

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療

小坂 仁¹、新保裕子¹、永井淳一²、黒澤健司³

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター

¹神経内科、²同検査科、³同遺伝科

研究要旨

2009年4月から2012年12月に、当院で Pelizaeus-Merzbacher 病(PMD)が疑われた 33 例について、*PLP1* 遺伝子の定量的 PCR、FISH、シーケンスを行った。量的異常は 11 例（重複；9 例、3 倍；1 例、エクソン 2-7 の欠失；1 例）で認めた。点突然変異は 13 例で認め、ATG>AGG (initiation codon)(exon1), Phe32Val(exon2), Ala39Val(exon2), Ileu176Asn (exon4), Asp203His(exon4), Arg205Lys (exon4), Ala214Asp (exon5), Gly217Asp (exon5) Ala247Val(exon6), Ala248Glu(exon6) IVS2;-1G>A (intron1), IVS4;-2A>C (intron3) はそれぞれ 1 例に、Phe240Leu (exon6) は血縁関係のない 2 例に認めた。PMD 患者における *PLP1* 異常の占める割合は、報告例で 30%~70% と幅が広いが、臨床所見と画像所見を加味した診断基準を適応した今回の解析では 24/33 例(72%)と高率に変異を見出すことが可能であった。また点突然変異が、全変異の 54%の割合を占めており、従来の報告（20~30%）より、高率であった。

研究目的

現在当院では Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の診断を保険診療として、行っている。従来は臨床的に PMD が疑われる症例で、proteolipid protein 1 (*PLP1*) 遺伝子異常を見いだす症例は約半数であった。近年、*PLP1* 以外の中枢ミエリン形成不全遺伝子として *GJC2*, *POLHIA*, *POLHIB*等が見いだされている。*GJC2* 異常による白質形成不全症は、劣勢遺伝形式をとり、乳幼児期の発達は、典型的な PMD より軽度であるが、途中から急速に運動機能を失うことがわかっている。また

POLHIA, *POLHIB* 異常では痙性が目立たず、小脳症状を主症状とし、画像上の小脳萎縮を特徴としている。このように他の遺伝子変異と比較した歳の *PLP1* 遺伝子変異の特徴が明らかになってきたため、*PLP1* 変異検索を最初に行わない症例も出てきている。この 5 年における、当院での *PLP1* 変異解析にて報告する。

研究計画・方法（概要）

2. 研究方法

2009年4月から2012年12月に当院に *PLP1* 解析依頼のあった症例のうち、

臨床所見より、PMD が除外できる患者および女子例をのぞいた 33 例を対象とした。PMD の診断は、参考文献により、診断基準を満たさない患者は、他検索を優先するよう主治医に伝え、今回の症例からは除外している。患者白血球から抽出された全ゲノム DNA を鋳型とし、PLP 遺伝子の定量的 PCR を行い、異常の認められない患者においては、全てのエクソン (1~7 番)、およびプロモータ領域のシーケンスを施行した。

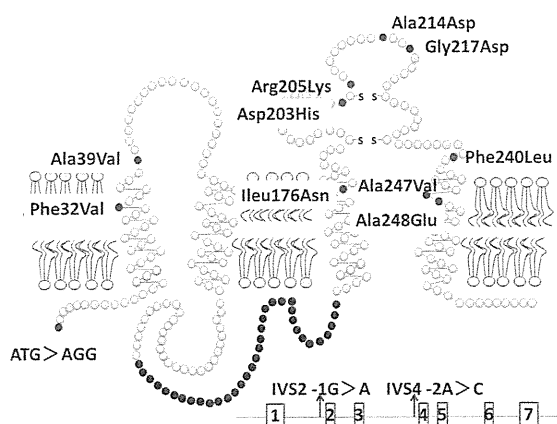
3. 研究結果

33 例の内、25 例で *PLP1* 異常を認めた。量的異常としては、重複が 9 例、3 倍が 1 例、エクソン 2-7 の欠失が 1 例であった。点突然変異は 13 例で認め、ATG > AGG (initiation codon)(exon1), Phe32Val(exon2), Ala39Val(exon2), Ile176Asn (exon4), Asp203His (exon4), Arg205Lys(exon4), Ala214Asp(exon5), Gly217Asp(exon5) Ala247Val(exon6), Ala248Glu(exon6) IVS2;-1G>A (intron1), IVS4;-2A>C (intron3) はそれぞれ 1 例に、Phe240Leu (exon6) は血縁関係のない 2 例に認めた。

表 1 ; 今回認めた *PLP1* 変異

4. 考察

PMD 患者における *PLP1* 異常の占め



る割合は、報告例では 30%~70%と非常に幅が広いが、臨床所見と画像所見を加味した診断基準 (参考文献) を適応した今回の解析では 24/33 例 (72%)と高率に変異を見出すことが可能であった。診断基準を適応することにより、大多数の患者においては *PLP1* 異常を見出すことが可能であると考えられる。また点突然変異が、全変異の 54%の割合を占め、従来の報告 (20-30%)より高率であった、この傾向は本邦の症例の特徴なのか、あるいは重複の検査が別の検査機関で行われているためのバイアスかは今後の検討が必要である。

参考文献

井上 健、岩城 明子、黒澤 健司、高梨 潤一、出口 貴美子、山本 俊至、小坂 仁、先天性大脳白質形成不全症 : Pelizaeus-Merzbacher 病とその類縁疾患、脳と発達 2011 ; 43 : 435-442

1, 論文発表

- (1) Koizume S, Ito S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Sakuma Y, Osaka H, Takano Y, Ruf W, Miyagi Y. HIF2alpha-Sp1 interaction mediates a deacetylation-dependent FVII-gene activation under hypoxic conditions in ovarian cancer cells. Nucleic acids research. 2012;40:5389-5401.
- (2) Kouga T, Iai M, Yamashita S, Aida N, Takanashi JI, Osaka H. A Child with Three Episodes of Reversible Splenic Lesion. Neuropediatrics. 2012.on line
- (3) 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;106:43-47
- (4) 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;53:1441-1449
- (5) 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 & development.* 2012;34:364-367
- (6) 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). *American journal of medical genetics Part A.* 2012;158A:199-205
- (7) 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 & development.* 2012;34:861-865
- (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 radiologica.* 2012;53:223-227
- (9) 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 influenza pandemic: a quantitative in vivo 1H MR spectroscopy study. *Magn Reson Imaging.* 2012;30:1527-1533
- (10) Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T, Iai M, Tsuji M, Yamashita S, Aida N, Kure S, Osaka H. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain & development.* 2012;34:72-75
- (11) Wada T, Shimbo H, Osaka H. A simple screening method using ion chromatography for the diagnosis of cerebral creatine deficiency syndromes. *Amino Acids.* 2012;43:993-997
- (12) 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 & development*. 2012. on line
- (13) 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. *American journal of human genetics*. 2012;90:86-90
- (14) 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. *Annals of neurology*. 2012 on line
- (15) 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;47:198-200
- (16) Yu LH, Morimura T, Numata Y, Yamamoto R, Inoue N, Antalffy B, Goto Y, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Effect of curcumin in a mouse model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;106:108-114.
2. 学会発表
- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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 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
- (4) PCDH19 遺伝子欠失の一女兒例 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、日暮憲道、廣瀬伸一

第70回神奈川てんかん懇話会月
14日(土) 15:00~横浜

幌

- (5) 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, 井上健, 才津浩智 第54
回日本小児神経学会総会平成24
年5月17-19日 札幌
- (6) 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, 岩城
明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口
貴美子, 山本俊至, 小坂仁 第
54回日本小児神経学会総会平成
24年5月17-19日 札幌
- (7) Type4 collagen α 2 chain
(COL4A2)の変異は孔脳症の原因
となる 萩野谷和裕, 荒井洋, 小
坂仁, 加藤光広, 横地健治, 才津
浩智 第54回日本小児神経学会
総会平成24年5月17-19日 札
幌
- (8) 脳梁膨大部に可逆性病変を有する
脳症(MERS)を3回繰り返し, 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, 高野亨子, 和田敬仁, 井合瑞
江, 山下純正, 相田典子, 高梨潤
一, 小坂仁 第54回日本小児神
経学会総会平成24年5月17-19
日 札幌
- (9) Opsoclonus-myoclonus
syndrome に対し, Rituximab を
使用した1例 奥田美津子, 秋庭
真理子, 高野亨子, 和田敬仁, 井
合瑞江, 山下純正, 小坂仁, 高橋
幸利 第54回日本小児神経学会
総会平成24年5月17-19日 札

- (10) 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
第54回日本小児神経学会総会平
成24年5月17-19日 札幌
- (11) 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
慢性白質形成不全(HCAHC)の姉
弟例 戸田壮一郎, 高梨潤一, 湯
浅正太, 小坂仁, 植松貢, 才津浩
智 第54回日本小児神経学会総
会平成24年5月17-19日 札幌
- (12) 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 第54回日本小児神経学会
総会平成24年5月17-19日 札
幌
- (13) 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, 奥田美津子, 高野亨子,
渡辺好宏, 辻恵, 和田敬仁, 井合
瑞江, 山下純正, 小坂仁 第54
回日本小児神経学会総会平成24
年5月17-19日 札幌
- (14) 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, 富永牧子, 和田敬仁, 鮫島
希代子, 石川亜貴, 高野亨子, 井
合瑞江, 小坂仁, 山下純正 第
54回日本小児神経学会総会平成
24年5月17-19日 札幌
- (15) PLP1 部分欠失による X連鎖性不

- 完全優性痙性対麻痺の 1 家系：PLP1null 変異の臨床的特異性について 松藤まゆみ，中村紀子，友納優子，井上貴仁，井上健，小坂仁，黒澤健司，宇都宮英鋼，高嶋幸男 第 54 回日本小児神経学会総会 平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌
- (16) 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，難波由喜子，奈須康子，松田光展，牧野道子，和田恵子，赤星恵子，椎木俊秀，舟橋満寿子，鈴木康之，小坂仁 第 54 回日本小児神経学会総会 平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌
- (17) 神経サルコイドーシスと考えられた 1 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，伊藤進，小坂仁 第 54 回日本小児神経学会総会平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌
- (18) Wernicke 脳症様の画像を呈した Leigh 脳症の 1 例 三宅美由，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 54 回日本小児神経学会総会 平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌
- (19) 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，渡辺順子，芳野信，澁谷郁彦，大矢崇志，山下裕史朗，岩城明子，黒澤健司，小坂仁，下澤伸行，松石豊次郎 第 54 回日本小児神経学会総会 平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌
- (20) 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，三宅美由，奥田美津子，高野亨子，井合瑞江，山下純正，小坂仁 第 54 回日本小児神経学会総会 平成 24 年 5 月 17-19 日 札幌
- (21) 臨床からみたグアニジノ化合物代謝異常症；特別講演 神経内科 小坂 仁、新保裕子、和田敬仁 富安もよこ 小島 隆行 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

転座切断点重複欠失を伴う t(X;6)を有す Pelizaeus-Merzbacher 病
女兒例の切断点解析

研究分担者 黒澤健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター
遺伝科部長

研究要旨

X連鎖劣性遺伝形式をとる Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) では、まれに女兒例の報告がある (Fonseca et al., 2013; Carrozzo et al., 1997; Yiu et al., 2009; Ida et al., 2003)。多くの場合、構造異常と不活化パターンの偏りが原因となっている。今回我々は、46,X,t(X;6)(q22;p21)と一見均衡型を呈しながら、その転座切断点に欠失 (6p21.2)、重複 (Xq22.1-q22.2) を認め、Xq22 の量的効果により PMD を発症した女兒の切断点解析を試みたのでまとめた。der(6)t(X;6)(q22.1;p21.2)の転座切断点は PCR 産物を得ることができ、明らかにすることができた (chrX:102,496,490, chr6:39,391,450)。しかし、der(X)t(X;6)(q22.2;p21.2)の切断点は、予想される切断点をはさむように設計し、方向性も考慮し、可能性のある複数のプライマーを組み合わせても PCR 産物を得ることができなかった。この事実は、これまで報告されてきた重複断片の Xqter (distal side) の複雑なゲノム構造を支持するものでもある。同様症例との発症機序を比較し、検討を加えた。

共同研究者

小坂仁 神奈川県立こども医療センター神経内科
永井淳 同 検査科
田中学 埼玉県立小児医療センター神経科

A. 研究目的

Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) は先天性大脳白質形成不全症の一つで、新生児期の特徴的な振り子様眼振、筋緊張低下、痙性四肢麻痺を特徴とする。原因遺伝子は Xq22 にマップされる PLP1 で、罹患男性の半数以上で PLP1 を含むゲノム領域

の重複を認める。また、他に、PLP1 遺伝子内点変異や遺伝子の欠失なども認める。遺伝形式は X連鎖劣性で主に男性が罹患者となり、女性は保因者となり一般的には無症状である。まれに女性保因者でも、軽症の神経学的症状をきたすこともある。今回、我々は X染色体と 6番染色体の均衡型相互転座を原因として PMD を発症した女性患者を経験したので、その発症メカニズムと切断点解析をおこなったので、まとめた。

B. 研究方法

対象は、筋緊張低下を主訴に来院し

た女兒で、頭部 MRI 検査により大脳白質の形成不全を認め、ABR でも第 II 波以降の消失を認めた。外表奇形は認めず、性別以外は、神経学的所見は PMD に矛盾がなかった。臨床経過の詳細は既に Tanaka らにより報告されている (Tanaka et al., 2008)。

PLP1 のゲノムコピー数評価は、PLP1 exon 領域 2 か所をターゲットとして、定量 PCR を行った。定量解析は $\Delta\Delta Ct$ 法を用いた。コントロール DNA として正常男性 (1 コピー)、正常女性 (2 コピー) を用いた。

FISH 解析は PLP1 を含む BAC clone RP11-832L2 を用いて、コントロールプローブを PLP1 から 2Mb セントロメア近位側に位置する RP1-164F3 として、標準法で行った。解析は Leica CW4000 を用いた。切断点解析は、Agilent 社マイクロアレイシステムを用いて CNV をきたす領域を SurePrintG3 1M で狭めて、転座切断点をはさむように der(6)、der(X) にプライマーを設定し、得られた PCR 産物をシーケンスした。

(倫理面への配慮)

マイクロアレイ CGH による解析は、こども医療センター倫理審査において、研究課題「原因不明多発奇形精神遅滞症候群のゲノムワイドな病因解析」として平成 22 年 7 月 22 日に承認を得たものである。検査前に十分な説明を行い、同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報情報を潜在化した。

C. 研究結果

定量 PCR 法による、PLP1 のゲノム

コピー数は 3 コピーであった。間期核の FISH 解析では、コントロールプローブと対になった 2 つのシグナルのほかに、コントロールプローブシグナルを認めない単独の PLP1 シグナルを認めた。再度中期分裂像でシグナルを確認すると 2 つの X 染色体の他に C 群染色体端腕にシグナルを認めた。改めて、分裂像 G 分染像を確認すると、

t(X;6)(q22;p21.2) の均衡型相互転座を認めた。しかし、PLP1 領域コピー数が 3 であることから、アレイ CGH で切断点を含めた詳細なゲノムコピー数解析を試みた。der(6) に 339kb の欠失、der(X) に 862kb の重複を認めた。der(6) 欠失領域に相当する BAC clone RP11-133J6

(6p21.2) で FISH を行い、欠失を確認した。G 分染中期分裂像では、均衡型に見えた t(X;6) が、実際は不均衡であることが判明した。転座のメカニズムをさらに詳細に検討するために、切断点を挟み込む形で

der(6)、der(X) にプライマーを設定し PCR を行い、得られた PCR 産物のシーケンスを行った。der(6) での chr.X 側と chr.6 切断点は転座切断点境界を明らかにすることができた

(chrX: 102,496,490、

chr6:39,391,450)。しかし、der(X) では、方向性も考慮に入れた複数のプライマーの組み合わせを検討したが、PCR 産物を得ることはできず、der(X) の切断点境界領域を明らかにすることはできなかった。

D. 考察

現在まで、chr.X の構造異常あるいは転座により発症した PMD 女兒例の報告は 3 例ある (Carrozzo et al., 1997; Yiu et al., 2009; Fonseca et

al., 2013)。このうち、Carrozzo ら (1997) の報告例は、Xq22 領域の重複を含む構造異常を伴う不活化の割合に由来するもので、常染色体との転座あるいは挿入により、chr.Xの不活化状況に関係なく発症した例は、2例 (Yiu et al., 2009; Fonseca et al., 2013)のみである。したがって、本例が3例目であるが、これまでの2例とも切断点の正確な解析には及んでいない。

PMDの約半数以上はPLP1の重複を原因とするが、その病因としてのゲノム構造異常はXq22のタンデムな重複が多くを占めると考えられている。しかし、重複範囲は平均500kb以上とされながら、近位側セントロメア側の切断点は家系ごとに異なる。一方で遠位側qter側の切断点は、ほぼ一定とされ、ここに存在するlow copy repeatなどの繰り返し配列のブロックが、その原因とされている。今回の解析でも、der(X)切断点は、標準的重複の場合の切断点とほぼ一致し、また、Fonsecaら(2013)の例とほぼ一致している。しかし、最終的に切断点を正確に決定することは不可能であった。ゲノム全体でこうした繰り返される転座、重複をきたす領域は少なく、この領域の特殊性が推測される。今後、さらに詳細な検討が必要と考えられた。

E. 結論

当初、均衡型相互転座と考えられながら、PLP1を含むXq22の重複をもつPMD女児例において、その切断点を解析した。der(6)の切断点を明らかにすることはできたが、der(X)の切断点を明らかにすることはできなかった。der(X)の切断点は、標準

的重複例のXqter側の切断点と同様のLCR領域であった。発症メカニズムとのこの領域のゲノム構造の特殊性が密接に関連していることが推察され、今後さらに同領域の詳細な解析が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司 CHARGE症候群26例の臨床的検討 日児誌
2012;116:1357-1364.

Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol.* 2012;42:380-382.

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Cong Anom* 2012;52:78-81.

Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom* 2012;52:106-110.

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno M, Yamada K, Kurosawa

K. Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAE, but not PFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. Am J Med Genet Part A 2012;158A:2347-2352.

Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Microdeletion of 19p13.3 in a girl with Peutz-Jeghers syndrome, intellectual disability, hypotonia, and dysmorphic features. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.

2. 学会発表

黒澤健司、富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、齋藤敏幸、永井淳一、和田敬仁、小坂仁、古谷憲孝、升野光雄 マイクロアレイ染色体検査の需要の推定 第35回日本小児遺伝学会 2012.4.19. 久留米

富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、小坂仁、升野光雄、黒澤健司 小児病院におけるマイクロアレイ CGH の臨床導入 第115回日本小児科学会 2012.4.20-22. 福岡

黒澤健司、富永牧子、和田敬仁、鮫島希代子、石川亜貴、高野亨子、井合瑞江、小坂仁、山下純正 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 第54回日本小児神経学会 2012.5.17-19. 札幌

大城亜希子、富永牧子、古谷憲孝、黒田友紀子、井合瑞江、升野光雄、黒澤健司 Down 症候群責任領域を含む 2.6Mb の 21q22 部分欠失の一男児例 第57回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京

井田一美、成戸卓也、富永牧子、黒田友紀子、古谷憲孝、中川栄二、後藤雄一、升野光雄、黒澤健司 MID1 遺伝子の一部を含む Xp22.2 に 310kb の微細欠失を認めた Opitz/BBB 症候群の1家系 第57回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京

Kuroda Y, Saito T, Nagai J, Ida K,

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

先天性大脳白質形成不全症における脳画像研究

分担研究者：高梨潤一 亀田メディカルセンター小児科・部長

研究要旨

POLR3A, POLR3B は RNA Polymerase III (Pol III) の主要な subunit であり、その異常は先天性大脳白質形成不全症、具体的には peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia (4H) syndrome ならびに diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum (HCAHC) (Saito et al. AJHG 2011) を呈することが明らかとなっている。

POLR3A/3B 遺伝子異常症患者（各 3 例）における脳 MRI 所見の異同について検討した。小脳虫部の萎縮は *POLR3B* 異常症でより高度であり、*POLR3B* 異常症を強く疑う画像所見と考えられた。白質低形成 (hypomyelination) は *POLR3A* 異常症で *POLR3B* 異常症に比してより重篤であり、臨床症状 (*POLR3A* 異常症でより重篤) と合致する所見であった。

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症の診断には大脳白質の MRI 所見、すなわち白質の広範、軽度の T2 高信号が肝要である。白質信号以外の所見は先天性大脳白質形成不全症から特定の疾患を鑑別する一助となる。

POLR3A, POLR3B は RNA Polymerase III (Pol III) の主要な subunit であり、その異常は先天性大脳白質形成不全症、具体的には peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia (4H) syndrome ならびに diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum (HCAHC) (Saito et al. AJHG 2011) を呈することが明らかとなっている。画像的には小脳萎縮、脳梁低形成が知られているが *POLR3A/3B* での差異については検討されていない。

B. 対象、方法

POLR3A 異常症 3 例 (15-44 歳)、*POLR3B* 異常症 3 例 (16-31 歳) の頭部 MRI 所見 (特に髄鞘化、小脳萎縮) を比較検討した。MRI 画像の一部は、国立精神・神経医療センター脳病態統合イメージングセンター (IBIC) の Integrative Brain Imaging Support System (IBISS) を用いて集積した。

C. 結果

6 例ともに大脳白質は白質形成不全症 (hypomyelination) に合致する均一な T2 高信号を呈した。大脳白質の T1 信号は *POLR3A* 異常症で主に等信号、*POLR3B* 異常症では主に高信号であった。小脳白質は *POLR3A* 異常症で T2 高信号・T1 等ないし高信号、*POLR3B* 異常症では T2 低信号・T1 高信号であった。6 例ともに小脳半球・虫部の萎縮を認め、小脳虫部の萎縮は *POLR3B* 異常症でより高度であった。

D. 結論

白質低形成 (hypomyelination) は *POLR3A* 異常症で *POLR3B* 異常症に比してより重篤であり、臨床症状 (*POLR3A* 異常症でより重篤) と合致する所見であった。小脳虫部の高度萎縮は *POLR3B* 異常症を強く疑う画像所見と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Tada H, Takanashi J. MR spectroscopy in 18q- syndrome suggesting other than hypomyelination. *Brain Dev* in press.
- (2) Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. *ADORA2A* polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* in press.
- (3) 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* in press.
- (4) Kouga T, Iai M, Yamashita S, Aida N, Takanashi J, Osaka H. A child with three episodes of reversible splenial lesions. *Neuropediatrics* in press.
- (5) Takanashi J, Saito S, Aoki I, Barkovich AJ, Ito Y, Ken Inoue K. Increased N-acetylaspartate in model mouse of Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 418-425.
- (6) Takanashi J, Somazawa F, Maruyama K, Terada H, Xu D, A. Barkovich AJ. Metabolic changes in early childhood using LCMoel with corrected water scaling method. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 174-180
- (7) Takanashi J, Hayashi M, Yuasa S, Satoh H, Terada H. Hypomyelination in I-cell disease; MRI, MR spectroscopy and neuropathological correlation. *Brain Dev* 2012; 34: 780-783.
- (8) Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to *CASK* Mutations. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 3112-3118.
- (9) Takanashi J, Shirai K, Sugawara Y, Okamoto Y, Obonai T, Terada H. Kawasaki disease

- complicated by mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *J Neurol Sci* 2012; 315: 167-169.
- (10) Takanashi J, Takahashi Y, Imamura A, Kodama K, Watanabe A, Tominaga K, Muramatsu K, Barkovich AJ. Late delirious behavior with 2009 H1N1 influenza; mild autoimmune-mediated encephalitis? *Pediatrics* 2012; 129: e1068-e1071.
- (11) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi J, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndrome. *Brain Dev* 2012; 34: 337-343.
- (12) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi J, Hwang S-K, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 2012 53: 558-564.
- (13) Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi J, Nagata R, Okumura A, Kasii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *Brain Dev* 2012; 34: 124-127.
- (14) Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi J, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of *CASK* in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet* 2012; 131: 99-110.
- (15) Mori H, Maeda M, Takanashi J, Kunimatsu A, Matsushima N, Suzuki H, Saito N, Ohtomo K. Reversible splenial lesion in the corpus callosum following rapid withdrawal of carbamazepine after neurosurgical decompression for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 1182-1184.
- (16) Okumura A, Lee T, Ikeno M, Shimojima K, Kajino K, Inoue Y, Yoshikawa N, Suganuma H, Suzuki M, Hisata K, Shoji H, Takanashi J, A. James Barkovich, Shimizu T, Yamamoto T, Hayashi M. A severe form of epidermal nevus syndrome associated with brainstem and cerebellar malformations and neonatal medulloblastoma. *Brain Dev* 2012; 34: 881-885.

和文

- (1) 高梨潤一. 脳浮腫と頭蓋内圧亢進. 小児科学レクチャー けいれん重積・意識障害 総合医学社; 2012: 741-747.
- (2) 高梨潤一. けいれん重積型 (二相性) 急性脳症. 頭部 MRI 所見と病態. 小児科臨床 2012; 65: 1953-1958.

著書

- (1) 高梨潤一: 脳の MRS 小児脳、発達. 磁気共鳴スペクトルの医学応用 インナービジョン 成瀬昭二、梅田雅宏、原田雅史、田中忠蔵編 199-207, 2012
- (2) 高梨潤一: 脳炎、急性脳症、脊髄炎. 小児疾患の診断治療基準 第4版 東京医学社 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編 696-699, 2012
2. 学会発表 (講演)
- (1) 高梨潤一: 小児急性脳症の最前線. 第 99 回日本小児科学会茨城地方会 2012.2.12.
- (2) 高梨潤一: いざというときに～小児急性脳症の臨床と画像. 第 6 回群馬小児神経・内分泌代謝カンファレンス 2012.5.10.
- (3) 高梨潤一: 小児急性脳症 up-to-date. 第 32 回 Academic Eve of Radiology 2012.5.25.
- (4) 高梨潤一: 小児急性脳症の最前線. 第 99 回日本小児科学会茨城地方会 2012.2.12.
- (5) 高梨潤一: 感染症の画像診断 実践教育セミナーI:小児科医のための神経画像 2012. 第 54 回日本小児神経学会 2012.5.16.
- (6) 高梨潤一: MRI, MR spectroscopy による先天性大脳白質形成不全症の診断、病態解明. 第 54 回日本小児神経学会 2012.5.17-19.
- (7) Takanashi J. H-MRS in neurodegeneration. 12th International Child Neurology Congress 2012.5.27-6.1.
- (8) Takanashi J. Mild encephalitis and encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). 12th International Child Neurology Congress 2012.27-6.1
- (9) 高梨潤一: いざというときに～小児急性脳症の臨床. 第 112 回二木会 2012.6.21.
- (10) 高梨潤一: けいれん重積型脳症・二相性脳症 (AESD) の臨床・画像と課題. 第 46 回日本てんかん学会 2012.10.11-12.
- (11) 高梨潤一: 小児急性脳症の臨床と画像. 第 17 回日本神経感染症学会総会 2012.10.19-20.
- H. 知的所有権の取得状況 なし。

先天性大脳白質形成不全症のゲノム診断

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的：先天性大脳白質形成不全症においては、主な責任遺伝子である *PLP1* 以外にも関連遺伝子が複数関わっており、診断を進めていくにあたって戦略的な対応が必要となる。我々はこれまでに診断の進め方に関するフローチャートを作成してきたが、それに則り新規例の解析を行った。

研究方法：臨床的に先天性大脳白質形成不全症を疑わせる臨床症状や頭部 MRI 所見を示す女性例を対象とした。既知の遺伝子を *PLP1*>*GJC2* の順に解析した。最終的には発症メカニズムを明らかにするためにマイクロアレイによる解析を行った。

研究結果：患者においては *PLP1* の重複や塩基置換は認められなかったため、*GJC2* の全翻訳領域を解析したところ、新規ミスセンス変異がホモ接合で認められた。母親はこの変異のヘテロ接合であり保因者と考えられたが、父親はすでに他界しており、解析できなかった。*GJC2* の位置する 1 番染色体領域のヘテロ欠失や loss-of-heterozygosity (LOH) の可能性を疑い、SNP タイピングを搭載した comparative genomic hybridization (CGH) 解析を行ったところ、*GJC2* 領域の欠失はないものの、LOH を示していた。さらに 1 番染色体のハプロタイプは全て母親由来であることから、母親由来の片親性ダイソミー (uniparental disomy; UPD) により、LOH を生じたものと考えられた。

結論：今回女児例において、非常に稀な *GJC2* ホモ接合変異を認め、発症機構として UPD が関わっていることを明らかにした。常染色体劣性遺伝性によって発症する遺伝子のホモ接合が認められた場合には、CGH+SNP 解析を行うことが有用であることが示唆された。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名
山本俊至・東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症においては、主な責任遺伝子である *PLP1* 以外にも関連遺伝子が複数関わっており、診断を進めていくにあたって戦略的な対応が必要となる。我々はこれまでに診断の進め方に関するフローチャートを作成してきたが、それに則り新規例の解

析を行った。

B. 研究方法

(1) 実施計画と経過

臨床的に先天性大脳白質形成不全症を疑わせる臨床症状や頭部 MRI 所見を示す女性例を対象とした。最初に最も変異頻度の高い *PLP1* の解析を行った。重複、点変異ともに認められなければ次に頻度の高い *GJC2* の解析を行った。

対象患者は現在 21 歳女性。健康な兄がいる。両親は血族婚ではない。父親は糖尿病合併症のため 54 歳で死亡。患者は出生 2 ヶ月時に水平性眼振に気

付かれた。1歳5ヵ月時に自力で座位をとることができ、支え立ちが可能であったが、独立はできなかった。その当時の診察によれば発達指数は78であり、境界領域と診断されていた。神経学的所見として深部腱反射の減弱が認められていた。患者の運動機能はその後徐々に退行し始め、13歳で自力で食事ができなくなり、寝たきりとなった。14歳時に胃食道逆流が診断され、胃瘻が造設された。顔をひきつけ、全身の筋緊張が亢進するてんかん発作が認められたが、抗てんかん剤で抑制された。第二次性徴や歯牙の萌出に遅れはなかった。白内障も認められていない。20歳時に行われた頭部MRIではT2-撮像で深部白質の高信号と全体的な萎縮が認められ、hypomyelinationと診断された。ABRではIII波以降の消失が認められた。現在、寝返りができない状況で重度の運動機能障害を示しており、錐体路徴候と四肢の拘縮を示し、痙性四肢麻痺と診断された。この患者は発語は不能であるが簡単な会話は理解でき、簡単なジョークに対して笑うことがある。

(2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく遺伝子解析を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得て、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施した。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理した。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保

管した。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離した状態で取り扱った。

C. 研究結果

この患者においては *PLP1* の重複や塩基置換は認められなかったため、*GJC2* の全翻訳領域を解析したところ、新規ミスセンス変異がホモ接合で認められた。母親はこの変異のヘテロ接合であり保因者と考えられたが、父親はすでに他界しており、解析できなかった。*GJC2* の位置する1番染色体領域のヘテロ欠失や loss-of-heterozygosity (LOH) の可能性を疑い、SNP タイピングを搭載した comparative genomic hybridization (CGH) 解析を行ったところ、*GJC2* 領域の欠失はないものの、LOH を示していた。さらに1番染色体のハプロタイプは全て母親由来であることから、母親由来の片親性ダイソミー (uniparental disomy; UPD) により、LOH を生じたものと考えられた。

D. 考察

今回女児例において、非常に稀な *GJC2* ホモ接合変異を認め、発症機構として UPD が関わっていることを明らかにした。常染色体劣性遺伝性によって発症する遺伝子のホモ接合が認められた場合には、CGH+SNP 解析を行うことが有用であることが示唆された。

E. 結論

GJC2 の片親由来新規変異が UPD のためにホモ接合となって発症した先天性大脳白質形成不全症の女性例を経験した。UPD の診断には CGH+SNP 解析が有用であり、常染色体劣性遺伝性によって発症する遺伝子のホモ接合

が認められた場合には、CGH+SNP解析を行うことが推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet* (in press)

2) Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 101 kb deletion of chromosome 4p16.3 limited to WHSCR2 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* (in press)

3) 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 Chil Neurol* (in press)

4) 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)

5) Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi J, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequence for a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria, and

midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology* (in press)

6) Shichiji M, Ito Y, Shimojima K, Nakamu H, Oguni H, Osawa M, Yamamoto T. A cryptic microdeletion including MBD5 occurring within the breakpoint of a reciprocal translocation between chromosomes 2 and 5 in a patient with developmental delay and obesity. *Am J Med Genet* (in press)

7) Okumura A, Shimojima K, Kubota T, Abe S, Yamashita S, Imai K, Okanishi T, Enoki H, Fukasawa T, Tanabe T, Dibbens LM, Shimizu T, Yamamoto T. PRRT2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain Dev* (in press)

8) Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in both genders. *Brain Dev* (in press)

9) Usui D, Shimada S, Shimojima K, Sugawara M, Kawasaki H, Shigematu H, Takahashi Y, Inoue Y, Imai K, Yamamoto T. Interstitial duplication of 2q32.1-q33.3 in a patient with epilepsy, developmental delay, and autistic behavior. *Am J Med Genet* (in press)

10) Shimojima K, Shimada S, Sugawara M, Yoshikawa N, Niijima S, Urao M, Yamamoto T. Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenital Anomalies* (in press).

- 11) Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Yamamoto T. Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* (in press)
- 12) Miya K, Shimojima K, Sugawara M, Shimada S, Tsurui H, Harai-Tanaka T, Nakaoka S, Kanegane H, Miyawaki T, Yamamoto T. A de novo interstitial deletion of 8p11.2 including ANK1 identified in a patient with spherocytosis, psychomotor developmental delay, and distinctive facial features. *Gene* 506: 146-9, 2012.
- 13) Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi M, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet* 57: 593-600, 2012.
- 14) Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Genet* 57: 580-586, 2012.
- 15) Shimojima K, Okumura A, Mori H, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. De novo microdeletion of 5q14.3 excluding MEF2C in a patient with infantile spasms, microcephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* 158A: 2272-6, 2012.
- 16) Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.23;p12.3). *Congenital Anomalies* 52: 106-10, 2012.
- 17) Shimada S, Miya K, Oda N, Watanabe Y, Kumada T, Sugawara M, Shimojima K, Yamamoto T. An unmasked mutation of EIF2B2 due to submicroscopic deletion of 14q24.3 in a patient with vanishing white matter disease. *Am J Med Genet* 158A: 1771-7, 2012.
- 18) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* 55: 400-3, 2012.
- 19) Nakayama T, Nabatame S, Saito Y, Nakagawa E, Shimojima K, Yamamoto T, Kaneko Y, Okumura K, Fujie H, Uematsu M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. *Seizure* 21: 295-9, 2012.
- 20) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai

H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi 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* 78: 803-810, 2012.

21) Shimojima K, Okumura A, Natsume J, Aiba K, Kurahashi H, Kubota T, Yokochi K, Yamamoto T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev* 34: 230-233,

2012.

22) Shimojima K and Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet* 1: 33-37, 2012.

23) Takahashi I, Takahashi T, Sawada K, Shimojima K, Yamamoto T. Jacobsen syndrome due to an unbalanced translocation between 11q23 and 22q11.2 identified at age 40 years. *Am J Med Genet A* 158A, 220-223, 2012.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

資料