde novoのCNVであることが確認された。これらのde novoのCNVはどちらも2q13にある重複であった。少ない数における検討であるが、日本人において新規のde novo CNVを同定することができた。このCNVの病的意義については、今後の検討を必要とするが、広汎性発達障害の病態の解明に役立つ知見であると考えられる。

A. 研究目的

広汎性発達障害は、自閉性障害やアスペルガー障害などの自閉症スペクトラム障害を指し、環境因子と遺伝因子による多因子疾患と考えられている。広汎性発達障害の一卵性双生児の一致率は60～90%、遺伝率が90%とされており、統合失調症などの他の精神疾患と比較して、遺伝因子の関与が非常に大きい。

広汎性発達障害の家系研究より、いくつかの候補遺伝子が見出されている。neuroligin3/4 (NLGN3/4) 遺伝子もその一つである。このうちNLGN3 (Arg451Cys) 遺伝子の変異はNLGN3タンパク質のプロセッシングを障害することが知られている。また、NLGN4 遺伝子の1186insT変異はアミノ酸が欠損した未熟なNLGN4遺伝子を作る。Neuroliginは、興奮性シナプスであるグルタミン酸や、抑制性のGABA系シナプスを編成する上で必須の、後シナプスに存在する細胞接着分子とシナプス前β-neurexin (NRXN) と結合し、軸索と連絡する際の機能的前シナプス構造を形成する契機となる。neurexin1 (NRXN1) 遺伝子の変異も広汎性発達障害患者から発見された。さらに、新規のコピー数多型解析により広汎性発達障害患者のNRXN1-containing遺伝子の領域に欠失が認められた。NRXN1とNLGNの結合体はシナプスを発達させる。また、NLGN3遺伝子の変異はNRXN

との結合を阻害する。NLGNは、同じく広汎性発達障害と関連するSHANK3と結合する。SHANKタンパク質は、シナプス形成と樹状突起の成熟に関与する。SHANK3遺伝子を含む遺伝子部位の欠失・転座やSHANK3遺伝子の新規の変異が広汎性発達障害で見出されている。

家族研究ではMorrowらが広汎性発達障害とsodium/hydrogen exchanger 9 (NHE9) 遺伝子の変異との関連を報告している。NHE9 遺伝子は、膜のイオン流入を制御する分子の一つである。一方、広汎性発達障害の一つであるRett症候群は、女性患者の80%において、methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) 遺伝子のde novo変異が認められる。MeCP2はメチル化CpGジヌクレオチドと結合する翻訳抑制体であり、通常はヒストンジアセチラーゼ1やクロマチンの抑制に関与するタンパク質を誘導する。また、AKT1 遺伝子の変異が広汎性発達障害の原因になるという報告はないが、(PI3K)/AKT経路の異常が広汎性発達障害に関与するという報告はいくつかある。以上の様に様々な遺伝子が広汎性発達障害と関連することが見出されている。

昨年度までに、我々は、広汎性発達障害者35例と健常発達者35例のコホートと統合失調症患者45例と健常者45例のコホートの末梢血より樹立した不死化リンパ芽球を用いて、これらの遺伝子のmRNAの発現量

を比較検討し、NLGN3 と SHANK3 遺伝子の mRNA の発現量は有意に減少していることを見出した。

本年度は、これらの遺伝子を含めて、広汎性発達障害の CNV (copy number variation) の探索を行った。

## B. 研究方法

広汎性発達障害患者 19 例において、アフィメトリクス社の CytoScan™ HD Array を用いて、CNV 解析を行った。CNV が見つかった患者においては、qPCR 法を用いて、患者での CNV の確認と、両親のゲノムサンプルを用いて De novo であることを検証した。本研究は、大阪大学倫理審査委員会の承認に基づいて行われた。

### (倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいままでのない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。強制入院（医療保護入院や措置入院）している患者様は対象から除外する。

## C. 研究結果

広汎性発達障害 19 例中、16 例において、ジェノタイプピングに成功し、16 例中、13 例において CNV が同定された。qPCR による確認実験と両親のゲノムサンプルを用いて de novo の検証を行った結果、de novo の CNV が 2 名の患者において見出された。この de novo の CNV

の領域は、ともに 2q13 にあり重複で、どちらもほぼ同じ領域であった。

## D. 考察

広汎性発達障害患者の De novo の CNV を同定し、しかもその CNV が複数の患者に認められた。本領域には、NPHP1 という遺伝子があり、この遺伝子の欠失や変異は、Joubert 症候群や若年性ネフロン癆 1 の原因であることが知られている。Joubert 症候群は、特徴的な小脳と脳幹の形態異常、筋緊張低下、発達遅延、そして間欠的な過呼吸・無呼吸、非典型的な眼球運動の両方又はいずれかを有する疾患であり、若年性ネフロン癆 1 は腎髄質に嚢胞形成を認める疾患である。

一方、NPHP1 遺伝子重複を持つ患者 7 名の症例報告があり、半数以上の患者で、言葉の遅れ・全般性発達障害・異形症・大頭症がみられている。よって、広汎性発達障害との関連が認められる可能性が示唆される。しかし、患者の両親やコントロールサンプルの提供者など、健常人においても NPHP1 重複を持つ例が 3 例見つかっている。

本研究で見いだされた CNV 領域には、NPHP1 以外の遺伝子が数個あるため、これらの遺伝子がより病態に関与している可能性がある。今後、さらなる検討により広汎性発達障害の病態解明につながることを期待される。

## E. 結論

我々は、ヒト発達障害研究に不可欠な発達障害患者を精神医療現場で診療しつつ、研究への同意を取得し、研究参加していただくシステムの構築に成功している。そして、孤発性の広汎性発達障害において、今までに報告のない de novo の CNV を同定した。これらの結果は、新たな診断・治療法のシーズと考えられる。このように本研究は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T, An association analysis of the

- cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet* (in press)
- 2) Kitaichi Y, Hashimoto R, Inoue T, Abekawa T, Kakuta A, Hattori S, Koyama T. Abnormalities in extracellular glycine and glutamate levels in the striatum of sandy mice. *Acta Neuropsychiatrica* (in press)
  - 3) Aleksic B., Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin*. (in press) e-pub ahead of print 2012. 3
  - 4) Ota M. Sato N. Ishikawa M. Hori H. Sasayama D. Hattori K. Teraishi T. Obu S. Nakata Y. Nemoto K. Moriguchi Y. Hashimoto R. Kunugi H. Discrimination of schizophrenic females from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Psychiatry Clin Neurosci*, 66(7):611-7, 2012. 12
  - 5) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res*, 141(2-3):271-3, 2012. 11
  - 6) Okada T, Hashimoto R, Yamamori H, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ikemoto K, KUnii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr Res*, 141(2-3):277-8, 2012. 11
  - 7) Kitazawa M, Ohnuma T, Takebayashi Y, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshimi A, Okochi T, Ikeda M, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No Associations Found between the Genes Situated at 6p22.1, HIST1H2BJ, PRSS16 and PGBD1 in Japanese Patients Diagnosed With Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4): 456-64, 2012. 6
  - 8) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):405-13, 2012. 6
  - 9) Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*, 137(1-3):246-50, 2012. 5
  - 10) Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa Ma, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Research*, 137:264-266, 2012. 5
  - 11) Koide T, Banno M, Aleksic B, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Okada T, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki

- N. Common Variants in MAGI2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients. *PLoS One*, 7(5):e36836, 2012.5
- 12) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. *Schizophr Bull*, 38(3):552-560, 2012.5
  - 13) Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. *PLoS One*, 7(4):e35696, 2012.4
  - 14) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 198(1):7-11, 2012.6
2. 学会発表
- 1) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Kaibuchi K, Kasai K, Sasaki T, JIRAS (Japanese Genetics Initiative for Replicating Association of Schizophrenia). An Association Analysis of the Cardiomyopathy-Associated 5 (CMYA5) Gene With Schizophrenia In A Japanese Population. 20th World Congress of Psychiatric Genetics, 10.14-18 (17), Germany. Poster
  - 2) Nakazawa T, Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. p250GAP/ARHGAP32 regulates spine morphogenesis and is associated with risk for schizophrenia. 8th FENS Forum of Neuroscience, 7.14-18(16), 2012. Barcelona. poster
  - 3) Hashimoto R, Ohi K, Nakazawa T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Trait. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(5), 2012. poster
  - 4) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(4), 2012. poster
  - 5) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、池田市医師会学術講演会、大阪、12.19, 2012. 招待講演
  - 6) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーティングー、岐阜、12.13, 2012 特別講演
  - 7) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーティングー、金沢、11.22, 2012. 特別講演
  - 8) 橋本亮太、疼痛症状のある精神疾患-その鑑別と合併-、第五回日本運動器疼痛学会 シンポジウム、東京有明、11.18, 2012. 招待講演
  - 9) 橋本亮太、中間表現型を用いたヒト脳病態ゲノム解析、公開シンポジウム：第三期のニホンザルバイオリソースプロジェクトーさらなる発

- 展を目指して-ナショナルバイオリソースプロジェクト-第三期を迎えて：NBRの将来展望、東京、11.9, 2012. 招待講演
- 10) 橋本亮太、痛み医療における精神疾患を誰が診るのか？シンポジウム「痛みの医療における質問票を用いた評価法の有用性と限界」、日本臨床麻酔学会第32回大会、郡山、11.1-3(2), 2012. 招待講演
- 11) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. 口演
- 12) 大井一高、橋本亮太、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、山本雅、狩野方伸、武田雅俊、p 250GAP 遺伝子は統合失調症のリスク及び統合失調症型パーソナリティと関連する、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 13) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- $\beta$  シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 14) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、疇地道代、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下について：2チャンネル NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy) による脳機能計測研究、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 15) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、阪大病院における23症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：副作用によって中止した症例の転帰について、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(18), 2012. ポスター
- 16) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 第34回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 17) 橋本亮太、安田由華、山森英長、梅田知美、深井綾子、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、松本直通、武田雅俊、広汎性発達障害の原因遺伝子とその探索ストラテジー-Research strategy for identifying ASD genes-、第34回日本生物学的精神医学会、第11回アジア太平洋神経化学学会大会・第55回日本神経化学学会大会合同シンポジウム、神戸、9.28-10.2(30), 2012. 口演
- 18) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症とNRGN遺伝子：統合失調症の中間表現型への影響、The NRGN gene and schizophrenia: Impact of the gene on intermediate phenotypes for schizophrenia. 第34回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 19) 山森英長、橋本亮太、梅田知美、Cyndi Shannon Weickert、安田由華、大井一高、福本素由己、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者死後脳における、GWASで報告された統合失調症関連遺伝子の発現解析-Expression analysis of schizophrenia risk genes identified in GWAS using post mortem brain-、第34回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 20) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- $\beta$  シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する-The Regulation of gene expression involved in TGF- $\beta$  signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. 第34回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012.

ポスター

- 21) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、大井一高、橋本亮太、下寺信次、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、メタアナリシス解析を用いた DISC 1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究 - Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population -、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 22) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、畦地道代、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下：2 チャンネル NIRS による研究 -Reduced prefrontal activation in Autism Spectrum Disorders:A two-channel NIRS study-第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 23) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、福本素由己、武田雅俊、「ゲノム研究による精神疾患診断は可能か?」、シンポジウム：バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて、Biological marker research towards DSM-V、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 24) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム：統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流：中間表現型を用いた統合失調症の病態解明、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演、座長
- 25) 中澤敬信、橋本亮太、武田雅俊、狩野方伸、シンポジウム：統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流：p250GAP/TCGAP ファミリー RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演
- 26) 橋本亮太、「FM における精神疾患-治療構造の構築法と鑑別診断-」、日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会、長崎、9.15-16(16).2012. 講演
- 27) Yamamori H, Hashimoto R, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from BPD and SZ. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum(2nd EABF). Fukuoka, 9.7-8(7),2012. 口演
- 28) 橋本亮太、うつ病：モノアミン仮説から神経栄養因子仮説へ—新しい治療とより早い診断を目指した神経科学の最前線—、第九回日本うつ病学会総会モーニングセミナー 1、東京、7.27-28(28),2012.
- 29) 中澤敬信、橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、山本雅、武田雅俊、狩野方伸、p250GAP/TCGAP ファミリー RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 30) 橋本亮太、大井一高、安田由華、梅田知美、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 31) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 20 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(24), 2012. 口演
- 32) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第 108 回日本精神神経学会学術総会、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. 口演
- 33) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆 5、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における全ゲノム関連解析による NRGN 遺伝子は前帯状回体積と関連する、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. ポスター
- 34) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、福井 DS フォーラム、福井、5.10,



2012. 講演

- 35) 橋本亮太、増井拓哉、伊藤圭人、小笠原一能、  
笹田和見、小出隆義、足立康則、福本素由己、  
久住一郎、尾崎紀夫、武田雅俊、小山司、加藤  
忠史、Alda スケール（双極性障害患者における  
長期治療効果の後方視的基準）の信頼性の検討、  
第31回リチウム研究会、東京、4. 14, 2012. 講  
演

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録該当なし。

3. その他

該当なし。

超細密染色体分析から捉え直すヒト発達障害研究

分担研究課題：年齢依存性てんかん性脳症の遺伝型と臨床型の関連性の解明

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：

新生児期発症の代表的な年齢依存性てんかん性脳症である大田原症候群の原因遺伝子として *ARX* と *STXBPI* が同定されているが、まだ原因不明例が多い。大田原症候群の遺伝学的な原因を明らかにするために、原因未確定の大田原症候群 12 例と両親に対し次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を行ない、3 症例で *KCNQ2* の新生変異をみいだした。*KCNQ2* 変異を認めた 3 例は、新生児期に強直発作を示し、脳波はサプレッション・バーストを呈した。2 例は抗てんかん剤で発作が消失し、ウエスト症候群に移行した例はなかった。生後 3 か月の例を除き重度の精神遅滞を併発した。*KCNQ2* は良性家族性新生児痙攣の原因遺伝子として知られていたが、てんかん性脳症における *KCNQ2* 変異の同定は予想外の結果であった。*KCNQ2* 変異による大田原症候群の初期症状は他の大田原症候群に典型的であるが、治療反応性やウエスト症候群に移行しない点が異なっており、特徴的な表現型を示す。

A. 研究目的

年齢依存性てんかん性脳症は、てんかんに加え認知機能や運動障害などの発達障害を併発する疾患であり、発達期に応じた特徴的な発作型や脳波所見によって分類される複数のてんかん症候群で構成されている。新生児期に発症する大田原症候群は乳児期にウエスト症候群に移行することが多い代表的な年齢依存性てんかん性脳症である。私たちは *ARX* や *STXBPI* が乳児期発症年齢依存性てんかん性脳症の原因遺伝子であることを明らかにしたが、まだ原因不明例が多い。

本研究では、大田原症候群の原因不明例の遺伝学的な原因の探求と臨床的特徴を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

保護者の承諾を得て、脳形成異常や代謝異常、周産期障害など基礎疾患がなく、*ARX*, *STXBPI* 変異例を除外した大田原症候群の患者 12 例および両親の血液から DNA を抽出し、さらに臨床情報（発作型・脳波・頭部 MRI・使用薬剤と効果・併発症など）を収集した。

DNA は SureSelectXT Human All Exon v4 Kit (Agilent Technologies) を用いてキャプチャー後、HiSeq2000 (Illumina) を用いてシーケンスを行い、de novo 変異を抽出した。変異はサンガー法

による直接塩基配列解析を行い確認した。変異例に共通する特徴を臨床情報から抽出した。

C. 研究結果

3 例に *KCNQ2* 変異を同定した。3 例ともミスセンス変異であった (c.341C>T (p.T114I), c.1010C>G (p.A337G), c.794C>T (p.A265V))。

3 例の年齢は 3 か月、7 歳、7 歳で、女兒 1 例、男児 2 例であった。発症は生後 0-7 日で、初期症状として嘔吐や無呼吸、上肢の振戦を呈し、続けて強直発作が認められた。3 例とも新生児期の初回脳波からサプレッション・バーストを呈し、発作型と合わせて大田原症候群と診断されていた。2 例はフェノバルビタール大量療法もしくはゾニサミドで発作が消失し、ともに 5 歳から複雑部分発作を発症していたが、ウエスト症候群への変容例はなかった。全例発達遅滞を呈し、7 歳の 2 例は有意語がなく重度の精神遅滞を呈した。

D. 考察

今回初めて大田原症候群の 3 症例において *KCNQ2* 変異を認め、*ARX*, *STXBPI* に次いで *KCNQ2* が大田原症候群の原因遺伝子であることが確認された。*KCNQ2* は良性家族性新生児痙攣の原因遺伝子として報告されており、一部の症例で発達障害の併発が報告されていたものの、てんかん性脳

症の原因遺伝子としては予想されておらず、大田原症候群における *KCNQ2* 変異の同定は予想外の結果であった。同じ遺伝子の変異によって異なる表現型をきたすことは他の遺伝子でも知られているが、*KCNQ2* 自体の機能的差異によるのか、他因子の影響かは不明であり、今後の課題である。

*KCNQ2* 変異を認めた 3 例は、新生児期に強直発作を呈し脳波でサプレッション・バーストをきたしており、大田原症候群の典型的な初期所見を呈した。しかし、その後脳波はヒプスアリスミアを示さず、3 例中 2 例で 5 歳まで発作が抑制されていた。大田原症候群の多くは発作が難治で、乳児早期にヒプスアリスミアを呈しウエスト症候群に移行することが知られており、*KCNQ2* 変異による大田原症候群の経過は、大田原症候群の典型例とは異なっている。*KCNQ2* 変異による大田原症候群以外の病型である良性家族性新生児痙攣でも症状は新生児期に一過性である。新生児早期とそれ以降ではイオンチャネルの発現や細胞内外のイオン勾配が異なることが知られており、*KCNQ2* の生理的な役割変化が臨床経過に影響している可能性がある。

## E. 結論

*KCNQ2* 変異は大田原症候群の原因遺伝子である。*KCNQ2* 変異による大田原症候群の初期症状は他の大田原症候群と比べて典型的だが、経過は異なり特徴的である。

F. 健康危険情報  
特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 72:298-300, 2012
- 2) Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: *CASK* aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia* 53:1441-1449, 2012
- 3) Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka

H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H: De Novo and Inherited Mutations in *COL4A2*, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet* 90:86-90, 2012

- 4) 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 *STXBPI* gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 81:399-402, 2012 (\*contributed equally)
- 5) Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N: Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44:376-378, 2012

## 2. 学会発表

- 1) Mitsuhiro Kato: Infantile spasms. International Child Neurology Association / African Child Neurology Association Children with Epilepsy workshop, February 2-4, 2012, Entebbe, Uganda
- 2) Mitsuhiro Kato: Genetic mechanisms of epileptic encephalopathies in infants. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE). The 14th annual meeting of Infantile Seizure Society (ISS), February 18, 2012, Tokyo, Japan
- 3) Mitsuhiro Kato: New genetic discoveries in malignant forms of neonatal seizures. The conjoined congresses of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (ICNCA/OCCN 2012) Symposium: Update in genetics of neonatal seizures, May 31, 2012, Brisbane, Australia
- 4) Mitsuhiro Kato: Genetics in Epilepsy, update. Annual Autumn Meeting of the Korean Child Neurology Society, October 12, 2012, Busan, Korea

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

平成 24 年度厚生科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

超細密染色体分析から捉え直すヒト発達障害研究

分担研究課題：本邦におけるクレアチン欠損症の解析

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  
研究協力者 和田敬仁、新保裕子 神奈川県立こども医療センター神経内科

研究要旨：

治療可能発達遅滞および自閉症の原因として、治療が可能なクレアチン欠損症に着目した。クレアチン欠損症は L-arginine: glycine amidinotransferase 欠損症, guanidinoacetate methyltransferase 欠損症, creatine transporter 欠損症よりなる。欧米では精神遅滞の 2%前後を占めるとも言われるが、本邦での報告例はなく、その頻度も不明である。クレアチン欠損症の診断法としては、高速クロマトグラフィー (HPLC) と質量分析計を用いた測定法が用いられるが、一般的に普及していないため、我々は、HPLC を用いた簡便なスクリーニング法を開発し、昨年本邦初症例を含む 2 家系を見出した。今年度は解析を院外に広げ、新たに 2 家系を見出した。

A. 研究目的

近年発達障害に関わる種々の分子が同定され、病態の理解は飛躍的に進みつつある。特に治療可能発達遅滞および自閉症の原因として近年、先天的なクレアチン (CR) 代謝異常症 (CCDS) が注目されている。CR は、生体内において ATP の速やかな産生に重要な役割を持ち、言語機能を中心とした、知的機能での重要性が近年明らかになりつつある。脳において CR は、血液脳関門を通過しないために、独自の合成、輸送経路を持つことが知られる。これらの異常により、脳性クレアチン欠損症 ; Cerebral creatine deficiency syndromes, CCDS を呈し、(L-arginine: glycine amidinotransferase (AGAT) 欠損症, guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) 欠損症, creatine transporter (SLC6A8) が知られる。これら 3 疾患の共通の症状は精神遅滞、自閉症、てんかんであり、欧米では精神遅滞の 2%前後を占めるといわれるが、本邦では報告例がなく、その頻度は不明である。昨年、私共は、この疾患のスクリーニング方法として、HPLC を用いた簡便な方法を開発し報告した。今年度は、院外からの検体検索につき、当院での倫理会議を経て、当院以外からの検体を収集した。その初年度の結果を報告する。

B. 研究方法

対象は、本邦の原因不明の精神運動発達遅滞児 (5-17 才) であり、アミノ酸代謝異常、染色体検査、甲状腺機能、乳酸・ピルビン酸異常を除外された症例である。臨床歴等から、本疾患を疑われた 10 例 (8 家系) である。インフォームドコンセント所得後、尿 3ml を採取、凍結状態で保存する。凍結尿 500  $\mu$ l に等量のアセトニトリル添加後、氷上に静置し、遠心分離により蛋白を除去後、上清 25  $\mu$ l を用い、CR : クレアチン、GAA : グアニジノ酢酸、GN : クレアチニンを測定し一次スクリーニングした。年齢平均の 2SD の高値あるいは低値とした (AGAT 欠損症 ; GAA/CN  $\downarrow$  CR/CN  $\downarrow$ 、GAMT 欠損症 ; GAA/CN  $\uparrow$  CR/CN 正常、SLC6A8 欠損症 ; GAA/CN 正常、CR/CN  $\uparrow$  ; Table 1)。このスクリーニングにより、異常が疑われた患者については、遺伝子診断の同意を所得後、患者血液から DNA 採取し、それぞれ原因遺伝子である AGAT, GAMT, SLC6A8 遺伝子を PCR ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。

Table 1 Urinary metabolites by CCDS

Disease	GA	CR/CN
AGAT deficiency	Low	Low
GAMT deficiency	High	Normal
SLC6A8 deficiency	Normal	High

C. 研究結果

①精神遅滞症例 10 名のスクリーニングを行い

SLC6A8 ; 4 名の対象者が、一次スクリーニングで陽性とされた。

②これらの4名で、塩基配列を決定したところ、4名(2家系)でSLC6A8異常を確認した(本邦第3, 4家系目)。これらはいずれも、複数の発症者を持ち、母親が保因者であり、軽度の知的障害を合併していた。

#### D. 考察

本邦3, 4家系目となる新たな2家系のCCDS症例を見出した。いずれもSLC6A8欠損症例であった。SLC6A8はX-染色体に位置するため、保因者の母親には、大量クレアチン投与が有効とされ、現在治療を検討している。また、近年クレアチンの類似化合物のシクロクレアチンがトランスポーターの膜を通過し、ATP供与体となりうることが動物実験より示された。(kurosawa Y, et al. *J Clin Invest.* 2012) これによりトランスポーターが欠損している男児においても治療が期待される。

さらに本邦での尿の一次スクリーニングの必要性についても今後の検討課題である。

#### E. 結論

超細密染色体分析を通じ、本邦から治療可能な疾患群が見出される可能性が示された。今後、新たに見出された分子について、より簡便な早期診断、治療を行うため研究を並行させる必要性があると考えられる。CCDSはそのプロトタイプとなりうる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.* 2012; 90(1); 86-90.

Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H. Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev.* 2012;

34(10); 861-865

Koizume S, Ito S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Sakuma Y, Osaka H, Takano Y, Ruf W, Miyagi Y. HIF2 $\alpha$ -Spl interaction mediates a deacetylation-dependent FVII-gene activation under hypoxic conditions in ovarian cancer cells. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40(12); 5389-5401

Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Saitsu H, Salomons GS, Jakobs C, Aida N, Toshihiro S, Kuhara T, Matsumoto N. Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab.* 2012; 106 (1); 43-47.

Tomiyasu M, Aida N, Mitani T, Wada T, Obata T, Osaka H. Acute hemicerebellitis in a pediatric patient: a case report of a serial MR spectroscopy study. *Acta Radiol.* 2012; 53(2); 223-227.

Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia.* 2012; 53(8); 1441-1449.  
Yamashita S, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Iai M, Aida N, Tanaka Y. Neuropathology of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of DARS2. *Brain Dev.* 2012 Jun 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22677571.

Tomiyasu M, Aida N, Watanabe Y, Mori K, Endo K, Kusakiri K, Kershaw J, Obata T, Osaka H. Monitoring the brain metabolites of children with acute encephalopathy caused by the H1N1 virus responsible for the 2009 influenzapandemic: a quantitative in vivo (1)H

MR spectroscopy study. Magn Reson Imaging. 2012; 30(10); 1527-1533.

Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. Epilepsia. 2012; 53(8); 1441-1449.

Kouga T, Iai M, Yamashita S, Aida N, Takanashi JI, Osaka H. A Child with Three Episodes of Reversible Splenial Lesion. Neuropediatrics. 2012 Dec 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23254571.

Yoshihara N, Okuda M, Takano K, Wada T, Osaka H. Idiopathic cranial polyneuropathy with unilateral IX and X and contralateral XI nerve palsy in a 4-year-old boy. Pediatr Neurol. 2012; 47(3); 198-200.

Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu SI, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi JI, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic Spectrum of COL4A1 Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. Ann Neurol. 2012 Aug 25. doi: 10.1002/ana.23736. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23225343

Kimura-Ohba S, Kagitani-Shimono K, Hashimoto N, Nabatame S, Okinaga T, Murakami A, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Hojo K, Tomita R, Taniike M, Ozono K. A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. Am J

Med Genet A. 2013; 161(1); 203-207.

## 2. 学会発表

右舌咽・迷走神経麻痺に左副神経麻痺を併発した男児例 吉原尚子、和田敬仁、奥田美津子、高野亨子、井合瑞江、山下純正、相田典子、小坂仁 第49回 神奈川小児神経懇話会 24年1月28日横浜市立大学附属市民総合医療センター

両側基底核病変を認めたマイコプラズマ脳炎の一例 西悠里 高野亨子 秋庭真理子 奥田美津子 和田敬仁 井合瑞江 山下純正 小坂仁 第50回 神奈川小児神経懇話会平成24年7月21日横浜

汎血球減少をきたした脳梁膨大部脳炎の症例 山本亜矢子、大城亜希子、奥田美津子、高野亨子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁 神奈川県立こども医療センター神経内科 56回日本小児神経学会関東地方会 平成24年3月17日(土) 会場:自治医科大学地域医療情報研修センター

PCDH19 遺伝子欠失の一女兒例 高野亨子 1、秋庭真理子 1、奥田美津子 1、和田敬仁 1、井合瑞江 1、山下純正 1、小坂仁 1、日暮憲道 2、廣瀬伸一 2 神奈川県立こども医療センター神経内科 1、福岡大学医学部小児科 2 第70回神奈川てんかん懇話会 月14日(土) 15:00~横浜

先天性大脳白質形成不全症の臨床症状と分子病態; シンポジウム 小坂仁 1), 井上健 2), 才津浩智 3) 1) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第2部, 3) 横浜市立大学医学部遺伝学教室 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

先天性大脳白質形成不全症: ゲノム解析から診断, 治療への取り組み; シンポジウム 井上健 1), 岩城明子 2), 黒澤健司 3), 高梨潤一 4), 出口貴美子 1), 山本俊至 5), 小坂仁 6) 1) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病2部, 2) 九州大学生体防御医学研究所, 3) 神奈川県立こども医療センター遺伝科, 4) 亀田メディカルセンター小児科, 5) 東京女子医科大学統合医科学研究所, 6) 神奈川県立こども医療センター神経内

科 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

Type4 collagen  $\alpha 2$  chain (COL4A2)の変異は孔脳症の原因となる 萩野谷和裕 1), 荒井洋 2), 小坂仁 3), 加藤光広 4), 横地健治 5), 才津浩智 6) 宮城県拓桃医療療育センター小児神経科, 2) 森之宮病院小児神経科, 3) 神奈川県立こども医療センター小児神経科, 4) 山形大学小児科, 5) 聖隷三方原病院小児神経科, 6) 横浜市立大学医学部遺伝学 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

脳梁膨大部に可逆性病変を有する脳症(MERS)を3回繰り返す, その後抗てんかん薬の内服により再発を認めなくなった1例 甲賀健史 1), 高野亨子 1), 和田敬仁 1), 井合瑞江 1), 山下純正 1), 相田典子 2), 高梨潤一 3), 小坂仁 1) 1) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2) 神奈川県立こども医療センター放射線科, 3) 亀田メディカルセンター小児科 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

Opsoclonus-myoclonus syndrome に対し, Rituximabを使用した1例 奥田美津子 1), 秋庭真理子 1), 高野亨子 1), 和田敬仁 1), 井合瑞江 1), 山下純正 1), 小坂仁 1), 高橋幸利 2) 1) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

West 症候群で発症した, Leigh 脳症(ミトコンドリア遺伝子 8993T>G)の一例 大城亜希子, 奥田美津子, 高野亨子, 和田敬仁, 井合瑞江, 山下純正, 小坂仁 神奈川県立こども医療センター神経内科 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

POLR3B 遺伝子異常の判明した小脳萎縮と脳梁低形成を伴ったび漫性白質形成不全(HCAHC)の姉弟例 戸田壮一郎 1), 高梨潤一 1), 湯浅正太 1), 小坂仁 2), 植松貢 3), 才津浩智 4) 亀田メディカルセンター小児科, 2) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 3) 東北大学医学部小児科, 4) 横浜市立大学遺伝学 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

難聴を合併した Duane 症候群の二例 高野亨子, 奥田美津子, 和田敬仁, 井合瑞江, 山下純正, 小坂仁 神奈川県立こども医療センター神経内科 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

$\gamma$ グロブリン療法が著効した抗 NMDA 受容体脳炎の1例 秋庭真理子 1), 2), 3), 奥田美津子 1), 高野亨子 1), 渡辺好宏 2), 辻恵 3), 和田敬仁 1), 井合瑞江 1), 山下純正 1), 小坂仁 1) 1) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2) 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター, 3) 東京慈恵会医科大学神経生理学研究室 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

小児病院におけるマイクロアレイ CGH 染色体検査の問題点 黒澤健司 1), 富永牧子 1), 和田敬仁 2), 鮫島希代子 3), 石川亜貴 4), 高野亨子 2), 井合瑞江 2), 小坂仁 2), 山下純正 2) 1) 神奈川県立こども医療センター遺伝科, 2) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 3) 群馬県立小児医療センター遺伝科, 4) 北海道立子ども総合医療・療育センター遺伝科 第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌

PLP1 部分欠失による X連鎖性不完全優性瘧疾対麻痺の1家系: PLP1null 変異の臨床的特異性について 松藤まゆみ 1), 中村紀子 2), 友納優子 2), 井上貴仁 2), 井上健 3), 小坂仁 4), 黒澤健司 4), 宇都宮英鋼 5), 高嶋幸男 1) 1) 柳川療育センター小児科, 2) 高木病院小児科, 3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第2部, 4) 神奈川県立こども医療センター神経内科・遺伝科, 5) 福岡山王病院放射線科 第54回日本小児神経学会総会 平成24年5月17-19日 札幌

呼吸障害に対して非侵襲的陽圧換気療法が有効であった新規 PLP1 遺伝子変異による Pelizaeus-Merzbacher 病の1例 松井秀司 1), 難波由喜子 1), 奈須康子 1), 松田光展 1), 牧野道子 1), 和田恵子 1), 赤星恵子 1), 椎木俊秀 1), 舟橋満寿子 1), 鈴木康之 1), 小坂仁 2) 1) 東京小児療育病院小児科, 2) 神奈川県立こども医療センター 第54回日本小児神経学会総会 平成24年5月17-19日 札幌

神経サルコイドーシスと考えられた1例 吉原尚



子 1), 和田敬仁 1), 奥田美津子 1), 高野亨子 1), 井合瑞江 1), 山下純正 1), 相田典子 2), 伊藤進 3), 小坂仁 1) 1) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2) 神奈川県立こども医療センター放射線科, 3) 神奈川県立こども医療センター脳神経外科 第 54 回日本小児神経学会総会平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌

Wernicke 脳症様の画像を呈した Leigh 脳症の 1 例 三宅芙由 1), 和田敬仁 1), 奥田美津子 1), 高野亨子 1), 井合瑞江 1), 山下純正 1), 相田典子 2), 小坂仁 1) 1) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2) 神奈川県立こども医療センター放射線科 第 54 回日本小児神経学会総会 平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌

PLP 遺伝子の重複と ABCD1 遺伝子変異を持つ Pelizaeus-Merzbacher Disease の 1 例 永光信一郎 1), 渡辺順子 1), 芳野信 1), 澁谷郁彦 1), 大矢崇志 1), 山下裕史朗 1), 岩城明子 2), 黒澤健司 3), 小坂仁 4), 下澤伸行 5), 松石豊次郎 1) 久留米大学医学部小児科, 2) 九州大学生体防御医学研究所遺伝情報実験センターゲノム能学分野, 3) 神奈川県立こども医療センター遺伝科, 4) 神奈川県立こども医療センター神経内科, 5) 岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野 第 54 回日本小児神経学会総会 平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌

尿中クレアチン濃度測定により診断できたクレアチントランスポーター欠損症の一例 加藤秀一, 和田敬仁, 新保裕子, 三宅芙由, 奥田美津子, 高野亨子, 井合瑞江, 山下純正, 小坂仁 神奈川県立こども医療センター神経内科 第 54 回日本小児神経学会総会 平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌

臨床からみたグアニジノ化合物代謝異常症; 特別講演 神奈川県立こども医療センター 神経内科 小坂仁, 新保裕子, 和田敬仁 放射線医学総合研究所 富安もよこ 小島 隆行神奈川県立こども医療センター 放射線科 相田 典子 第 33 回グアニジノ化合物研究会 平成 24 年 10 月 20 日 (土) 東京都

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
Saitu H, Kato M, Matsumoto N.	Haploinsufficiency of <i>STXBPI</i> and Ohtahara syndrome.	Noebels J, Avoli M, Rogawski M, Olsen RW, and Delgado-Escueta AV	Jasper's basic mechanism of the epilepsies, 4 <sup>th</sup> edition	Oxford University Press	New York, NY, USA	2012	824-834

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., Matsumoto N, et al.	<i>De novo</i> and inherited mutations in the gene encoding a type IV collagen $\alpha 2$ chain ( <i>COL4A2</i> ) cause porencephaly.	Am J Hum Genet	90 (1)	86-90	2012
Kondo Y, et al., Matsumoto N.	A family of oculofaciocardiodental syndrome (OFCD) with a novel <i>BCOR</i> mutation and genomic rearrangements involving <i>NHS</i> .	J Hum Genet	57(3)	197-201	2012
Saitu H, et al., Matsumoto N.	A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving <i>CDKL5</i> .	Brain Dev	34(5)	364-367	2012
Saitu H, et al., Matsumoto N.	Association of genomic deletions in the <i>STXBPI</i> gene with Ohtahara syndrome.	Clin Genet	81(4)	399-402	2012
Motobayashi M, et al., Matsumoto N, Miyake N.	Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizures and review of literature.	Am J Med Genet Part A	158 (4)	861-868	2012

Osaka H, et al., Matsumoto N.	Contiguous deletion of <i>SLC6A8</i> and <i>BAP31</i> in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness.	Mol Genet Metab	106(1)	43-47	2012
Tsurusaki Y, et al., Matsumoto N.	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.	Nat Genet	44(4)	376-378	2012
Saito H, et al., Matsumoto N.	<i>CASK</i> aberrations in males with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia.	Epilepsia	53(8)	1441-1449	2012
Saito H, et al., Matsumoto N.	Whole exome sequencing identifies <i>KCNQ2</i> mutations in Ohtahara syndrome.	Ann Neurol	72(2)	298-300	2012
Miyake N, et al., Matsumoto N.	<i>KDM6A</i> point mutations cause Kabuki syndrome	Hum Mut	34(1)	108-110	2013

CONTEMPORARY NEUROLOGY SERIES  
PREVIOUS VOLUMES

SERIES EDITOR

Sid Gilman, MD, FRCP

William J. Herdman Distinguished University Professor of Neurology, University of Michigan

Volume 79

PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Robert B. Darnell, MD, PhD, and Jerome B. Posner, MD, FAAN

Volume 78

THE NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSES  
(BATTEN DISEASE)

Second Edition

Sara E. Mole, PhD, Ruth E. Williams, MD, and  
Hans H. Goebel, MD

Volume 77

CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY OF  
THE VESTIBULAR SYSTEM

Fourth Edition

Robert W. Baloh, MD, FAAN, and Kevin A. Kerber, MD

Volume 75

PERIPHERAL NEUROPATHIES IN  
CLINICAL PRACTICE

Steven Herskovitz, MD, Stephen N. Soeisa, MD, and  
Herbert H. Schaumburg, MD

Volume 76

CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY

Third Edition

Jasper H. Duube, MD, and Devon I. Rubin, MD, Editors

Volume 74

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF  
CRITICAL ILLNESS

Third Edition

Educo F.M. Wijdicks, MD, PhD, FACP

Volume 73

NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF CANCER

Second Edition

Lisa M. DeAngelis, MD, and Jerome B. Posner, MD

Volume 72

PRINCIPLES OF DRUG THERAPY IN NEUROLOGY

Second Edition

Michael V. Johnston, MD, and  
Robert A. Gross, MD, Editors

Volume 71

PLUM AND POSNER'S DIAGNOSIS OF  
STUPOR AND COMA

Fourth Edition

Jerome B. Posner, MD, Clifford B. Saper, MD, PhD,  
Nicholas D. Schiff, MD, and Fred Plum, MD

Volume 70

THE NEUROLOGY OF EYE MOVEMENTS

Fourth Edition

R. John Leigh, MD, FRCP, and David S. Zee, MD

NOBELS • AVOLI  
ROGAWSKI • OLSEN  
DELGADO-ESCUETA

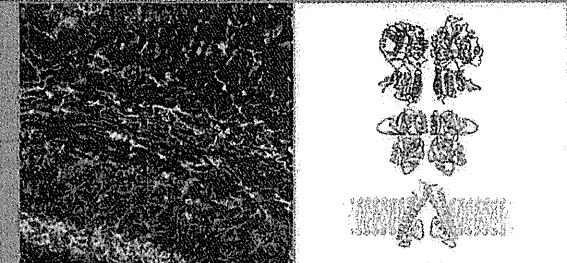
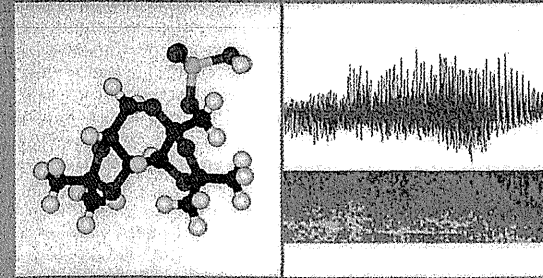
JASPER'S  
BASIC MECHANISMS  
OF THE EPILEPSIES

FOURTH  
EDITION

OXFORD

# JASPER'S BASIC MECHANISMS OF THE EPILEPSIES

FOURTH EDITION



ADVANCE PRAISE FOR JASPER'S BASIC MECHANISMS OF THE EPILEPSIES, FOURTH EDITION

This is a masterfully selected comprehensive collection of topics all closely related to seizures themselves. Most fittingly . . . the editors have taken the opportunity of the publication of this [fourth] edition to uphold a long-standing and powerful tradition for this series. They provide not only a historical perspective on Jasper and his lasting influence on epilepsy research, but also carefully identify current and future issues for the field. . . . The ability of this volume is then made evident by the fact that all such advances will rely on the basic principles outlined in this timely publication." —John Huguenard, PhD, Department of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

The original *Basic Mechanisms of the Epilepsies* by Jasper, Ward, and Pope was a compendium of the best and brightest research of the late 1960s and an inspiration to that generation of investigators. This present book has achieved the same result. The view of the basic mechanisms uncovered by that era of epilepsy researchers has now blossomed into an even more complicated and fascinating picture of the fundamentals of epilepsy, well described by this large group of world-class experts. —Peter L. Carlen MD, FRCP, Departments of Medicine (Neurology), Physiology, and IBBME, University of Toronto, ON, Canada

ISBN 978-0-19-974654-5



9 780199 746545

OXFORD  
UNIVERSITY PRESS

www.oup.com

OXFORD

JEFFREY L. NOBELS, MASSIMO AVOLI  
MICHAEL A. ROGAWSKI, RICHARD W. OLSEN  
ANTONIO V. DELGADO-ESCUETA