



図. 自治医科大学医学部附属病院とちぎ子ども医療センター病棟 2 階及び病室の見取り図

AADC 欠損症におけるロチゴチンパッチの有用性の検討

研究分担者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 小児科講師

研究要旨

AADC 欠損症の兄妹 2 症例に対し、ドパミン受容体作働薬の経皮吸収型製剤ロチゴチンパッチを使用し、有用性を検討した。2 例とも乳児期から異常眼球運動とジストニア発作を週に数回起こし、重度発達遅滞を呈し、髄液 HVA、5HIAA、MHPG の低値、L-DOPA の高値を示した。成人量の 1/4 量を基準に、ロチゴチンパッチ 1.125mg/日から開始し、2-4 週間毎に症状と副作用を確認しながら漸増し、9mg を越えないように調整した。症例 1 で傾眠、症例 2 で軟便がみられたが、一過性に消失した。症例 1 では発作間隔の拡大と発作時間の短縮効果を認めた。しかし、増量により発作回数は悪化し、減量で改善した。症例 2 では発作平均回数に変化はなかったが、発作間隔が不規則になった。AADC 欠損症の小児例に対してロチゴチンパッチは安全に使用できた。1 例では発作抑制効果がみられ有効であったが、適量の調節が必要である。

A. 研究目的

AADC 欠損症は、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 Aromatic amino acid decarboxylase (AADC) の機能低下により多様な神経症状をきたす難治性の疾患である。国内での確定診断例はこれまでのところ 3 家系 4 例のみと非常に稀だが、診断のためには髄液のモノアミン代謝物質の測定が必要であり、通常の一般検査では診断されないため未診断例が多いと推定される。AADC の酵素作用によって、5 水酸化トリプトファンがセロトニンに、L-DOPA がドパミンに変換されるため、AADC 欠損症ではセロトニンとドパミンの 2 系統のモノアミン系神経伝達物質の産生が著明に低下する。症状としては、発達遅滞、ジストニアを主体とする錐体外路徴候、発作性異常眼球運動、発汗や皮膚発赤などの自律神経症状、神経過敏、睡眠障害をきたし、多くは重度の発達障害を示し、座位も不能なことが多い。治療はドパミンが低下するパーキンソン病に準じるが、パーキンソン病治療の中核となる L-DOPA は、AADC 欠損症ではドパミンに変換されないため無効であり、ドパミン受容体作働薬や MAO 阻害剤、AADC の補酵素であるビタミン

B6 が使用される。しかし、効果は限定的であり、より効果的な治療法の開発が求められる。

AADC 欠損症の症状の特徴として日内変動が認められる。これは、睡眠によってジストニアや異常眼球運動などの発作症状が改善し、覚醒時間が長くなると発作が起きてくる。パーキンソン病ではドパミン受容体の間欠的刺激により不随意運動が発現することが知られており、同様の機序で起きている可能性がある。最近、本邦において経皮吸収型製剤のドパミン受容体作働薬（ロチゴチンパッチ）が販売開始された。ロチゴチンパッチは、ドパミン受容体刺激の日内変動を少なくし、パーキンソン病において運動能力および日常生活動作を改善し、進行期のオフ時間を短縮する特性があり、AADC 欠損症の発作症状に対しても有効な可能性がある。AADC 欠損症の兄妹 2 症例に対してロチゴチンパッチを投与し、治療効果を検討した。

B. 研究方法

対象：AADC 欠損症の兄妹 2 例。

症例 1（兄）：14 歳男児。軽度の仮死出生があ

り、生後から体動が少なく啼泣は微弱で、1週間経管栄養を必要とした。生後3か月から異常な眼球運動が週に数回認められるようになり、ジストニアも発作性に認められるようになった。当初てんかん発作が疑われたが、脳波には異常なく、頭部MRIも正常であった。3歳時の髄液検査で5-HIAA <1.0 ng/ml (17-116), HVA 5.7 ng/ml (28-200), MHPG <1.0 ng/ml (6.5-51), L-DOPA 13.6 ng/ml (<2.0)と特徴的变化を示し、AADC欠損症と診断された。

症例2(妹):12歳女児。生後1か月から異常眼球運動を示し、生後3か月から2-3時間続く発作性の全身筋緊張低下を来し、兄と同病が疑われ、兄と同時期に生後6か月で髄液検査が行われ、5-HIAA <1.0 ng/ml (17-116), HVA 12.2 ng/ml (28-200), MHPG <1.0 ng/ml (6.5-51), L-DOPA 27.4 ng/ml (<2.0)と特徴的变化を示し、AADC欠損症と診断された。

方法:成人量の1/4量(開始時の体重は症例1が27.9kg、症例2が26kg)を基準に、ロチゴチンパッチ1.125mg/日から開始し、2-4週間毎に症状と副作用を確認しながら漸増し、9mgを越えないように調整した。他の投与薬(症例1は、フルボキサミンマレイン酸塩20mg、リン酸ピリドキサールCa234mg、葉酸8mg、ダントローレンNa50mg、カルボシステイン600mg、塩酸ロペラマイド0.6mg、水溶性アズレン3mg、乳酸菌製剤2g。症例2は、リン酸ピリドキサールCa179mg、葉酸7.5mg、カルボシステイン600mg、乳酸菌製剤2g、およびプロチゾラム0.25mg不眠時屯用)は原則として変更しないようにした。

(倫理面への配慮)

山形大学医学部倫理委員会の承認を受け(平成22年1月18日第137号)、保護者から治療に対する同意を得た。

C. 研究結果

症例1。当初2週間は眠気が強かったが、その後は消失し、経過中嘔吐や吐き気はなかった。発作開始前は3日に1回発作が起きていたが、ロチゴチンパッチ貼付開始2か月後に4.5mgに増量したところ、1週間に1回に発作が減少した。また、

発作が起きても眠れるようになり、発作自体も軽くなった。4か月後に9mgに増量したところ、発作が3日間連続して出現し増悪したため、6.75mgに減量し、再び発作間隔は1週間に1回に減少した。6か月経過時点で、体重は29.2kgに増加し、発作以外の神経症状に変化はみられなかった。貼付部位の発赤はなかった。

症例2。投与開始前の異常眼球運動とジストニア発作は2-3日に1回規則的に起きていた。投与3か月後、ロチゴチンパッチ4.5mgで発作には変化がなく一過性に軟便が出現したが改善したため5か月後から6.75mgに増量した。施設に短期入所時のみ不眠が強いため、ラメルテオン4mgを屯用で追加処方。6.75mgに増量後、発作の平均回数に変化はなかったが、4日おきだったり、3日間連続して、発作間隔が不規則になった。症例1が9mgで悪化したため、6.75mgで継続していたが、投与6か月後から9mgに増量し、現在経過観察中である。6か月経過時点で、体重は26.1kgとほぼ変化なく、発作以外の神経症状に変化はみられなかった。貼付部位の発赤はなかった。

D. 考察

症例1で傾眠、症例2で軟便がみられたが、いずれも一過性で消失し、2症例ともロチゴチンパッチは安全に使用可能であった。

症例1では発作間隔の拡大と発作時間の短縮効果を認め有効であった。しかし、増量により発作回数は悪化し、適量の調節が必要であった。増量により悪化した理由は不明だが、パーキンソン病ではロチゴチンパッチの過量投与により不随意運動等のドパミン受容体刺激作用に関連する症状の発現が予想されている。本例では嘔吐などの他の刺激作用はみられなかったが、AADC欠損症においても過剰なドパミン受容体刺激により発作が誘発された可能性がある。

症例2ではロチゴチンパッチの投与前後で発作平均回数に変化はなかったが、発作間隔が不規則になった。ロチゴチンパッチの影響も否定はできないが、施設への短期入所による不眠を繰り返しており、生活環境の変化による睡眠覚醒の日内リズムの変動に伴う影響が考えられる。経過中認

められた軟便や不眠はドパミン受容体刺激作用との因果関係は考えづらく、明らかな副作用はみられなかった。その一方、投与量の不足も考えられ、9mg への増量効果をみて有効性を判定する必要がある。

E. 結論

AADC 欠損症の小児例に対してロチゴチンパッチは安全に使用できた。1 例では発作抑制効果がみられ有効であったが、適量の調節が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Koderia H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, Matsumoto N: De novo

mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 2013;45(4):445-449, 449e441

2. 学会発表

- 1) 加藤光広：難治性てんかんの分子遺伝学. 第 55 回日本小児神経学会学術集会シンポジウム. 難治性てんかんの病態を探る一分子遺伝学、病理、免疫、代謝異常、画像、電気生理：大分 2013 年 5 月 30 日

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

アデノ随伴ウイルスによる小児期遺伝性疾患治療
～新規 AADC 欠損症患者の診断と適応疾患拡大を目指して～

小坂 仁¹、中村幸恵¹、才津浩智²、松本直通²、山形崇倫¹

¹自治医科大学小児科学、²横浜市立大学医学研究科遺伝学

□ 研究要旨

①新規 AADC 欠損症患者の診断

アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus: AAV）による治療が計画されている芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、AADC 欠損症は、世界での報告例は 100 症例程度である。本邦においては現在まで 3 例診断されていたが、今回エクソームシーケンシングにより原因遺伝子；DDC に c. 315G>C, p. W105C /c. 385C>T, p. P91S の新規変異を 3 才女兒に認め髄液中モノアミン値血漿中 AADC 酵素活性値測定により診断確定した。本児では、神経回路網の完成前に、ウイルスベクターによる治療を行うことが可能であるため、より強い効果が期待できる。

②新たな対象疾患の拡大

小児期遺伝性疾患は、機能喪失により発症する疾患が多く、原因蛋白の発現増加により、機能回復を見るため、ウイルスベクター治療の良い適応となる。AADC 欠損症に引き続き AAV 治療を拡大するためグルコーストランスポーター1 型（Glut 1）欠損症の治療研究に着手した。Glut 1 (SLC2A1) の一過性発現により細胞膜表面での細胞内局在を確認し、糖取込試験により、細胞内糖取り込みが、有意に上昇することを確認した。現在 2 型 AAV ベクターを作製しており、今後 glut1 ノックアウトマウス（ヘテロ体）への治療を行い、AADC 同様臨床研究実施を目指している。小児期遺伝性神経疾患は、それぞれの症例数は 100 例前後と希少で種類の多い疾患からなり、Glut1 欠損症の治療法の確立により更に多くの患者の治療が可能になる。

A. 研究目的

アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus: AAV）は遺伝性疾患治療において、現在最も有望視されている遺伝子治療のベクターであり、本研究班では、AAV ベクターを用いたアミノ酸脱炭酸酵素欠損症；Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) 欠損症での、遺伝子治療臨床研究を

進めている。AAV ベクターによる遺伝子導入は現在治療法の存在しない多くの小児難治性遺伝性疾患患者および家族にとり、大きな希望となっている。この治療法を、今後多くの患児に行うためには、未診断例から確定診断例を増やす取り組みと、AADC 欠損症に加え、新たな対象疾患の拡大が必要である。今回私達は、エクソームシーク

エンスにより、新規 AADC 欠損症患者を見出すとともに、治療のモデルとしてグルコーストランスポーター 1 型欠損症治療研究に着手したので報告する。

B. 研究計画・方法（概要）

①新規 AADC 欠損症患者の診断

症例；3才女児。在胎 41 週 2 日 2978g, アプガールスコア 8 点（1 分）/9 点（5 分）で吸引分娩にて出生した。日齢 1 にけいれん様の動きがあり、近医へ搬送された。1 ヶ月間 NICU で入院加療をうけたが、明らかでないけいれんを認めず、頭部 CT でも異常を認めないため退院した。9 ヶ月時、頸定・寝返りがないため、療育センターでの訓練が開始された。10 ヶ月発達遅滞精査が行われたが MRI 検査および尿中有機酸分析、TORCH, アミノ酸分析, タンデムマス分析等で異常が認められなかった。2 歳 7 ヶ月初診時現症では、意識清明、一般理学的所見に異常なし。固視・追視あり、笑顔あるが、表情に乏しく軽度眼瞼下垂あり、口をとがらせることで意思表示可能であった。筋力は、上下肢とも 4/5 であり、筋緊張は低下し、姿勢は下肢でカエル様肢位をとり、左凸の側彎を認めた。間欠的な四肢のジストニアが認められたが、その他ヒョレアなどの不随意運動はなく、眠い時に眼球上転を繰り返していた。その他発汗過多、流涎は多く、恒常的に下痢を認めていた。一般生化学検査、髄液・血液・尿検査、脳血流 SPECT, MRI はいずれも正常であった。方法；血液から採取した DNA を Sure Select Human All Exon v4 Kit (51Mb; Agilent Technologies, Santa Clara, CA) でキャプチャーした後、Illumina HiSeq2000 (Illumina, San Diego, CA) を用い、シーケンズを行い、CASAVA ソフトウェア v1.8 (Illumina) を用いてエクソーム解析を行った。

（倫理面への配慮）

神奈川県立こども医療センター倫理委員会承認の説明書の書式に則り、遺伝カウンセリングの上、書面にて承諾を得た。

②新たな対象疾患の拡大

小児期遺伝性疾患は、AADC 欠損症のように劣性遺伝形式を取り、機能喪失により発症する疾患が多い。これらの多くは、蛋白導入により、機能回復を見る。

厳密な量の制御は必要ない場合が多く、ウイルスベクター治療の良い適応となる。

この点において、優性遺伝形式をとり、新たな機能すなわち細胞毒性の獲得により、発症する成人疾患と大きく異なる。AADC 欠損症に引き続き AAV 治療を拡大することが求められる。今回、劣性遺伝形式の小児期発症神経疾患として、グルコーストランスポーター 1 型欠損症；Glucose

transporter type 1 deficiency; Glut1 欠損症を取り上げた。この疾患は、中枢神経系の内皮細胞に発現する Glut1 の欠損により、中枢神経の低血糖症状を呈し、小頭症、てんかん、知的発達遅滞等の重篤な症状をとる疾患である。蛋白が糖の取り込みに関するトランスポーターであり機能が明らかであり、かつホモロジーモデリングにより、構造決定されており、遺伝型と表現型の相関も明確であり、疾患モデルマウスも存在するため、治療効果を判定するプロトタイプとしてこの疾患を取り上げた。

C. 研究結果

①新規 AADC 欠損症患者の診断

結果；AADC 欠損症の原因遺伝子である DDC に c.315G>C, p.W105C（母親由来）および c.385C>T, p.P91S（父親由来）いずれも新規変異（The Human Gene Mutation Database による解析）を認めた。これらは日本人 406 名のノーマルコントロールにおいて認められない変異であった。

この結果を踏まえ、髄液中モノアミン値

を測定したところ、L-dopa は 15.5ng/ml(正常値<4.9 と著増し) 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, MHPG は <1.0 ng/ml (正常値 8~43)であり低値であった。また血漿中 AADC 酵素活性値測定を、チューリッヒ大学小児病院に依頼し、3.62 pmol/min/ml(正常値 36-129) と下限値の約 10%であり、診断が確定した。

②新たな対象疾患の拡大

Glut 1 (SLC2A1) 発現ベクターを HEK293 細胞 (ヒト胎児腎臓由来細胞) に一過性に発現させ、ウエスタンブロッティングにより、目的の分子量に外来性 Glut 1 の発現を確認した。またタグに対する抗体染色により、細胞膜表面での細胞内局在を確認した。また 2-デオキシグルコース (2DG) 取込試験により、細胞内のリン酸化 2DG6-リン酸を測定し糖取り込みが、有意に上昇することを確かめた。

D. 考察

①新規 AADC 欠損症患者の診断

芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素欠損症 Aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC 欠損症 (MIN608643) は、カテコールアミンとセロトニンを合成する酵素 ; AADC をコードする遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。1990 年に、初めて報告され、現在までに世界での報告例は 100 症例程度である。日本では、今までに 3 例診断されていたが、今回新たに 1 例診断を診断確定した。AADC は、チロシンから生成された L-dopa をドパミンに、また、トリプトファンから生成された 5-ヒドロキシトリプトファンをセロトニンに代謝する酵素である。ドパミンからは、ノルエピネフリン、エピネフリンが合成されるため、これらのカテコールアミン全体が低下する。本児では髄液で、ドパミンの前駆体の、L-dopa が著増するととも

に、ノルエピネフリンの代謝物である PHPG は減少していた。また臨床症状としては、カテコラミンとセロトニンの合成が障害されることにより、乳幼児期に重度の運動障害で発症し、主な症状としては、筋緊張低下、眼球上転発作 (oculogyric crises)、知的障害、体温異常、摂食困難などを伴う。また、メラトニン低下による睡眠障害や自律神経機能障害による、心拍・血圧の調整障害、突然の発汗上昇、唾液分泌増加や、情緒不安定、睡眠障害もみられ、本例では多くの症状が合致していた (下線部は本例で認められた症状)。以上の臨床症状に加え、髄液検査、遺伝子検査、および酵素活性測定より、診断が確定した。なお、ホモロジーモデリングからは、変異アミノ酸残基は基質結合面にはないため、活性低下はアロステリック効果によりもたらされるものと考えられた。

②新たな対象疾患の拡大

現在 SLC2A1 遺伝子導入 2 型 AAV ベクター (pAAV-SLC2A1-2) を作製しており、今後神経系ヒト培養細胞 (SH-SY5Y 細胞) に遺伝子導入し、発現確認した後 Glut1 KO マウス (ヘテロ体) に pAAV-SLC2A1-2 を脳室内注入発現確認、機能評価 ; 髄液糖測定マウス行動解析マウス脳組織を用いた電気生理検査 (共同研究) 脳波検査、を行い、AADC 同様臨床研究実施を目指している。

5. 結論

①新規 AADC 欠損症患者の診断

AADC 欠損症患者の、示す症状は非特異的であり、本例の様に原因不明の低緊張あるいは脳性麻痺として、診断未定例が多いと思われる。神経伝達物質の低下という、“機能的”疾患ではあるが、診断が遅れた場合には、すでに神経回路の構成が、終了しており、症状の回復が難しいとされており、早期診断・早期治療のシステムを整える必

要がある。本症例のように、エクソームシーケンシングにより、診断される症例は今後とも拡大する可能性はあるが、検査施設は少なく、費用的にも高額なため当面限られた症例となろう。国内での遺伝子治療の実施により、“治療できる疾患”として、この疾患の認知度は高まると予想される。現在国内で、AADCの酵素活性を測定できる施設がないため、確定診断と残存酵素活性による重症度の予測が困難である。この検査法の確立は次年度の課題としたい。

②新たな対象疾患の拡大

AADC欠損症に対する遺伝子治療を国内における難治性神経疾患のさきがけとして、更に治療を拡大するためのプロトタイプとしてGlut1欠損症治療研究に着手した。小児期遺伝性神経疾患は、それぞれの症例数は100例前後（希少で）の数多くの（種類の多い）疾患からなる。AADCのように発現が、脳内の基底核に限られた疾患は、むしろ稀である。Glut1欠損症のように、欠損蛋白が、広く脳内に分布するものが多いため、Glut1欠損症の治療法の確立は多くの適応疾患拡大につながる。

参考文献

AADC欠損症; Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010;75:64-71.

1, 論文発表

Takanashi J, Osaka H, Saitsu H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, Nomura Y, Terao Y, Matsumoto N, Barkovich AJ. Different patterns of hypomyelination and cerebellar abnormality between POLR3A and

POLR3B mutations. *Brain Dev* in press.

Ravenscroft G, Miyatake S, Lehtokari VL, Todd EJ, Vornanen P, Yau KS, Hayashi YK, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Osaka H, Yamashita S, Ohya T, Sakamoto Y, Koshimizu E, Imamura S, Yamashita M, Ogata K, Shiina Bryson-Richardson RJ, Vaz R, Ceyhan O, Brownstein CA, Swanson LC, Monnot S, Romero NB, Amthor H, Kresoje N, Sivadorai P, Kiraly-Borri C, Haliloglu G, Talim B, Orhan D, Kale G, Charles AK, Fabian VA, Davis MR, Lammens M, Sewry CA, Manzur A, Muntoni F, Clarke NF, North KN, Bertini E, Nevo Y, Willichowski E, Silberg IE, Topaloglu H, Beggs AH, Allcock RJ, Nishino I, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Laing NG. Mutations in KLHL40 Are a Frequent Cause of Severe Autosomal-Recessive Nemaline Myopathy. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 6-18.

Anselm I, Azzouz H, Bratkovic D, de Brouwer A, Hamel B, Kleefstra T, Yntema H, Campistol J, Vilaseca MA, Cheillan D, D'Hooghe M, Diogo L, Garcia P, Valongo C, Fonseca M, Frints S, Wilcken B, von der Haar S, Meijers-Heijboer HE, Hofstede F, Johnson D, Kant SG, Lion-Francois L, Pitelet G, Longo N, Maat-Kievit JA, Monteiro JP, Munnich A, Muntau AC, Nassogne MC, Osaka H, Ounap K, Pinard JM, Quijano-Roy S, Poggenburg I, Poplawski N, Abdul-Rahman O, Ribes A, Arias A, Yaplito-Lee J, Schulze A, Schwartz CE, Schwenger S, Soares G, Sznajder Y, Valayannopoulos V, Van Esch H, Waltz S, Wamelink MM, Pouwels PJ, Errami A, van der Knaap MS, Jakobs C, Mancini GM, Salomons GS. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet* 2013; 50:463-472.

- Mitani T, Aida N, Tomiyasu M, Wada T, Osaka H. Transient ischemic attack-like episodes without stroke-like lesions in MELAS. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 1400-1403.
- Kato H, Miyake F, Shimbo H, Ohya M, Sugawara H, Aida N, Anzai R, Takagi M, Okuda M, Takano K, Wada T, Iai M, Yamashita S, Osaka H. Urine screening for patients with developmental disabilities detected a patient with creatine transporter deficiency due to a novel missense mutation in SLC6A8. *Brain Dev* in press.
- Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, Tohyama J, Okuda M, Wada T, Shimakawa S, Imai K, Takeshita S, Ishiwata H, Lev D, Lerman-Sagie T, Cervantes-Barragan DE, Villarroel CE, Ohfu M, Writzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013; 81: 992-998.
- Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a Galphao Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 93: 496-505.
- Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N. A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet* in press.
- Ohba C, Osaka H, Iai M, Yamashita S, Suzuki Y, Aida N, Shimozawa N, Takamura A, Doi H, Tomita-Katsumoto A, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Eto Y, Tanaka F, Matsumoto N, Saitsu H. Diagnostic utility of whole exome sequencing in patients showing cerebellar and/or vermis atrophy in childhood. *Neurogenetics* 2013; 14: 225-232.
- Kodera H, Nakamura K, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, Kato M, Okamoto N, Iai M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, Sugahara K, Yuasa I, Wada Y, Matsumoto N, Saitsu H. De novo mutations in SLC35A2 encoding a UDP-galactose transporter cause early-onset epileptic encephalopathy. *Hum Mutat.* 2013;34: 1708-1714.
- Ohshiro-Sasaki A, Shimbo H, Takano K, Wada T, Osaka H. A Three-Year-Old Boy With Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome Presenting With Episodic Ataxia. *Pediatr Neurol* in press.
- Matsufuji M, Osaka H, Gotoh L, Shimbo H, Takashima S, Inoue K. Partial PLP1 Deletion Causing X-Linked Dominant Spastic Paraplegia Type 2. *Pediatr Neurol.* 2013; 49: 477-481.
- Akiyama T, Osaka H, Shimbo H, Nakajiri T, Kobayashi K, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A Japanese Adult Case of Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency. *JIMD Rep.* 2013 Jul 12.
- Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, Kato M, Mitsuiki N, Izawa K, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, Toyoshima I,

Hasegawa K, Ohshima Y, Hiragi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Kikuchi M, Osaka H, Ohya T, Ninomiya S, Fujikawa S, Akasaka M, Iwata N, Kawakita A, Funatsuka M, Shintaku H, Ohara O, Ichinose H, Heike T. A nationwide survey of Aicardi-Goutieres syndrome patients identifies a strong association between dominant TREX1 mutations and chilblain lesions: Japanese cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec 3.

Okabe T, Aida N, Niwa T, Nozawa K, Shibasaki J, Osaka H. Early magnetic resonance detection of cortical necrosis and acute network injury associated with neonatal and infantile cerebral infarction. *Pediatr Radiol*. 2014 Jan 14. [Epub ahead of print] 31.

Wada T, Haddad MR, Yi L, Murakami T, Sasaki A, Shimbo H, Kodama H, Osaka H, Kaler SG. A Novel Two-Nucleotide Deletion in the ATP7A Gene Associated With Delayed Infantile Onset of Menkes Disease. *Pediatr Neurol*. 2014 in press.

2. 学会発表

大城亜希子、高木真理子、安西理恵、奥田美津子、高野亨子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁、相田典子：全脊髄炎を呈し、重度の後遺症を残した急性散在性脳脊髄炎の一例 第58回日本小児神経学会関東地方会 2013.3.9. 東京（東京医科大学病院）

Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, et al. : Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

萩野谷和裕、加藤光広、小坂仁、横地健治、荒井洋、和田敬仁、小山典久、近藤典子、高橋悟、平林伸一、平井聡里、才津浩智：COL4A1変異の臨床病型の広がり：

孔脳症から裂脳症まで。 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

Osaka H, Takagi M, Okuda M, Anzai R, et al. : A rapid screening for the genetic diagnosis of Leigh syndrome. 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

高野亨子、高木真理子、奥田美津子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁：生後4カ月に発症し急速な退行を示した vanishing white matter disease の1例 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

高木真理子、高野亨子、奥田美津子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁：m.3697G>A/ND1変異を認めた Leigh 症候群の2症例 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬仁、松井潔、小坂仁、黒澤健司：次世代シーケンサーを用いた小児神経疾患のターゲットシーケンス解析のワークフロー 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

山本亜矢子、大城亜希子、安西理恵、高木真理子、奥田美津子、新保裕子、高野亨子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁：ATG>AGG(開始コドン)の変異で軽症の表現型を示した Pelizaeus-Merzbacher 病の一男児例 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

小坂仁：小児期発症の脊髄小脳変性症：レビューと鑑別診断 シンポジウム 2DNA修復障害と神経変性 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

山下純正、和田敬仁、小坂仁、柴崎淳、松井潔：ポーランドメービウス症候群の神経病理—血管障害との関連において— 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

奥田美津子、安西理恵、高木真理子、高野亨子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、小坂仁、新宅治夫：日内変動のあるジストニアを認め、遺伝子解析で瀬川病と診断した9歳女児例 第55回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1. 大分

宮武聡子、輿水江里子、林由起子、Ravenscroft G、三宅紀子、土井宏、鶴崎美德、才津浩智、小坂仁、他：ネマリソミアチーの新規原因遺伝子 KLHL40 の同定 第58回日本人類遺伝学会 2013.11.20-11.23. 仙台

大場ちひろ、小坂仁、井合瑞江、山下純正、鈴木ゆめ、相田典子、土井宏、他：小児期に小脳萎縮を呈する疾患における全エクソーム解析による遺伝子診断第58回放射線科 日本人類遺伝学会 2013.11.20-11.23. 仙台

小寺啓文、中村和幸、秋田天平、椎名政昭、加藤光広、星野英紀、寺嶋宙、小坂仁、他：3量体Gタンパク質GaoサブユニットをコードするGNAO1のde novo変異はてんかん性脳症を引き起こす 第58回日本人類遺伝学会 2013.11.20-11.23. 仙台

今川英里、小坂仁、山下暁朗、椎名政昭、高橋英彦、杉江秀夫、中島光子、鶴崎美德、才津浩智、緒方一博、松本直通、三宅紀子：ケトン血症を伴うLeigh脳症兄弟例のエクソーム解析 第58回小児科 日本人類遺伝学会 2013.11.20-11.23. 仙台

和田敬仁、立川正憲、伊藤慎悟、大槻純男、新保裕子、小坂仁：クリアチントランスポーター欠損症5家系の分子遺伝学的検討 第58回神経内科 日本人類遺伝学会 2013.11.20-11.23. 仙台

高野亨子、小坂仁、大橋育子、黒田友紀子、黒澤健司、相田典子、村山圭：14q12欠失症候群の1例 第58回代謝科 日本人類遺伝学会 2013.11.20-11.23. 仙台

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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

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
Kondo Y, Okuno T, Asari S, Muramatsu S	Cell therapy for Parkinson's disease.	Stubblefield P and Bhattacharya N	Clinical implications of fetal transplantation in Medicine	Springer Verlag	英国	2013	193-203
村松慎一	パーキンソン病の遺伝子治療・細胞移植	辻省次, 高橋良輔	アクチュアル脳・神経疾患の臨床 パーキンソン病と運動異常	中山書店	東京	2013	384-391

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
Matsumoto A, Mizuno M, Hamada N, Nozaki Y, Jimbo EF, Momoi MY, Nagata K, Yamagata T.	LIN7A depletion disrupts cerebral cortex development contributing to intellectual disability in 12q21-deletion syndrome.	<i>PLos One</i>	9	e92695	2014
Okamoto N, Yamagata T, Yada Y, Ichihashi K, Matsumoto N, Momoi MY, Mizuguchi T.	Williams-Beuren syndrome with brain malformation and hypertrophic cardiomyopathy.	<i>Brain Dev</i>		in press.	2014
Saito M, Yamagata T, Shiba Y, Nagashima M, Taniguchi S, Jimbo E, Momoi MY	MAOA/B deletion syndrome in male siblings with severe developmental delay and sudden loss of muscle tonus.	<i>Brain Dev</i>	36	64-69	2014
Matsumoto A, Kuwajima M, Miyake K, Kojima K, Nakashima N, Jimbo EF, Kubota T, Momoi MY, Yamagata T	Xp22.12 microduplication including RPS6KA3 identified in a family with variably affected intellectual and behavioral disabilities.	<i>J Hum Genet</i>	58	755-757	2013
Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, et al.	Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: Detailed description of 21 patients and a review of the literature.	<i>Am J Med Genet A</i>	161	1221-1237	2013

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
Kondo Y, Okuno T, Asari S, Muramatsu S	Cell therapy for Parkinson's disease.	Stubblefield P and Bhattacharya N	Clinical implications of fetal transplantation in Medicine	Springer-Verlag	英国	2013	193-203
村松慎一	パーキンソン病の遺伝子治療・細胞移植	辻省次, 高橋良輔	アクチュアル脳・神経疾患の臨床 パーキンソン病と運動異常	中山書店	東京	2013	384-391

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
Saito M, Yamagata T, Shiba Y, Nagashima M, Taniguchi S, Jimbo E, Momoi MY	MAOA/B deletion syndrome in male siblings with severe developmental delay and sudden loss of muscle tonus.	Brain Dev	36	64-69	2014
Matsumoto A, Mizuno M, Hamada N, Nozaki Y, Jimbo EF, Momoi MY, Nagata K, Yamagata T.	LIN7A depletion disrupts cerebral cortex development contributing to intellectual disability in 12q21-deletion syndrome.	PLos One	9	e92695	2014
Okamoto N, Yamagata T, Yada Y, Ichihashi K, Matsumoto N, Momoi MY, Mizuguchi T.	Williams-Beuren syndrome with brain malformation and hypertrophic cardiomyopathy.	Brain Dev		in press.	2014
Matsumoto A, Kuwajima M, Miyake K, Kojima K, Nakashima N, Jimbo EF, Kubota T, Momoi MY, Yamagata T	Xp22.12 microduplication including RPS6KA3 identified in a family with variably affected intellectual and behavioral disabilities.	J Hum Genet	58	755-757	2013
Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, et al.	Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: Detailed description of 21 patients and a review of the literature.	Am J Med Genet A	161	1221-1237	2013

Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, Fujii T, Sugai K, Imai K, Uster T, Matsumoto A, et al.	Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation.	Epilepsia	54	1282-7	2013
Monden Y, Mori M, Kuwajima M, Goto T, Yamagata T, Momoi MY.	Late-onset Leigh syndrome with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers.	Brain Dev	35	582-585	2013
Iwasa M, Yamagata T, Mizuguchi M, Itoh M, Matsumoto A, Hironaka M, Honda A, Momoi MY, Shimozawa N.	Contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome: Report of an autopsy case.	Neuropathol	33	292-298	2013
Yan Y, Miyamoto Y, Nitta A, Muramatsu S, Ozawa K, Yamada K and Nabeshima T	Intrastriatal gene delivery of GDNF persistently attenuates Methamphetamine self-administration and relapse in mice.	Int JNP	16	1559-1567	2013
Lee N-C, Shieh Y-D, Chien Y-H, Tzen K-Y, Yu I-S, Chen P-W, Hu M-H, Hu M-k, Muramatsu S, Ichinose H, Hwu W-L	Regulation of the dopaminergic System in a murine model of aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency.	Neurobiol Dis	52	177-190	2013
Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Staufenbiel M, Muramatsu S, Saido TC	Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice.	Sci Rep	3	1472	2013
Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shimazaki K, Muramatsu S	Systemic delivery of tyrosine-mutant AAV vectors results in robust transduction of neurons in adult mice.	Bio Med Res Int	2013	974819	2013
Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, Tsuji S, Shimazaki K, Muramatsu S, Kwak S	Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons.	EMBO Mol Med	5	1-10	2013
Hwu WL, Lee NC, Chien YH, Muramatsu S, Ichinose H	AADC deficiency: occurring in humans, modeled in rodents.	Adv Pharmacol	68	273-84	2013
Miyamoto Y, Ishikawa Y, Iegaki N, Sumi K, Fu K, Sato K, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Nitta A	Overexpression of Shati/Nat8l, an N-acetyltransferase, in the nucleus accumbens attenuates the response to methamphetamine via activation of group II mGluRs in mice.	Int JNP		In press	

Shimada M, Abe S, Takahashi T, Shiozaki K, Okuda M, Mizukami, H, Klinman DM, Ozawa K, Okuda K.	Prophylaxis and treatment of Alzheimer's disease by delivery of an adeno-associated virus encoding a monoclonal antibody targeting the amyloid Beta protein.	PLoS One	8	e57606	2013
Matsushita T, Taki M, Muto S, Higasa S, Sakai M, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K, Sakata Y.	Prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals.	J Med Virol		in press.	
Horisawa S, Taira T, Goto S, Ochiai T, Nakajima T.	Long-Term improvement of musician's dystonia after stereotactic ventro-oral thalamotomy.	Ann Neurol	74	648-54	2013
中嶋剛, 手塚正幸, 河村洋介, 黒田林太郎, 木村唯子, 横田英典, 小黒恵司, 渡辺英寿.	脳深部刺激バッテリー留置術における皮下皮膚切開法の利点.	日本整容脳神経外科研究会記録集		41-2	2013
小黒恵司, 横田英典, 檀一平太, 渡辺英寿	倍密度光トポグラフィーへの挑戦	認知神経科学	14(1)	27-34	2012
Ebihara A, Tanaka Y, Konno T, Kawasaki S, Fujiwara M, Watanabe E	Evaluation of cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy with oxygen inhalation.	Journal of Biomedical Optics	17(9)	096002-1 ~ 096002-8	2012
Moriai-Izawa A, Dan H, Dan I, Sano T, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E	Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming.	Brain & Language	121	185-193	2012
丹羽康則, 井上荘一郎, 中村文人, 多賀直行, 竹内護, 小西宏明	小児における連続呼吸監視 (RRa®) の使用経験.	麻酔	62(7)	855-858	2013
中村文人, 大塚洋司, 永野達也, 五十嵐孝, 多賀直行, 竹内護	抗菌薬治療抵抗性の肺炎: 呼吸不全を契機に診断された重症複合型免疫不全症の1症例.	日本集中治療医学会雑誌	20	629-633	2013
Saitu H, Nishimura T, Muramatsu K, Koder H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Kato M, et.al.	De novo mutations in the autophagy gene <i>WDR45</i> cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood.	Nat Genet	45(4)	445-449, 449e441	2013
Takanashi J, Osaka H, Saitu H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, et al.	Different patterns of hypomyelination and cerebellar abnormality between POLR3A and POLR3B mutations.	Brain Dev	36	259-63	2014
Ravenscroft G, Miyatake S, Lehtokari VL, Todd EJ, Saitu H, Osaka H, Laing NG, et al.	Mutations in KLHL40 Are a Frequent Cause of Severe Autosomal-Recessive Nemaline Myopathy.	Am J Hum Genet	93	6-18	2013

Anselm I, Azzouz H, Bratkovic D, de Brouwer A, Hamel B, <u>Osaka H, Salomons</u>	Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency.	J Med Genet	50	463-472	2013
Mitani T, Aida N, Tomiyasu M, Wada T, <u>Osaka H.</u>	Transient ischemic attack-like episodes without stroke-like lesions in MELAS.	Pediatr Radiol	43	1400-1403	2013
Kato H, Miyake F, Shimbo H, Ohya M, Sugawara H, Aida N, Anzai R, Takagi M, Okuda M, Takano K, <u>Osaka H, et al.</u>	Urine screening for patients with developmental disabilities detected a patient with creatine transporter deficiency due to a novel missense mutation in SLC6A8.	Brain Dev	in press		
Nakamura K, Kato M, <u>Osaka H</u> , Yamashita S, Nakagawa E, Saitsu H, et al.	Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome.	Neurology	81	992-998	2013
Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, <u>Osaka H</u> , et al.	De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a Galphao Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy.	Am J Hum Genet	93	496-505	2013
Imagawa E, <u>Osaka H</u> , Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, et al.	A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link?	Hum Genet	133	225-34	2014
Ohba C, <u>Osaka H</u> , Iai M, Yamashita S, Suzuki Y, Aida N, Shimozawa N, et al.	Diagnostic utility of whole exome sequencing in patients showing cerebellar and/or vermis atrophy in childhood.	Neurogenetics	14	225-232	2013
Kodera H, Nakamura K, <u>Osaka H</u> , Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, <u>Kato M</u> , et al.	De novo mutations in SLC35A2 encoding a UDP-galactose transporter cause early-onset epileptic encephalopathy.	Hum Mutat.	34	1708-1714	2013
Ohshiro-Sasaki A, Shimbo H, Takano K, Wada T, <u>Osaka H.</u>	A Three-Year-Old Boy With Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome Presenting With Episodic Ataxia.	Pediatr Neurol	50	99-100	2014
Matsufuji M, <u>Osaka H</u> , Gotoh L, Shimbo H, Takashima S, Inoue K.	Partial PLP1 Deletion Causing X-Linked Dominant Spastic Paraplegia Type 2.	Pediatr Neurol.	49	477-481	2013
Akiyama T, <u>Osaka H</u> , Shimbo H, Nakajiri T, Kobayashi K, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H.	A Japanese Adult Case of Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency.	JIMD Rep.	12	65-9	2014
Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, <u>Kato M</u> , Mitsuiki N, <u>Osaka H</u> , Ohya T, Ninomiya S, Fujikawa S,	A nationwide survey of Aicardi-Goutieres syndrome patients identifies a strong association between dominant TREX1 mutations and chilblain	Rheumatology (Oxford)	53	448-58	2014

Okabe T, Aida N, Niwa T, Nozawa K, Shibasaki J, Osaka H.	Early magnetic resonance detection of cortical necrosis and acute network injury associated with neonatal and infantile cerebral infarction.	Pediatr Radiol.	53	448-58	2014
Wada T, Haddad MR, Yi L, Murakami T, Sasaki A, Shimbo H, Kodama H, Osaka H, Kaler SG.	A Novel Two-Nucleotide Deletion in the ATP7A Gene Associated With Delayed Infantile Onset of Menkes Disease.	Pediatr Neurol.	50	417-20	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Case report

MAOA/B deletion syndrome in male siblings with severe developmental delay and sudden loss of muscle tonus

Mari Saito, Takanori Yamagata*, Ayumi Matsumoto, Yusuke Shiba, Masako Nagashima, Shuhei Taniguchi, Eriko Jimbo, Mariko Y Momoi

Department of Pediatrics, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan

Received 16 August 2012; received in revised form 25 December 2012; accepted 12 January 2013

Abstract

Deletion of the monoamine oxidase (*MAO*)-*A* and *MAO*-*B* was detected in two male siblings and in their mother. The approximately 800-kb deletion, extending from about 43.0 MB to 43.8 MB, was detected by array comparative genomic hybridization analysis. The *MAOA* and *MAOB* genes were included in the deletion, but the adjacent Norrie disease gene, *NDP*, was not deleted. The boys had short stature, hypotonia, severe developmental delays, episodes of sudden loss of muscle tone, exiting behavior, lip-smacking and autistic features. The serotonin levels in their cerebrospinal fluid were extremely elevated. Another set of siblings with this deletion was reported previously. We propose recognition of *MAOA/B* deletion syndrome as a distinct disorder. © 2013 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Monoamine oxidase (MAO); Serotonin; Short stature; Severe developmental delay; Hypotonia; Sudden loss of muscle tone

1. Introduction

Monoamine oxidase (MAO)-*A* and MAO-*B* oxidize catecholamines, serotonin, and dietary amines [1]. *MAOA* has been reported to be associated with borderline intellectual disability (ID), abnormal behavior, and autism spectrum disorder (ASD) [2], whereas MAOB-deficient patients exhibit no phenotype [3]. *MAOA* and *MAOB* are located in opposite directions on Xp11.2 [1]. *NDP* is the gene for Norrie disease and is adjacent to *MAOA* and *MAOB*. Deletion of all three genes is termed ‘atypical Norrie disease’ [4–6] and is associated with severe ID and abnormal behavior plus the congenital blindness that is characteristic of Norrie disease. A deletion restricted to *MAOA* and *MAOB* that did not include *NDP* has been reported in just one set of siblings

[7] who showed severe developmental delays, intermittent hypotonia, and stereotypical hand movements.

We detected *MAOA* and *MAOB* deletion in male siblings that also showed extremely elevated serotonin levels in their cerebrospinal fluid (CSF). We suggest that these patients exhibit a distinct disorder that should be termed *MAOA/B* deletion syndrome.

2. Patients and methods

2.1. Patients

Patient 1 was a 5-year-old boy. He was the first child of healthy parents who was born at 39 weeks of gestation. The patient’s birth weight was 2426 g, which was small for his gestational age. Phototherapy was provided for neonatal jaundice. The patient had polydactyly of the right thumb, which was operated on at 14 months, and bilateral cryptorchidism, which was operated on at 2 years of age. Although he was not

* Corresponding author. Tel.: +81 285 58 7366; fax: +81 285 44 6123.

E-mail address: takanori@jichi.ac.jp (T. Yamagata).