

20/23/066A

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24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25(2013)年 4月

目 次

I.	総合研究報告	
	孔脳症の遺伝的要因の解明	----- 1
	才津 浩智	
II.	分担研究報告	
1.	孔脳症・水頭無脳症・裂脳症の宮城県における発生率 に関する検討	----- 6
	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	----- 9
	加藤 光広	
3.	小児期出血性梗塞における遺伝的要因の解明	----- 12
	小坂 仁	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	----- 17
IV.	研究成果の刊行物・別刷	----- 21

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。本研究班は、孔脳症の16%（10/61）に、血管基底膜に発現するIV型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖（COL4A1遺伝子）の異常を同定し、孔脳症には血管脆弱性という遺伝的要因が大きく関与していることを明らかにした。また、裂脳症の50%（5/10）にもCOL4A1変異が同定され、裂脳症も孔脳症と同様に、血管障害によって引き起こされることを明らかにした。また、COL4A1変異は、脳での異常（孔脳症・裂脳症）以外にも、目や筋肉の異常および溶血性貧血など幅広い表現型を引き起こすことが明らかとなった。

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

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

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、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、全国の療育センターと協力して症例の集積を行った。

2) COL4A1およびCOL4A2遺伝子の変異解析

COL4A1およびCOL4A2遺伝子の変異解析を、High resolution Melt (HRM)法を用いて行った。

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、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

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、IV型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖（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あった。本研究班は、 $\alpha 1$ 鎖とヘテロトリマーを形成するIV型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖（COL4A2遺伝子）の異常が、孔脳症の原因となっていることを世界に先駆けて報告した（Am J Hum Genet, 2012）。本研究では、COL4A1/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

した。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した。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。

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

これまでに孔脳症・裂脳症および周産期脳血管障害が疑われる 160 症例が集積した。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。

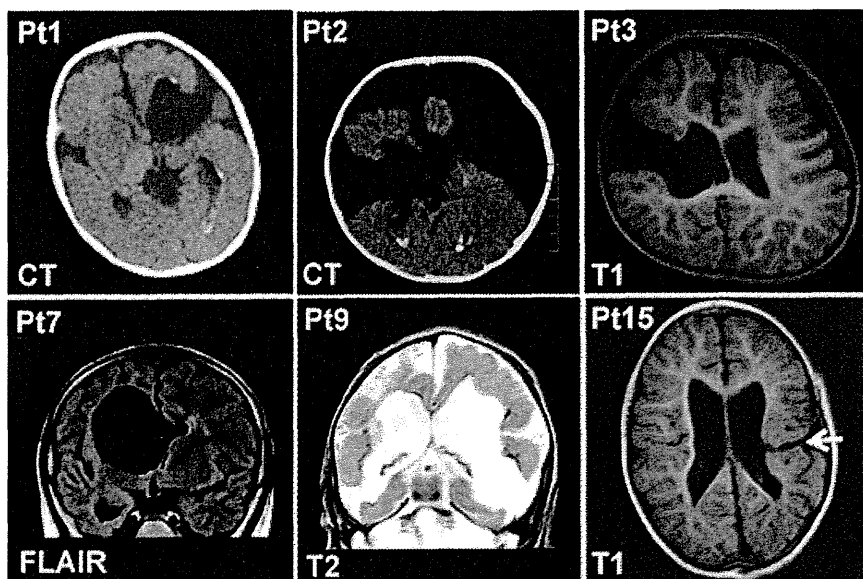
2) COL4A1 遺伝子および COL4A2 遺伝子

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、現在までに孔脳症 61 症例・裂脳症 10 症例の変異解析を行った。COL4A1 遺伝子変異は孔脳症 61 症例中 10 症例 (16%) に認められた。また、孔脳症と同様に、脳循環障害により発生する可能性が示唆されていた裂脳症において、10 症例中 5 例で COL4A1 変異を認めた (図 1)。すなわち、COL4A2 変異の検討 (2 症例で変異を同定) と合わせると、IV 型コラーゲンヘテロトリマー ($\alpha1\alpha1\alpha2$) の遺伝子変異が、約 2 割の患者に認められることが明らかとなった。

<図 1>

COL4A1 変異を有する患者の脳画像。患者 1 (Pt1) および患者 2 の CT 画像では、側脳室周囲の石灰化を認め、TORCH 症候群が疑われた。患者 3, 9, 15 (矢印) はそれぞれ裂脳症を呈している。患者 7 では片側の孔脳症を認めた。



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

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、遺伝子を含む新

規 CNV を複数個検出している。遺伝子のエキ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。しかし、現在までに、両親検体が得られたケースでは、新規 CNV は健常のご両親由来であり、孔脳症と関連のある CNV の特定には至っていない。

4) 責任遺伝子型と孔脳症の臨床病型の比較検討

COL4A1 変異 15 症例の詳細な臨床所見の検討により、1) 孔脳症のみならず、より重症の裂脳症も引き起こす、2) 石灰化を伴うような、TORCH 症候群を疑う症例においても COL4A1 変異が関与、3) 既報の目や筋肉の異常のみならず、溶血性貧血も COL4A1 変異と関連、といった新たな所見も得られている (表 1)。

<表 1>

症例	画像所見	目	筋障害、CK 高値	溶血性貧血	その他
1	両側孔脳症、石灰化	-	-	-	
2	両側裂脳症、石灰化	-	-	-	
3	片側裂脳症、石灰化	-	-	-	
4	両側孔脳症	-	-	-	局所性皮質形成異常
5	両側裂脳症、石灰化	視神経低形成	あり	あり	
6	片側孔脳症	-	あり	-	
7	片側孔脳症	-	あり	-	
8	片側孔脳症	-	-	-	
9	両側孔脳症、石灰化	小眼球症、白内障	-	あり	
10	両側孔脳症	-	-	-	
11	片側孔脳症	白内障	-	-	
12	両側孔脳症と片側裂脳症 石灰化	白内障	-	あり	血尿
13	片側孔脳症	-	あり	-	
14	片側孔脳症	-	あり	あり	血尿
15	片側裂脳症	-	あり	あり	

COL4A1 遺伝子は IV 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖をコードし、IV 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖とヘテロトリマー ($\alpha 1\alpha 1\alpha 2$) を形成して脈管構造の基底膜に発現している。本研究班は、孔脳症・裂脳症患者 71 例中、実に 15 例 (21%) において COL4A1 変異を同定した。COL4A1 変異に比べて数が少ないながらも、COL4A2 変異が孔脳症の原因となっていることもすでに明らかにしており、本研究班によって、孔脳症・裂脳症の遺伝的要因として IV 型コラーゲンの異常が深く関与していることが明らかとなった。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 日にスタート以降、短時間で高い実績を示せていると考える。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、これらの研究成果が発表されたことにより、解析検体数は飛躍的に増加している。

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

D. 考察

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

本年度で、孔脳症・裂脳症の約 2 割に、*COL4A1* 変異が関与していることを明らかにした。また、*COL4A1* 変異は、脳での異常（孔脳症・裂脳症）以外にも、目や筋肉の異常および溶血性貧血など幅広い表現型を引き起こすことが明らかとなった。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

Tsurusaki Y, Kosho T, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. *Clin Genet*. Feb;83(2):135-44, 2013

Miyake N, Yano S, Sakai C, Hatakeyama H, Matsushima Y, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Goto YI, Matsumoto N. Mitochondrial Complex III Deficiency Caused by a Homozygous UQCRC2 Mutation Presenting with Neonatal-Onset Recurrent Metabolic Decompensation. *Hum Mutat*. 2012 Dec 19. doi: 10.1002/humu.22257.

Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai H, 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 (corresponding author). Phenotypic spectrum of *COL4A1* mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol*. Jan;73(1):48-57, 2013

Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. *KDM6A* point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum Mutat*. Jan;34(1):108-10, 2013

Tsurusaki Y, Kobayashi Y, Hisano M, Ito S, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome and related disorders. *J Hum Genet*. 2012 Oct 4. doi: 10.1038/jhg.2012.117.

Miyatake S, Touho H, Miyake N, Ohba C, Doi H, Saitsu H, Taguri M, Morita S, Matsumoto N. Sibling cases of moyamoya disease having homozygous and heterozygous c.14576G>A variant in *RNF213* showed varying clinical course and severity. *J Hum Genet*. Dec;57(12):804-6, 2012

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*. Aug;72(2):298-300, 2012

Miyatake S, Miyake N, Doi H, Saitsu H, Ogata K, Kawai M, Matsumoto N. A Novel *SACS* Mutation in an Atypical Case with Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay (*ARSACS*). *Intern Med*.51(16):2221-6, 2012

Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraishi H, Ito JI, Tanaka H, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics*. Nov;13(4):327-32, 2012

Terao Y, Saitsu H, Segawa M, Kondo Y, Sakamoto K, Matsumoto N, Tsuji S, Nomura Y. Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in *POLR3A* encoding

the catalytic subunit of polymerase III. J
Neurol Sci. Sep 15;320(1-2):102-5, 2012

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*.
Aug;53(8):1441-1449, 2012

Nonoda Y, Saito Y, Nagai S, Sasaki M, Iwasaki
T, Matsumoto N, Ishii M, Saitsu H.
Progressive diffuse brain atrophy in West
syndrome with marked hypomyelination due
to SPTAN1 gene mutation. *Brain Dev*. 2012
May 31.

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. 106 (1):43-47, 2012

Writzl K, Primec ZR, Stražišar BG, Osredkar D,
Pečarič-Meglič N, Kranjc BS, Nishiyama K,
Matsumoto N, Saitsu H. Early onset West
syndrome with severe hypomyelination and
coloboma-like optic discs in a girl with
SPTAN1 mutation. *Epilepsia*.
Jun;53(6):e106-10, 2012

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*. Mar 18;44(4):376-8, 2012

Miyatake S, Miyake N, Touho H,
Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I,
Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H,
Shimajima K, Yamamoto T, Higurashi M,
Kawahara N, Kawachi H, Nagasaka K,
Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y,
Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S,
Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A
variant of RNF213 predicts early-onset and
severe form of moyamoya disease. *Neurology*.
Mar 13;78(11):803-10. 2012

学会発表

H. Saitsu, M. Kato, H. Osaka, N. Moriyama, H.
Horita, K. Nishiyama, T. Yoshinori, H. Doi, N.
Miyake, K. Hayasaka, N. Matsumoto. CASK
aberrations in males with Ohtahara syndrome
and cerebellar hypoplasia. 62th Annual
Meeting of The American Society of Human
Genetics, San Francisco, Nov 9 2012, USA

才津 浩智、加藤 光広、小坂 仁、森山 伸
子、堀田 秀樹、西山 精視、鶴崎 美徳、
三宅 紀子、早坂 清、松本 直通. CASK
の null 変異は小脳低形成を伴う大田原症候群
をひきおこす. 日本人類遺伝学会第 57 回大会
2012 年 10 月 25 日、東京

才津 浩智、米田 祐梨子、萩野谷和裕 荒井
洋、山岡繁夫、松本直通. De novo and inherited
mutations in COL4A2, encoding type IV
collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly. 第
52 回日本先天異常学会学術集会, 2012 年 7
月 7 日 東京

才津 浩智. 発達期の脳神経疾患における遺
伝子解析～次世代シーケンサーの活用～
第 5 回がん・ゲノム重点セミナー 2012 年 6
月 29 日長崎大学

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
無し

平成24年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

孔脳症・水頭無脳症・裂脳症の宮城県における発生率に関する検討

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：

宮城県における孔脳症・水頭無脳症・裂脳症の発生率を明らかにすることを目的とし、疫学調査を実施した。対象は、2007年1月1日から2011年12月31日までの5年間に出生した患者である。この期間における宮城県の出生数は96,136人であり、孔脳症、水頭無脳症、裂脳症のおおよその発生率は出生10万対13.5(95%CI 6.1-20.9), 2.1(95%CI 0-5.0), 1.0(95%CI 0-3.1)人と推定された。孔脳症は諸外国に比し本邦での発生率が高いことが明らかになった。

A. 研究目的および方法

宮城県における孔脳症・水頭無脳症・裂脳症の発生率を明らかにすることを目的とし、疫学調査を実施した。対象は、2007年1月1日から2011年12月31日までの5年間に出生した患者である。本県内の重症心身障害者施設を含む小児専門の大学病院・総合病院・医院33施設、新生児専門の病院2施設、整形外科専門の総合病院25施設に、上記期間中に出生した孔脳症・水頭無脳症または裂脳症と診断された患者数についてアンケートを作成し、郵送、記入、返送を依頼した。

B. 研究結果

(1) 回答率は、小児科82%(27/33施設)、新生児科100%(2/2施設)、整形外科68%(17/25施設)であった。

(2) 上記期間中孔脳症13人、水頭無脳症2人、裂脳症1人が出生したことが確認された。

(3) この期間における宮城県の出生数は96,136人であり、孔脳症、水頭無脳症、裂脳症のおおよその発生率は出生10万対13.5(95%CI 6.1-20.9), 2.1(95%CI 0-5.0), 1.0(95%CI 0-3.1)人と推定された。

C. 考察

諸外国では、孔脳症・孔脳症の極型である水頭

無脳症・裂脳症の発生率は出生10万人に対し3.5人・2.8人・1.5-5.4人と推定されているが、国内での頻度はこれまで不明であった。今回の検討にて、孔脳症は諸外国に比し本邦での発生率が高いことが明らかになった。

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, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai H, 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*. In press
2. Iwasaki M, Uematsu M, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Sato Y, Kobayashi T, Haginoya K, Osawa S, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Parental satisfaction and seizure outcome after corpus callosotomy in patients with infantile or early childhood onset epilepsy. *Seizure* In press

3. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial Epilepsy. *Brain Dev.* In press
 4. Wakusawa K, Kobayashi S, Abe Y, Tanaka S, Endo W, Inui T, Iwaki M, Watanabe S, Togashi N, Nara T, Niihori T, Aoki Y, Haginoya K. A girl with Cardio-facio-cutaneous syndrome complicated with status epilepticus and acute encephalopathy. *Brain Dev* In press
 5. Kobayashi S, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Nakayama T, Uematsu M, Takayanagi M, Yamamoto T, Haginoya K. A case of atypical benign partial epilepsy with action myoclonus. *Seizure* In press
 6. Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral Periventricular Nodular Heterotopia with Megalencephaly: A Case Report. *J Child Neurol* In press
 7. Kakisaka Y, Haginoya K, Takahashi Y, Ochiai T, Fujiwara I, Kikuchi A, Wakusawa K, Kobayashi S, Kikuchi S, Ichihara Y, Takahashi S, Nishino I. Additional Evidence That the Ryanodine Receptor Gene (RYR1) Causes Malignant Hyperthermia and Severe Skeletal Malformations. *Am J Medical Genet part A*, 2013; 161: 234-5.
 8. Numata Y, Onuma A, Kobayashi Y, Sato-Shirai I, Tanaka S, Kobayashi S, Wakusawa K, Inui T, Kure S, Haginoya K. Brain magnetic resonance imaging, and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55: 167-72.
 9. Yokoyama H, Hirose M, Uematsu M, Haginoya K, Iinuma K, Kimura S. Ketotifen overdose in infancy associated with development of epilepsy and mild mental retardation. *Pediatr Int.* 2012 ;54(6):963.
 10. Zhao YJ, Wang H, Liu X, Sun M, Haginoya K. Protective effects of glutamine in a rat model of endotoxemia. *Mol Med Report.* 2012;6:739-44.
 11. 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
 12. Iwasaki M, Uematsu M, Sato Y, Nakayama T, Haginoya K, Osawa S, Itabashi H, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Complete remission of seizures after corpus callosotomy. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10:7-13.
 13. 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.
 14. Kakisaka Y, Uematsu M, Wang ZI, Haginoya K. Abdominal migraine reviewed from both central and peripheral aspects. *World J Exp Med.* 2012; 2:75-77.
 15. 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*, 2012;158A:674-7.
 16. 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.* 2012;315:77-81.
2. 学会発表
1. **Haginoya K**, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Matsumoto Y, Nakayama T, Kobayashi T, Kakisaka Y, Nakasato N. Remote effect of spike discharges in patients with atypical benign partial epilepsy: a SPECT study. 9th Asian &

Oceanian Epilepsy Congress 2012/3/22-25. なし
(Manila)

2. **Haginoya K**, Munakata M, Uematsu M, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Kobayashi T, Kakisaka Y, Abe Y, Kikuchi A, Wakusawa K, Matsumoto Y, Sato I, Ishitobi M, Hirose M. Functional neuroimaging in early infantile epileptic encephalopathy. The 14th annual meeting of infantile seizure society: International symposium on surgery for catastrophic epilepsy in infants. 2012/2/18-19. (Tokyo)
3. 田中総一郎、萩野谷和裕、涌澤圭介、小林悟 ワークショップ1 東日本大震災に学ぶ：小児神経科医に求められること（東日本大震災支援委員会主催）（1）重症心身障害児への対応：ネットワークで支える災害への備え 第54回日本小児神経学会（札幌）2012/5/17-19
4. 田中総一郎、小林悟、涌澤圭介、萩野谷和裕 スピーチバルブによる単純気管切開児の唾液誤嚥防止 第54回日本小児神経学会（札幌）2012/5/17-19
5. 小林悟、涌澤圭介、田中総一郎、萩野谷和裕 東日本大震災発生時の当院での対応状況 第54回日本小児神経学会（札幌）2012/5/17-19
6. 小林悟、阿部裕、涌澤圭介、田中総一郎、萩野谷和裕 脳性麻痺児における小脳萎縮の検討 その1－未熟児 第54回日本小児神経学会（札幌）2012/5/17-19
7. 小林悟、阿部裕、涌澤圭介、田中総一郎、萩野谷和裕 脳性麻痺児における小脳萎縮の検討 その2－正期産児の新生児期を含む乳児期低酸素性虚血性脳症 第54回日本小児神経学会（札幌）2012/5/17-19
8. 萩野谷和裕、荒井洋、小坂仁、加藤光広、横地健治、才津浩智 Type 4 collagen $\alpha 2$ chain (COL4A2)の変異は孔脳症の原因となる 第54回日本小児神経学会（札幌）2012/5/17-19
9. 小林悟、涌澤圭介、田中総一郎、萩野谷和裕 ワークショップ2－3 東日本大震災でのてんかん患者への対応 宮城県拓桃医療療育センターでの経験 第46回日本てんかん学会（東京）2012/10/11-12

F. 知的財産権の出願・登録状況

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：

4型コラーゲン $\alpha 1$ と $\alpha 2$ は2:1でヘテロトリマーを形成し、血管など全組織の基底膜に発現する。コードする遺伝子はそれぞれ *COL4A1* と *COL4A2* であり、*COL4A1* 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。孔脳症の2症例で *COL4A1* に、1症例で *COL4A2* にそれぞれトリプルヘリカルドメインの Gly-X-Y のグリシンが置換されるミスセンス変異を認めた。*COL4A1* 変異例と比較して *COL4A2* 変異例では画像所見および神経症状が軽症であった。*COL4A1* 変異と *COL4A2* 変異の重症度の差は、 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ の構成比率の違いによると考えられる。

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、周産期の脳出血と孔脳症を呈する家族例においてプロコラーゲン4型 $\alpha 1$ (*COL4A1*) 遺伝子変異が2005年に報告された(Gould DB, et al. Science 2005)。我々も一昨年国内の孔脳症例において *COL4A1* 変異を同定した。*COL4A1* 遺伝子は血管の基底膜に発現するIV型コラーゲン $\alpha 1$ をコードし、IV型コラーゲン $\alpha 2$ と2:1のヘテロトリマーを作って機能する。両者いずれか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ことが推測され、予想通り孔脳症の症例で *COL4A2* 変異をみいだした(Yoneda Y, et al. Am J Hum Genet 2012)。*COL4A1* 変異と *COL4A2* 変異の自験例を比較し表現型に差異を認めたので報告する。

B. 研究方法・症例

孔脳症の遺伝子解析と疫学調査の説明を保護者に行い、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* および *COL4A2* 遺伝子の変異解析を行った。*COL4A1* もしくは *COL4A2* 変異例の病歴と神経所見および頭部MRI所見を比較した。

症例1は14歳男児。平成22年度に既に報告しており簡潔に要約する。在胎33週で自然分娩。仮死なし。生後4時間から低酸素が出現し、CT

とMRIで左の孔脳症と側脳室周囲の石灰化、半卵円中心の白質信号異常を認めた。3歳から9歳まで強直間代発作を併発。混合型（痙性+アトニー）四肢麻痺（未頸定）と最重度精神遅滞を認める。

症例2は1歳男児。両親は健常。在胎34週、帝王切開で出生。出生時体重1,422g、頭囲27.6cm (-2.8SD)。脳室内出血と脳室拡大を認め、CTで脳室周囲に石灰化を認めた。胎内感染を疑われサイトメガロウイルスを含む抗体検査が行われたが陰性であり、聴性脳幹反応にも異常を認めなかった。1歳5か月、頭囲42.5cm (-3.0SD)。左片麻痺と言語発達遅滞、斜視を認めた。頭部MRIでは両側脳室の全体的な拡大と大脳深部白質の多巣性T2高信号、脳梁の菲薄化、大槽の拡大を認めた。

症例3は4歳男児。健常な両親と兄2人、姉1人。在胎37週、子癇のため緊急帝王切開で出生。Apgarは8/9点で仮死なし。頭囲正常。出生30分後から一過性の呻吟あり。頭部超音波検査で左側脳室の拡大を認めた。日齢3に痙攣と考えられる右上肢の回旋運動が20分間持続し、頭部MRIで左側脳室前角から体部の軽度拡大および両側前角と後角の深部白質にFLAIRで高信号を認めた。痙攣はフェノバルビタール内服で日齢5以降再発なし。2歳6か月の遠城寺式発達検査はDQ96だったが、3歳7か月にはDQ73と低下し、右痙性片麻痺を認めた。血清の抗サイトメガロウイルス

ス(CMV)IgG が 6000 倍と高かったが、臍帯の CMV DNA 定量 PCR は陰性で胎内の CMV 感染は否定的であった。

C. 研究結果

症例 1 では *COL4A1* 遺伝子に c.2482G>A (p. Gly948Ser) 変異がヘテロ接合性に認められた。両親には同変異は認められず、*de novo* 変異であった。症例 2 では *COL4A1* 遺伝子に c.3245G>A (p. Gly1082Glu) 変異がヘテロ接合性に認められた。両親には同変異は認められず、*de novo* 変異であった。症例 3 では *COL4A2* 遺伝子に c.2740G>A (p. Gly914Arg) 変異がヘテロ接合性に認められた。同変異は父にも認められたが、日本人の正常対照 212 例には認められなかった。

症例 1 と 2 は症例 3 と比較して、在胎週数が短く、発達遅滞の発症が早く程度も重度であり、脳室拡大は両側性で、白質の異常信号の範囲も広範であり、白質容量の減少が強くみられた。

D. 考察

COL4A2 変異例も *COL4A1* 変異例も上衣下を含む深部白質病変主体の孔脳症を呈していた。*COL4A2* と *COL4A1* がコードする IV 型コラーゲンは非繊維性であり、上皮細胞や神経・筋組織、毛細血管などの基底膜に発現し、ラミニンやヘパラン硫酸プロテオグリカンなどともに基底膜の主要な構成成分である。*Col4a1* もしくは *Col4a2* 変異マウスはともに血管異常によって孔脳症をきたし、本研究でも症例 1 と 2 で認められた石灰化は出血の既往を示唆する。脳の血管構築を考えると深部白質に存在する毛細血管の破綻が孔脳症の原因と考えられる。

COL4A2 変異例と *COL4A1* 変異の 2 例を比較すると、画像病変は小さく限定的で、神経症状は頭部画像所見と相関し軽症であった。3 症例に認められたミスセンス変異はいずれもトリプルヘリカルコラーゲンドメインを構成する Gly-X-Y リピートのグリシンが親水性アミノ酸(セリン、グルタミン酸、アルギニン) に置換される点が共通している。これまで Gly-X-Y の変異と表現型の関連性は示されておらず、リピート部やアミノ酸の違いが表現型の違いに与える影響は少ないと考えられる。上述の如く、*COL4A1* がコードする IV 型コラーゲン $\alpha 1$ と *COL4A2* がコードする IV 型コラーゲン $\alpha 2$ は、 $\alpha 1 \alpha 2 \alpha 1$ の組み合わせでプロトマーを作る。*COL4A1* と *COL4A2* の変異

はヘテロ接合性であり、本 3 症例と同様に多くはミスセンス変異であることからドミナントネガティブ効果が示唆されている。 $\alpha 1 \alpha 2 \alpha 1$ のヘテロトリマーとして考えると、 $\alpha 1$ に変異が生じた場合は正常なヘテロトリマーが 25%で、変異 $\alpha 1$ を含む異常なヘテロトリマーは 75% (50%は変異 $\alpha 1$ と野生型 $\alpha 1$ 、25%は 2 本の変異 $\alpha 1$) になることが予想されるが、 $\alpha 2$ の変異では、正常なヘテロトリマーが 50%で、異常なヘテロトリマーが 50%になることが予想され、 $\alpha 2$ の変異アレルの影響は $\alpha 1$ の変異と比較して化学量論的に小さいと推測される(Kuo DS, et al. *Hum Mol Genet* 2012)。実際に *Col4a2* 変異マウスの表現型は *Col4a1* 変異マウスの表現型よりも軽い(Favor J, et al. *Genetics* 2007)。症例 3 の *COL4A2* 変異は父にも認められており、*COL4A2* 変異の浸透率に関しても *COL4A1* 変異の浸透率よりも低い可能性がある。

E. 結論

COL4A2 変異症例は *COL4A1* 変異症例に比べて、MRI 病変は軽度で臨床症状も軽症である。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saito 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

2) Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saito 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

3) Nakamura K, Kato M, Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K: Congenital dysplastic microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum with diffuse intracranial calcification. *J Child Neurol* 27:218-221, 2012

4) 加藤光広：脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker 奇形、Chiari 奇形、二分脊椎 遠藤文夫総編集 小児科診断・治療指針 中山書店 p.744-748 2012 年 9 月

2. 学会発表

- 1) Mitsuhiro Kato: Lissencephaly and related disorders. International Child Neurology Congress (ICNC) Pre Congress Symposium Malformations of Cortical Development, May 27, 2012, Brisbane, Australia
- 2) 加藤光広：脳形成異常と遺伝子. 第 32 回日本脳神経外科コンgres総会：横浜 2012 年 5 月
- 3) 加藤光広：中枢神経系疾患の出生前診断の現状と課題. シンポジウム 5：個別化治療 up to date：遺伝子診断の現状と治療への応用 第 46 回日本てんかん学会：東京 2012 年 10 月 11 日
- 4) 高橋信也、加藤光広、菊池貴洋、才津浩智、松本直通、早坂清：COL4A1 遺伝子変異が同定された孔脳症の 1 例. 第 54 回日本小児神経学会総会：札幌 2012 年 5 月 17-19 日

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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

孔脳症の遺伝的要因の解明

分担研究課題：小児期出血性梗塞における遺伝的要因の解析

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

研究要旨：

小児出血性脳梗塞において *COL4A1/2* 遺伝子の変異解析を行った。13 例中 3 例で *COL4A1* 遺伝子異常を認めた。これらの 3 例は、胎児期に生じた広範な出血性梗塞から裂脳症をきたし、死産となっている症例から、上衣下出血が想定される僅かな脳室拡大がみとめられる軽度の片麻痺症例まで、重症度に幅が認められた。今回、片麻痺児で *COL4A1* 遺伝子異常を認めたことから、脳性麻痺の片麻痺タイプにおける *COL4A1* 遺伝子の関与が示唆される。更に今後 *COL4A1/2* 変異を母親が有する場合、帝王切開の適応や、保因者のフォローアップの方法などを検討し、次子の脳性麻痺の減少や、母親の出血性梗塞の予防策が検討課題と考えられた。

A. 研究目的

小児出血性梗塞は、胎児期においては孔脳症、裂脳症の原因となり、また周生期では多くは未熟児の出生時の上衣下出血に引き続く静脈性の出血性梗塞により、軽微な脳室拡大や孔脳症を呈する。また周生期以降にも、原因不明の出血性脳梗塞を呈する症例が、存在する。これらの出血性脳梗塞における、*COL4A1/2* の関与を検討する。

B. 研究方法

症例；神奈川県立こども医療センター、新生児科および神経内科で 2009-2012 年に入院あるいは外来通院の患者の内、出血性脳梗塞およびそれに基づく脳奇形が疑われた 13 例（内訳；孔脳症・裂脳症；7 名、上衣下出血が想定される脳室拡大；2 名、再発性出血性梗塞；1 例、その他 3 名）より、インフォームドコンセントを所得後、末梢血より DNA を採取し、塩基配列決定がなされた。

C. 結果

COL4A1/2 遺伝子の変異解析を行い、孔脳症・裂脳症では、7 名中 3 例で *COL4A1* 変異；*c.3976G>A*, *p.G1326R/ c.3995G>A*, *p.G1332D/*

c.324+2T>C, を見出した。また上衣下出血が想定される脳室拡大 2 名中 1 例で、*COL4A1* 変異；*c.3037G>A*, *p.Val1013Ile* を見出した。再発性出血性梗塞の 1 例およびその他 2 例では変異を認めていない。

D、E. 考察および結論

c.324+2T>C の症例では、胎児期に生じた広範な出血性梗塞により、裂脳症をきたし、死産となっている、また *c.3976G>A*, *p.G1326R/ c.3995G>A*, *p.G1332D* 症例は、それぞれ、両側性裂脳症および片側性裂脳症をきたしている。一方 *c.3037G>A* (*p.Val1013Ile*) 症例では、片麻痺から CT/MRI が施行され、上衣下出血が想定される軽度の脳室拡大がみとめられたものである。

高度の出血性梗塞から死産に至る症例あるいは、激的な脳破壊病変から、両側性裂脳症となり、定額を見ない重度の四肢麻痺を呈す非常に重篤な症例から、軽い片麻痺で見出される上衣下出血が想定される脳室拡大例まで、非常に表現系は幅広い。

片麻痺は満期出産児の脳性麻痺の 1/3 を占める。多くは周生期に問題はなく、1～5 歳頃に片麻痺の症状が明らかになることが多

い。脳画像検査では上衣下出血による出血性梗塞によると思われる脳室拡大を認める症例が多い。未熟児と異なり、周生期の危険因子も持たない症例が多いため、原因は多くの場合不明である。今回 1 例で *COL4A1* 変異 ; c. 3037G>A, p. Val1013Ile を見出ており、この遺伝子変異が、脳性麻痺の片麻痺の原因の一部を形成している可能性が得られた。

今後は、*COL1A1/2* 変異を母親が有する場合に、次子の帝王切開の適応や、遺伝カウンセリング、保因者のフォローアップの方法などを検討し、脳性麻痺の減少や、成人の出血性梗塞の予防につなげる必要がある。

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 Jan 13;90(1):86-90. Epub 2011 Dec 29.

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 (2012) Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel *SURF1* mutations. *Brain Dev.*
doi:S0387-7604(12)00039-3 [pii]

Koizume S, Ito S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Sakuma Y, Osaka H, Takano Y, Ruf W, Miyagi Y. HIF2 α -Sp1 interaction mediates a deacetylation-dependent FVII-gene activation under hypoxic conditions in ovarian cancer cells. *Nucleic Acids Res.* 2012 Mar 8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22402494.

Yu LH, Morimura T, Numata Y, Yamamoto R, Inoue N, Antalfy B, Goto Y, Deguchi K, Osaka H, Inoue K (2012) Effect of curcumin in a mouse model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Mol Genet Metab* 106 (1):108-114.
doi:S1096-7192(12)00067-4

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 (2012) Contiguous deletion of *SLC6A8* and *BAP31* in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab* 106 (1):43-47.
doi:S1096-7192(12)00069-8

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 Mar 1;53(2):223-7. Epub 2011 Dec 7. PubMed PMID: 22184675.

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 (2012a) *CASK* aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia.*
doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03548.x

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 Dec;30(10):1527-33. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.007.

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 Aug;53(8):1441-9.

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 Sep;47(3):198-200. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.021. PubMed PMID: 22883285

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 Jan;161(1):203-7. doi: 10.1002/ajmg.a.35686. Epub 2012 Dec 13. PubMed PMID: 23239615.

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 α 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慢性白質形成不全(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

γ 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 連鎖性不完全優性痙攣性対麻痺の 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 小畠 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

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
Tsurusaki Y. et al., Saitsu H. et al.	Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients.	Clin Genet	83(2)	135-144	2013
Miyake N. et al., Saitsu H. et al.	Mitochondrial Complex I II Deficiency Caused by a Homozygous UQCRC2 Mutation Presenting with Neonatal-Onset Recurrent Metabolic Decompen-sation.	Hum Mutat	印刷中	未確定	2013
Yoneda Y., Hagi noya K., Kato M., Osaka H., et al., Saitsu H.	Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly.	Ann Neurol	73(1)	48-57	2013
Miyake N. et al., Saitsu H. et al.	KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome.	Hum Mutat	34(1)	108-110	2013
Tsurusaki Y. et al., Saitsu H. et al.	The diagnostic utility of exome sequencing in Jobert syndrome and related disorders.	J Hum Genet	印刷中	未確定	2013
Miyatake S. et al., Saitsu H. et al.	Sibling cases of moyamoya disease having homozygous and heterozygous c.14576G>A variant in RNF213 showed varying clinical course and severity.	J Hum Genet	57(12)	804-806	2012
Saitsu H., Kato M., et al.,	Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome.	Ann Neurol	72(2)	298-300	2012
Miyatake S. et al., Saitsu H. et al.	A Novel SACS Mutation in an Atypical Case with Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS).	Intern Med.	51(16)	2221-6	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
Tsurusaki Y. et al., Saitsu H. et al.	A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance.	Neurogenetics.	13(4)	327-332	2012
Terao Y., Saitsu H. et al.	Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in POLR3A encoding the catalytic subunit of polymerase III.	J Neurol Sci.	320(1-2)	102-105	2012
Saitsu H. Kato M. Osaka H. et al.	CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia.	Epilepsia	53(8)	1441-1449	2012
Nonoda Y. et al, Saitsu H.	Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to SPTAN1 gene mutation.	Brain Dev	印刷中	未確定	2013
Osaka H. et al, Saitsu H. et al.	Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness.	Mol Genet Metab.	106(1)	43-47	2012
Writzl K. et al., Saitsu H.	Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with SPTAN1 mutation.	Epilepsia	53(6)	106-110	2012
Tsurusaki Y. et al., Kato M. et al., Saitsu H. et al.	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.	Nat Genet	44(4)	376-378	2012
Miyatake S. et al., Saitsu H. et al.	Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease.	Neurology	78(11)	803-810	2012
Iwasaki M., et al., Haginoya K. et al.	Parental satisfaction and seizure outcome after corpus callosotomy in patients with infantile or early childhood onset epilepsy.	Seizure	印刷中	未確定	2013
Shiraishi H. Haginoya K. et al.	Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial Epilepsy.	Brain Dev	印刷中	未確定	2013