

が存在する。p.V572L 変異が本邦患者のアルレルの約半数を占め、重症の表現型と関連する。

F : 健康危険情報
なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M: Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscul Disord.*23(1): 84-88 , 2013

Nalini A, Gayathri N, Nishino I, Hayashi YK: GNE myopathy in India. *Neurol India.* 61(4): 371-374, 2013

Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I: Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 84(9): 982-988 , 2013

Cho A, Hayashi YK, Monma K, Oya Y, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Mutation profile of the *GNE* gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* [Epub 2013 Sep]

Murakami N, Hayashi YK, Oto Y, Shiraishi M, Itabashi H, Kudo K, Nishino I, Nonaka I, Nagai T: Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood. *Neuromuscul Disord.* 23(5): 441-444 , 2013 [Epub 2013 Mar]

2 : 学会発表

Nishino I: Metabolic Diseases in Muscle. 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology (AOCCN) 2013, Riyadh, Saudi Arabia (King Faisal Conference Hall), 9.16, 2013 (9.14-9.18)

Nishino I: Congenital Muscular Dystrophies. 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology (AOCCN) 2013, Riyadh, Saudi Arabia (King Faisal Conference Hall), 9.16, 2013 (9.14-9.18)

Nishino I: The Japanese large cohort. The Third GNE myopathy (HIBM) consortium meeting, Burlingame, USA (San Francisco Marriott Airport Waterfront Hotel), 9.30, 2013 (9.29-9.30)

Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I: Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)

Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: High prevalence of hepatitis C virus infection in a Japanese inclusion body myositis cohort. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.3, 2013 (10.1-10.5)

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

先天性ミオパチー

研究分担者：林由起子^{1) 2) 3)}

共同研究者：西野一三^{2) 3)}

- 1) 東京医科大学神経生理学
- 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一部
- 3) 同トランスレーショナルメディカルセンター臨床開発部

研究要旨

先天性ミオパチーは乳児期早期より筋力低下を示す遺伝性筋疾患で、筋病理所見により病型分類されている。我々は(独)国立精神・神経医療研究センター(NCNP)骨格筋レポジトリを活用し、本邦における先天性ミオパチーの各病型頻度を推計した。その中で最も頻度の高いネマリンミオパチーについて既知原因遺伝子について網羅的に変異スクリーニングを行った。その結果、本邦では *ACTA1* 変異例が最も多く、その74%が乳児重症型を呈すること、一方で成人発症の良性型も存在することが明らかとなった。また、国際共同研究により、ネマリンミオパチーの新規原因遺伝子として *KLHL40*, *KLHL41* を見いだした。

A：研究目的

先天性ミオパチーは生直後あるいは乳児期早期より全身の筋緊張低下、発達遅滞、呼吸・哺乳障害などを示す遺伝性筋疾患で、筋病理所見の特徴からいくつかの病型に分類されている。これまでに複数の原因遺伝子が明らかになっているが、まだ原因不明のものも多い。本研究では、先天性ミオパチーの各病型頻度、病因、及び臨床管理上の問題点を明らかにし、診断基準の作成を行うことを目的とする。

B：研究方法

- 1) 先天性ミオパチーの各疾患病型の頻度の推定

(独)国立精神・神経医療研究センター(NCNP)骨格筋レポジトリ約13,000検体のデータを分析し、先天性ミオパチーの各病型頻度を推計する。

- 2) 先天性ミオパチーの原因遺伝子の同定

先天性ミオパチーの中で最も頻度が高いことが判明したネマリンミオパチーに

ついて、既知原因遺伝子すべてに対しターゲットシーケンス法を用いて、変異スクリーニングを行い、診断確定を進める。また原因の明らかでない例は、次世代型シーケンサーを用いたエクソーム解析により新規疾患候補遺伝子の探索を進める。

(倫理面への配慮)

本研究において使用した全てのヒト検体は、確定診断のために病理学的、生化学的、免疫学的ならびに遺伝子レベルの解析が必要であり、かつ患者および家族もこれを希望し、その了解を得た上で採取された組織であり、かつ、NCNP 倫理委員会で平成13年7月19日に承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその親権者から遺伝子解析を含む研究使用に対する検体の使用許可を得たものである。遺伝子解析に関しては「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守した上で施行した(平成21年6月8日承認)。これらの情報を使用するに当たっては、プライバシーを尊重し、匿名化した上で使用した。

C: 研究結果

1) 病型頻度の推定

NCNP骨格筋レポジトリ約13,000検体のデータを分析し、先天性ミオパチーの頻度が筋ジストロフィーの中で最も頻度の高いデュシェンヌ型筋ジストロフィーと同程度であることを明らかにした。なかでも、ネマリンミオパチーの頻度が最も高く、約4分の1を占め、次いで先天性筋線維タイプ不均等症の順であったが、分類不能のものが約30%を占めていた。

2) 遺伝子変異解析

先天性ミオパチーの中で、最も頻度の高いネマリンミオパチー180例について、既知疾患原因遺伝子すべてについて変異スクリーニングを行った。その結果、本邦患者では*ACTA1*変異が最も多く、ついで*NEB*変異例であった。また、次世代シーケンサーを用いた国際共同研究によって、乳児重症型ネマリンミオパチーの新規疾患原因遺伝子(*KLHL40*, *KLHL41*)を見だし、報告した。このうち、*KLHL40*変異例は本邦で頻度が高く、創始者効果の存在が示唆された。

D: 考察

ネマリンミオパチーについて既知原因遺伝子の網羅的変異スクリーニングを行ったにも関わらず、60%以上の患者で変異が見いだされなかったことから、未知の疾患原因遺伝子が複数存在することが示唆され、今後の課題となった。また、*NEB*変異は、海外ではネマリンミオパチーの約半数を占めるとの報告もあるが、今回我々のスクリーニング結果では多くても10数パーセントである。また、変異が1つのみしか見いだされない例が多いことから、検出方法の見直しなどが今後必要となると考えられる。

E: 結論

本邦における先天性ミオパチーの病型頻度、ならびにネマリンミオパチーの病因と臨床症状についてその特徴と問題点を明らかにした。

F: 健康危険情報

とくになし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar MA, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Yau KS, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJ, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH. Identification of KLHL41 Mutations Implicates BTB-Kelch-Mediated Ubiquitination as an Alternate Pathway to Myofibrillar Disruption in Nemaline Myopathy. *Am J Hum Genet.* 93(6): 1108-1117, 2013
- Motoki T, Fukuda M, Nakano T, Matsukage S, Fukui A, Akiyoshi S, Hayashi YK, Ishii E, Nishino I: Fatal hepatic hemorrhage by peliosis hepatis in X-linked myotubular myopathy: A case report. *Neuromuscul Disord.* 23(11): 917-921, 2013
- Matsuura T, Kurosaki T, Omote Y, Minami N, Hayashi YK, Nishino I, Abe K: Exome sequencing as a diagnostic tool to identify a causal mutation in genetically highly heterogeneous limb-girdle muscular dystrophy. *J Hum Genet.* 58(8): 564-565, 2013
- Liang WC, Hayashi YK, Ogawa M, Wang CH, Huang WT, Nishino I, JongYJ: Limb-girdle muscular dystrophy type 2I is not rare in Taiwan. *Neuromuscul Disord.* 23(8): 675-681, 2013
- 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 M, Bryson-Richardson RJ, Vaz R, Ceyhan O, Brownstein CA, Swanson LC, Monnot S, Romero NB, Amthor H, Kresoje N, Sivadurai 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* 93(1):6-18, 2013.
- Murakami N, Hayashi YK, Oto Y, Shiraishi M, Itabashi H, Kudo K, Nishino I, Nonaka I, Nagai T: Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood. *Neuromuscul Disord.* 23(5): 441-444, 2013
- 須藤 章, 林由起子, 佐野仁美, 川村信明, 西野一三, 埜中征哉: *ACTA1* 遺伝子変異を有する重症乳児型ネマリン

ミオパチーの兄弟例. 脳と発達.
45(6):452-456, 2013

- 猪狩龍佑, 和田 学, 佐藤裕康, 林由起子, 西野一三, 加藤丈夫: 運動ニューロン疾患の臨床像を呈し、VCP 遺伝子変異が明らかになった inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) の1例. 臨床神経学. 53(6): 458-464, 2013
- 上山 勉, 仙石鍊平, 佐々木正之, 林由起子, 西野一三, 持尾聰一郎, 井口保之: 認知症を併発した valosin-containing protein 遺伝子の新規変異によるミオパチーの進行例. 臨床神経学. 53(6): 465-469, 2013

2: 学会発表

- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar M, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJN, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH: Genetic Analysis and new gene discovery in nemaline myopathy. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting. Boston, MA, USA, 10.22-10.26, 2013.
- Endo Y, Motomura K, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Nishino I: Exome analysis on tubular aggregate myopathy. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, USA (Boston Convention & Exhibition Center), 10.22-10.26, 2013
- Hayashi YK, Goto K, Noguchi S, Matsumoto N, Laing N, North K, Clark N, Nonaka I, Nishino I: Mutation screening of a large cohort of nemaline myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA, 10.1-10.5, 2013
- Behin A, Laforet P, Malfatti E, Pellegrini N, Hayashi YK, Carlier RY, Orlikowski D, DiMauro S, Nishino I, Romero N: Megaconial myopathy presenting as a progressive limb-girdle myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 110.1-10.5, 2013
- Nascimento A, Jou C, Ortez C, Hayashi YK, Nishino I, Olive M, Ferrer I, Colomer J, Paco S, Jimenez-Mallebrera C: Megaconial congenital muscular dystrophy in two children with mutations in the CHKB Gene. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5, 2013
- Hamanaka K, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Useful differential diagnostic markers between congenital myotonic dystrophy and

- X-linked myotubular myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5, 2013
- Dastgir J, Rutkowski A, Alvarez R, Cossette S, Yan K, Hoffmann R, Sewry C, Hayashi YK, Moore SA, Goebel H, Bonnemann C, Lawlor MW: Common data elements for muscle biopsy reporting. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5, 2013
 - Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar M, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJN, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH: Whole exome sequencing identifies *KLHL41* mutations as a cause of autosomal-recessive nemaline myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society. Asilomar Conference Grounds, CA, USA. 10.1-10.5, 2013
 - Hayashi YK, et al. FHL1 Myopathies in Japan. 199th ENMC International Workshop, Naarden, The Netherlands, 6.8, 2013
 - 林 由起子, 宮武 聡子, 輿水 江里子, 松本 直通, 野口 悟, 西野 一三. ネマリンミオパチーの遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会, 仙台, 11.20-11.23, 2013.
 - 宮武 聡子, 輿水 江里子, 林 由起子, Gianina Ravenscroft³, 三宅 紀子, 土井 宏, 鶴崎 美德, 才津 浩智, 小坂 仁, 山下 純正, 大宅 喬, 増澤 祐子, 今村 伸太郎, 山下 倫明, 椎名 政昭, 緒方 一博, 西野 一三, Nigel Laing, 松本 直通. ネマリンミオパチーの新規原因遺伝子 *KLHL40* の同定. 日本人類遺伝学会, 仙台, 11.20-11.23, 2013.
 - 林由起子, 本村和嗣, 後藤加奈子, 野口 悟, 宮武聡子, 輿水江里子, 松本直通, 西野一三: ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的解析. 第54回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 2013
 - 西野一三. Tubular aggregates を伴う遺伝型筋疾患の原因遺伝子. 第54回日本神経学会学術大会 東京, 5.29-6.1, 2013
 - Endo Y, Hayashi YK, Komaki H, Nonaka I, Nishino I: Whole Exome Sequencing Analysis on hereditary muscle disease with tubular aggregates. 第55回日本小児神経学会学術集会, 大分, 5.30-6.1, 2013
 - 西野一三: 遺伝性筋疾患診断の網羅的遺伝子解析. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島市 (広島市文化交流会館), 4.19-4.21, 2013
- H: 知的所有権の取得状況 (予定を含む)
1: 特許取得
なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

先天性ミオパチー（臨床医学的研究）

研究分担者：小牧 宏文

共同研究者：石山 昭彦

（独）国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

研究要旨

先天性ミオパチーは乳児期早期に発症する遺伝性筋疾患で、筋病理学所見から複数の病型に分類されている。病理学的な診断が基本となるが、骨格筋画像では病型ごとに筋障害の分布・程度が異なる筋選択性も報告されている。本研究では、本邦における先天性ミオパチーの病型頻度・臨床的特徴を明らかにすることを目的とし、診断基準作成を視野に入れている。先天性ミオパチーの臨床的特徴を明らかにし、診断基準を作成するにあたり、骨格筋画像をもとにしたデータベース化をはかり複数施設からの登録を可能とするためのオンライン画像登録システムの体制整備を行った。そのシステムを用い、今年度は単施設から 56 例の骨格筋画像を臨床所見、検査所見とあわせて登録し、各病型でのデータシート作成を行った。

A：研究目的

先天性ミオパチーは生直後あるいは乳児期早期より全身の筋緊張低下、発達遅滞、呼吸・哺乳障害などを示す遺伝性筋疾患で、筋病理所見の特徴から幾つかの病型に分類されている。病型が複数にわたり臨床症状が病型ごとに異なること、また病型毎に複数の原因遺伝子が知られており、さらには原因不明である例も多いため、診断基準やガイドラインの作成は困難を極める。本研究では、先天性ミオパチーの各病型の頻度、診断・臨床管理上の問題点を明らかにし、先天性ミオパチー各病型の診断基準の作成を行うことを目的としている。

先天性筋疾患の骨格筋画像では筋ごとに障害の程度が異なる筋選択性があることが報告されているが、病型または進行の程度により判断が困難な例も存在する。臨床所見、検査所見、筋病理所見、分子遺伝学的解析の特徴を統合させ、診断基準、ガイドラインを作成するため、診断に際し多くの施設で実施可能な骨格筋画像に着目し画像データを病型ごとに収集し、臨床、検査、病理、遺伝学的情報と併せて解析を行う。

B：研究方法

全国施設の協力をおおぎ多数の画像症例のデータ収集を行うため、（独）国立精神・神経

医療研究センター脳病態統合イメージングセンターが独自に開発・提供する、画像情報を統合的に Web 上で閲覧可能なオンラインサポートシステム IBISS (Integrative Brain Imaging Support System)を用いた。骨格筋画像登録にあたり、倫理委員会での承認後、臨床、検査、病理、遺伝学的な所見を記入するデータシートの作成を行った。

このシステムを用い 2005 年 1 月から 2013 年 12 月までに当センターで精査が行われた症例のうち、筋病理学または遺伝学的な解析により疾患名が確定した 56 例の画像登録を行った。各症例を病型ごとに分類し下肢骨格筋画像の解析が可能であった MRI 画像 45 例、CT 画像 48 例の画像登録を行った。罹患筋の選択性と筋障害の程度の解析は、萎縮・脂肪変性なしと、50%未満または 50%以上萎縮・変性ありの 3 群に分けて分類を行い、各病型で 6 割以上の症例で萎縮・変性を認める筋を、筋障害の選択性部位として採用した。これによる画像ごとでの筋選択性のデータシートを作成し、また診断年齢、血清 CK 値、側弯症の有無をもあわせて登録し、病型間での特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究において使用するすべてのヒト検体から得られた情報はいずれも疾患の確定診断のために筋病理、生化学、免疫学的ならびに遺伝子レベルでの解析が必要でありかつ患者および家族もこれを希望し、患者および家族の了解を得た上で採取した組織(生検・剖検筋、皮膚、血球など)を用いて得られたものであり、かつ(独)国立精神・神経医療研究センター倫理委員会承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその親権者から遺伝子

解析を含む研究使用に対する検体の使用許可(インフォームド・コンセント)を得たものである。遺伝子解析に関しては「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守した上で施行されたものである。これら情報を使用するに当たってはプライバシーを尊重し、匿名化した上で使用する。

また骨格筋画像において得られた情報も、「疫学調査研究に関する倫理指針」に準じて行われ、本研究では個別のインフォームド・コンセントを得ることは計画していないが、インフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能とする根拠は、収集する MRI 画像情報は過去に診断や経過観察など診療のために得られた診療録情報の一部であり、本研究のために新たに患者から資料や情報収集することはなく、疫学研究の倫理指針(平成 19 年 8 月 16 日全部改正)の「第 3 インフォームド・コンセント等 1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の「(2) 観察研究を行う場合 [2] 人体から採取された資料を用いない場合 イ. 既存資料のみ用いる観察研究の場合」に該当することにあたり、同倫理委員会でも承認が得られている。

また、本研究で得られた研究成果はすべて公開する。

C : 研究結果

先天性ミオパチーの確定診断がなされた 56 例(MRI 画像 45 例、CT 画像 48 例)の画像登録を行いオンラインでの参照システムを確立した。この登録データを用いた解析により、セントラルコア病、*DNM2*変異が確定している中心核ミオパチー等では筋選択性が明瞭であり、画像上での症例間の相違も少な

かった。またセントラルコア病では大腿直筋が腫大する所見を全例に認める等、特徴的な所見も認め進行した例でもその所見を保っていた。ネマリンミオパチー、先天性筋線維タイプ不均等症では、筋選択性として病型内で一様でないものの、各病型とも数種類への細分類が可能で原因遺伝子との関連性が示唆された。血清 CK 値はいずれの病型でも正常下限から低値であり、病型間での比較もほぼ近似していた。側弯症は各病型で 28~67%といずれの病型でも認めていた。

D : 考察

先天性ミオパチーの病型によって、骨格筋画像の筋選択性の所見の有用性が高い病型、そのみでは鑑別診断に不十分な病型が存在した。単一遺伝子が原因である病型では明瞭な筋選択性を認め、複数の原因遺伝子を認める病型ではそのパターンも複数認めており、遺伝子ごとの関連性が示唆された。全例で遺伝子解析が実施されているわけではなく、因果関係を証明するに至っていないが、将来的に診断のためのツールとして正確なデータベースの役割を担う可能性を考慮すると、これらの症例の遺伝子解析は必須である。実際の診断基準作成にあたっては、その他の臨床所見、検査所見との組み合わせが必要であると考えられるが、血清 CK 値や側弯症の有無は先天性ミオパチーとしての診断に重要であるものの、病型分類にあたっての鑑別での有用性は低い。骨格筋画像所見と臨床、検査所見のいずれの組み合わせが、先天性ミオパチーの診断、病型分類に適切か今後、更なる検討をすすめる必要がある。

骨格筋画像登録は、現時点では単施設での登録・解析にとどまるがオンラインシステム

の利点を用いることで複数施設での症例蓄積を行い、先天性ミオパチー骨格筋画像データベース確立を行い、臨床、検査、病理、遺伝学的情報との統合を行っていくことが、適正な診断基準作成へと結びつくものと考えられる。

E : 結論

先天性ミオパチーの骨格筋画像 Web 登録によるインフラ整備を行い、骨格筋画像を主体にしたデータベースとして単施設での画像登録、解析を行った。筋病理所見、分子遺伝学的な基礎医学分野での病態解析との連携をはかりつつ、臨床的な視点から先天性ミオパチーの骨格筋画像所見の有用性を明らかにし、診断基準作成や診断ツールとして活用されることが期待される。

F : 健康危険情報

とくになし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Kimura E, Takeda S. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol*. In press.

Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of

muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013;8:60.

Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I. Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84:982-8.

Nakata T, Ito M, Azuma Y, Otsuka K, Noguchi Y, Komaki H, Okumura A, Shiraishi K, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Ohno K. Mutations in the C-terminal domain of ColQ in endplate acetylcholinesterase deficiency compromise ColQ-MuSK interaction. Hum Mutat. 2013; 34:997-1004.

Yonekawa T, Komaki H, Saito Y, Takashima H, Sasaki M. Congenital hypomyelinating neuropathy attributable to a de novo p.Asp61Asn mutation of the myelin protein zero gene. Pediatr Neurol. 2013; 48:59-62.

2 : 学会発表

石山昭彦、小牧宏文、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、佐々木征行：福山型先天性筋ジストロフィーにおける骨格筋画像。第 55 回日本小児神経学会総会、大分、5/29-6/1.2013

青木雄介、小牧宏文、石山昭彦、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、佐々木征行：Duchenne 型筋ジストロフィーにおける脳梗塞発症の危険因子に関する検討。第 55 回日

本小児神経学会総会、大分、5/29-6/1.2013

青木雄介、小牧宏文、竹下絵里、石山昭彦、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、林由起子、西野一三、佐々木征行：中枢神経病変を認めない、フクチン遺伝子変異による先天性筋ジストロフィーの一例。第 59 回日本小児神経学会関東地方会、神奈川、9/21.2013

米川貴博、小牧宏文、齋藤祐子、大矢寧、石山昭彦、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、西野一三、橋口昭大、高嶋博、佐々木征行：MPZ 遺伝子の p.Asp61Asn ヘテロ接合性変異は先天性髄鞘形成不全性ニューロパチーと Charcot-Marie-Tooth type 1 の原因となる。第 54 回日本神経病理学会総会。東京、4/24-4/26.2013

仲村貞郎、石山昭彦、米川貴博、小牧宏文、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、佐々木征行：脊髄性筋萎縮症における末梢神経伝導検査の検討。第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会。高知、11/7-11/9.2013

H : 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

Marinesco-Sjögren 症候群

研究分担者：林由起子^{1) 2)}

共同研究者：小牧宏文³⁾、西野一三²⁾

- 1) 東京医科大学神生理学
- 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一部
- 3) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

研究要旨

Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)は、中枢神経障害、白内障、ミオパチーを呈する疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、*SIL1* 遺伝子変異による。我々の先行研究から、MSS は本邦での患者数が 50 人以下と推測されている超希少疾病である。本研究では、先行研究で見いだした本邦 MSS 36 名について、*SIL1* 有変異例、*SIL1* 変異なし例、遺伝子解析未施行例に分け、その臨床的特徴を検討し、重要項目を抽出し、診断基準のたたき台を作成した。今後文献的知見も加味し、MSS の臨床的特徴を明らかにすることによって、診断基準をブラッシュアップし、学会承認へとつなげていく必要がある。

A：研究目的

Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、その原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。我々の先行研究から、MSS は本邦での患者数が、50 人以下であることが推測される、きわめて希少な疾患であることが明らかとなった。加えて、発症は乳幼児期と早期であるが、生命予後に直接関わる合併症が少なく、比較的良好な経過を撮ることが示唆された。本研究で

は、超希少疾病で、かつ経過の長い MSS の臨床的特徴をとらえ、診断基準を作成し、学会承認を目指すことを目的とする。

B：研究方法

先行研究で見いだした MSS 36 名の臨床情報をもとに、その具体的な臨床経過、症状、合併症などを分析し、MSS の臨床的特徴を明らかにすることによって、診断基準作成をめざす。

(倫理面への配慮)

本研究において使用した全てのヒト検体は、確定診断のために病理学的、生化学

学的、免疫学的ならびに遺伝子レベルの解析が必要であり、かつ患者および家族もこれを希望し、その了解を得た上で採取された組織であり、かつ、NCNP 倫理委員会で平成 13 年 7 月 19 日に承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその親権者から遺伝子解析を含む研究使用に対する検体の使用許可を得たものである。遺伝子解析に関しては「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守した上で施行した(平成 21 年 6 月 8 日承認)。これらの情報を使用するに当たっては、プライバシーを尊重し、匿名化した上で使用した。

C : 研究結果

MSS36 人を、*SIL1* 有変異例、*SIL1* 変異のない例、遺伝子解析未施行例に分け、まず、*SIL1* 有変異例を中心にその臨床的特徴を検討し、重要項目を抽出した。また、*SIL1* 変異のない例、遺伝子解析未実施例についても、各項目について、その頻度を算出した。

D : 考察

MSS の患者数は極めて少なく、より、詳細な臨床症状を把握するために、今後、臨床報告例など、可及的多くの情報を収集し、診断基準の根拠を明確にしていく必要がある。

E : 結論

MSS の診断基準作成のための基本項目を抽出し、たたき台を作成した。今後、文献情報も加味し、ブラッシュアップして、学会承認へとつなげていく。

F : 健康危険情報

とくになし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar MA, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Yau KS, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJ, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH. Identification of KLHL41 Mutations Implicates BTB-Kelch-Mediated Ubiquitination as an Alternate Pathway to Myofibrillar Disruption in Nemaline Myopathy. *Am J Hum Genet.* 93(6): 1108-1117, 2013
- Motoki T, Fukuda M, Nakano T, Matsukage S, Fukui A, Akiyoshi S, Hayashi YK, Ishii E, Nishino I: Fatal hepatic hemorrhage by peliosis hepatis in X-linked myotubular myopathy: A case report. *Neuromuscul Disord.* 23(11): 917-921, 2013
- Matsuura T, Kurosaki T, Omote Y, Minami N, Hayashi YK, Nishino I, Abe K: Exome sequencing as a diagnostic tool to identify a causal mutation in genetically highly heterogeneous limb-girdle muscular dystrophy. *J Hum Genet.* 58(8): 564-565, 2013
- Liang WC, Hayashi YK, Ogawa M, Wang CH, Huang WT, Nishino I, JongYJ:.

- Limb-girdle muscular dystrophy type 2I is not rare in Taiwan. *Neuromuscul Disord.* 23(8): 675-681, 2013
- 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 M, 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* 93(1):6-18, 2013.
 - Murakami N, Hayashi YK, Oto Y, Shiraishi M, Itabashi H, Kudo K, Nishino I, Nonaka I, Nagai T: Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood. *Neuromuscul Disord.* 23(5): 441-444, 2013
 - 須藤 章, 林由起子, 佐野仁美, 川村信明, 西野一三, 埜中征哉: *ACTA1* 遺伝子変異を有する重症乳児型ネマリンミオパチーの兄弟例. *脳と発達.* 45(6):452-456, 2013
 - 猪狩龍佑, 和田 学, 佐藤裕康, 林由起子, 西野一三, 加藤丈夫: 運動ニューロン疾患の臨床像を呈し、VCP 遺伝子変異が明らかになった inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) の1例. *臨床神経学.* 53(6): 458-464, 2013
 - 上山 勉, 仙石鍊平, 佐々木正之, 林由起子, 西野一三, 持尾聰一郎, 井口保之: 認知症を併発した valosin-containing protein 遺伝子の新規変異によるミオパチーの進行例. *臨床神経学.* 53(6): 465-469, 2013
- ## 2 : 学会発表
- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar M, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJN, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH: Genetic Analysis and new gene discovery in nemaline myopathy. *American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting.* Boston, MA, USA, 10.22-10.26, 2013.
 - Endo Y, Motomura K, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Nishino I: Exome analysis

- on tubular aggregate myopathy. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, USA (Boston Convention & Exhibition Center), 10.22-10.26, 2013
- Hayashi YK, Goto K, Noguchi S, Matsumoto N, Laing N, North K, Clark N, Nonaka I, Nishino I: Mutation screening of a large cohort of nemaline myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA, 10.1-10.5, 2013
 - Behin A, Laforet P, Malfatti E, Pellegrini N, Hayashi YK, Carlier RY, Orlikowski D, DiMauro S, Nishino I, Romero N: Megaconial myopathy presenting as a progressive limb-girdle myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 110.1-10.5, 2013
 - Nascimento A, Jou C, Ortez C, Hayashi YK, Nishino I, Olive M, Ferrer I, Colomer J, Paco S, Jimenez-Mallebrera C: Megaconial congenital muscular dystrophy in two children with mutations in the CHKB Gene. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5, 2013
 - Hamanaka K, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Useful differential diagnostic markers between congenital myotonic dystrophy and X-linked myotubular myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5, 2013
 - Dastgir J, Rutkowski A, Alvarez R, Cossette S, Yan K, Hoffmann R, Sewry C, Hayashi YK, Moore SA, Goebel H, Bonnemann C, Lawlor MW: Common data elements for muscle biopsy reporting. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5, 2013
 - Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar M, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJN, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH: Whole exome sequencing identifies *KLHL41* mutations as a cause of autosomal-recessive nemaline myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society. Asilomar Conference Grounds, CA, USA. 10.1-10.5, 2013
 - Hayashi YK, et al. FHL1 Myopathies in Japan. 199th ENMC International Workshop, Naarden, The Netherlands, 6.8, 2013
 - 林 由起子, 宮武 聡子, 興水 江里子,

- 松本 直通, 野口 悟, 西野 一三. ネマリンミオパチーの遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会, 仙台, 11.20-11.23, 2013.
- 2 : 実用新案登録
なし
- 宮武 聡子, 輿水 江里子, 林 由起子, Gianina Ravenscroft³, 三宅 紀子, 土井 宏, 鶴崎 美德, 才津 浩智, 小坂 仁, 山下 純正, 大宅 喬, 増澤 祐子, 今村 伸太郎, 山下 倫明, 椎名 政昭, 緒方 一博, 西野 一三, Nigel Laing, 松本 直通. ネマリンミオパチーの新規原因遺伝子 KLHL40 の同定. 日本人類遺伝学会, 仙台, 11.20-11.23, 2013.
 - 林由起子, 本村和嗣, 後藤加奈子, 野口 悟, 宮武聡子, 輿水江里子, 松本直通, 西野一三: ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的解析. 第54回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 2013
 - 西野一三. Tubular aggregates を伴う遺伝型筋疾患の原因遺伝子. 第54回日本神経学会学術大会 東京, 5.29-6.1, 2013
 - Endo Y, Hayashi YK, Komaki H, Nonaka I, Nishino I: Whole Exome Sequencing Analysis on hereditary muscle disease with tubular aggregates. 第55回日本小児神経学会学術集会, 大分, 5.30-6.1, 2013
 - 西野一三: 遺伝性筋疾患診断の網羅的遺伝子解析. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島市 (広島市文化交流会館), 4.19-4.21, 2013

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- 1 : 特許取得
なし

周期性四肢麻痺の新規原因遺伝子探索

研究分担者：高橋 正紀¹⁾

共同研究者：古田 充¹⁾、中田 智彦²⁾、穀内 洋介¹⁾、坂田 宗平³⁾、
木村 紘美⁴⁾、伊藤 英樹⁴⁾、相庭武司⁵⁾、吉永正夫⁶⁾、
中森 雅之¹⁾、久保田 智哉¹⁾、進藤 克郎⁷⁾、清水 渉⁸⁾、
堀江 稔⁴⁾、岡村 康司³⁾、望月 秀樹¹⁾、大野 欽司²⁾

- 1) 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学
- 2) 名古屋大学大学院 医学系研究科 神経遺伝情報学
- 3) 大阪大学大学院 医学系研究科 統合生理学
- 4) 滋賀医科大学 呼吸循環器内科学
- 5) 国立循環器病医療研究センター 不整脈科
- 6) 国立病院機構 鹿児島医療センター 小児科
- 7) 倉敷中央病院 神経内科
- 8) 日本医科大学 循環器内科

研究要旨

骨格筋チャネル病の診断向上には、診断確定症例の臨床情報・検査所見蓄積が重要である。全国から依頼され遺伝子解析を行っているが、臨床診断が周期性四肢麻痺とされている症例の半数以上では、原因となる遺伝子異常が同定されない。そこで、次世代シーケンサによる解析を行ったところ、Kir3.4 サブユニットをコードする *KCNJ5* 遺伝子の変異を 1 例で同定した。さらに心臓のチャネル病の研究者らと協力し、さらに 1 例の患者を見出した。Kir3.4 サブユニットは通常 G タンパク共役型内向き整流性 K チャネルを構成するが、ツメガエル卵母細胞を用いた電気生理学的解析により、G タンパク共役型ではない通常の内向き整流性 K 電流を抑制するという新たな生理作用が見出され、骨格筋の病態（麻痺）に関与することが示された。

A：研究目的

周期性四肢麻痺の原因遺伝子として、骨格筋型 Na および Ca チャネルのほかに、内向き整流性 K チャネルサブユニット (Kir2.1,

Kir2.6) をコードする *KCNJ2* や *KCNJ18* が同定されている。なかでも *KCNJ2* の変異は、周期性四肢麻痺・不整脈・骨格奇形の 3 徴を呈する Andersen-Tawil 症候群 (ATS) の原因となる。

われわれは周期性四肢麻痺をはじめとする骨格筋チャンネル病の遺伝子診断を行っているが、これらに変異を認めない例も多いことから、新規原因遺伝子の同定を試みた。

なおその他に本年度も昨年度に引き続き、診断確定のための遺伝子解析、診断基準の整備、再生医療実現拠点ネットワークプログラム共同研究拠点への患者検体の提供なども継続して行った。それらの詳細については、平成 24-25 年度総合報告書を参照されたい。

B : 研究方法

低 K 性周期性四肢麻痺発作と心電図上 QU 延長、U 波を認め、優性遺伝と思われる不整脈の家族歴があり、ATS を疑った。既知原因遺伝子には病的変異を認めなかった。SureSelect Human All Exon v.2 でゲノムから全エクソームを濃縮、ライブラリ調整し、SOLiD4 システムで配列情報を取得した。162 のイオンチャンネル関連遺伝子を候補として解析した。Immunoblotting によって Kir3.4 タンパクが心筋・骨格筋においても発現しているかどうかを検討した。

アフリカツメガエル卵母細胞に Kir2.1, Kir3.4 の野生型あるいは変異型 cRNA を注入し、内向き整流性電流を二電極膜電位固定法で解析した。

(倫理面への配慮)

患者の遺伝子に関わる研究、患者情報・組織を用いた研究については、それぞれ大阪大学ヒトゲノム研究審査委員会、大阪大学医学部・医学部附属病院倫理委員会にて承認済みである(下記一覧)。同意を文書にて得て、研究への参加は患者の自由意思に基づくこと、同意の撤回が自由にできること、連結可能匿

名化を行い個人情報保護に最大限の配慮をすることなど「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。

承認状況

「神経・筋チャンネル病の遺伝子解析」 大阪大学研究倫理審査委員会 平成 16 年初版承認、2012 年 4 月 3 日最新版承認

「本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究」 大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 2009 年 8 月 13 日承認

C : 研究結果

低 K 性周期性四肢麻痺発作と心電図上 QU 延長、U 波を認め、優性遺伝と思われる不整脈の家族歴があり、ATS を疑った。既知原因遺伝子には病的変異を認めなかった。

エクソームキャプチャーの後、次世代シーケンサで解析し、162 のイオンチャンネル関連遺伝子を候補として検討したところ、G タンパク共役型内向き整流性 K チャンネルを構成する Kir3.4 サブユニットをコードする *KCNJ5* にミスセンス変異 (p. G387R) を認めた。

Kir3.4 タンパクが心筋・骨格筋においても発現していることを Immunoblotting によって確認した。ツメガエル卵母細胞に cRNA を注入しチャンネル電流を解析したところ、Kir2.1 との共発現では Kir3.4 は内向き整流電流を抑制し、変異タンパクでより強い抑制を認めた。

さらに、本邦における 3 つの ATS コホート(国立循環器病医療研究センター、滋賀医科大学、国立病院機構鹿儿島医療センター)において *KCNJ2* に変異のない 21 例の ATS のゲノムを解析したところ 1 例に *KCNJ5* の変異を見出した。

D : 考察

Kir3.4 サブユニットをコードする *KCNJ5* の変異はQT延長症候群の原因として報告されていた。しかしながら、Kir3.4 サブユニットはKir3.x ファミリーと4量体を形成しG蛋白共役型の内向き整流性Kチャネルを構成し、心臓においては心副交感神経刺激による心拍低下を来たすIKAch電流を担っていることから、なぜQT延長症候群を呈するかは疑問であった。さらに、周期性四肢麻痺を呈したという報告はこれまでなかった。今回我々の見出した、変異Kir3.4サブユニットによるKir2.1電流の抑制という結果は、ATSがKir2.1をコードする*KCNJ2*の変異により生じることが知られていることとあわせ、QT延長症候群および周期性四肢麻痺という病態をうまく説明できる。

いっぽう近年*KCNJ5*の変異は原発性アルドステロン症の原因であることが報告されている。興味深いことに我々の見出したもう1例の*KCNJ5*の変異の患者は、心電図異常が見出された2年後に原発性アルドステロン症を発症している。原発性アルドステロン症は二次性の低カリウム性周期性四肢麻痺の原因であることも知られており、*KCNJ5*疾患は原発性アルドステロン症、QT延長、周期性四肢麻痺などいくつかの症状をオーバーラップし呈する可能性がある。

E : 結論

*KCNJ5*はATSの新たな原因遺伝子と考えられた。Kir2.1に対する抑制作用は心臓・骨格筋両者の病態をうまく説明できる。また、Kir2.Xの電流量の調整というKir3.4の骨格筋における新たな生理作用が示唆された。また本研究を通じて、心臓のチャネル病の研究者と共に

同研究体制が構築されたことは、今後の研究の発展につながると考えられる。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

Oana K, Oma Y, Suo S, Takahashi MP, Nishino I, Takeda S, Ishiura S. Manumycin A corrects aberrant splicing of *Clcn1* in myotonic dystrophy type 1 (DM1) mice. *Sci Rep.* 2013;3:2142..

Koebis M, Kiyatake T, Yamaura H, Nagano K, Higashihara M, Sonoo M, Hayashi Y, Negishi Y, Endo-Takahashi Y, Yanagihara D, Matsuda R, Takahashi MP, Nishino I, Ishiura S. Ultrasound-enhanced delivery of Morpholino with Bubble liposomes ameliorates the myotonia of myotonic dystrophy model mice. *Sci Rep.* 2013 3: 2242.

Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology* 印刷中

佐々木良元、高橋正紀、穀内洋介、平山正昭、衣斐 達、富本秀和、望月秀樹、佐橋 功 骨

格筋型塩化物イオンチャネル遺伝子
(CLCN1)の複合ヘテロ接合体変異で重症化
した Thomsen 病 臨床神経学 2013;53(4):
316-319

久保田智哉 高橋正紀 骨格筋チャネル病の
最新知見—ミオトニー症候群と周期性四肢麻
痺を中心に 医学のあゆみ 2013;245(9):
732-739.

高橋正紀 周期性四肢麻痺 今日の診断指針
2014年版 印刷中

2 : 学会発表

穀内洋介、紀 嘉浩、Moy Li、伊藤英樹、中
森雅之、木村 卓、松村 剛、藤村晴俊、貫名
信行、堀江 稔、石浦章一、Maurice Swanson、
望月秀樹、佐古田三郎、井本敬二、Nicolas
Charlet-Berguerand、高橋正紀 Na チャネル
のスパライジング異常が筋強直性ジストロ
フィーの心臓伝導障害に関与する.第 54 回日
本神経学会学術大会 2013年05月29日 東
京国際フォーラム

中森雅之、Charles Thornton、高橋正紀、望
月秀樹 トリプレットリピート病におけるリ
ピート長の制御. 第 54 回日本神経学会学術大
会 2013年05月30日 東京国際フォーラ
ム

高橋正紀、穀内洋介、中田智彦、坂田宗平、
大崎裕亮、中森雅之、木村紘美、伊藤英樹、
久保田智哉、進藤克郎、望月秀樹、堀江 稔、
岡村康司、大野欽司 不整脈を伴う低カリウ
ム性周期性四肢麻痺の新規原因遺伝子同定と
チャネル機能解析. 第 54 回日本神経学会学

術大会 2013年05月30日 東京国際フォ
ーラム

中森雅之、Charles Thornton、高橋正紀、望
月秀樹 トリプレットリピート病におけるリ
ピート長伸長機構の解明と制御 日本人類遺
伝学会 第 58 回大会 仙台 2013年11月
21日

高橋正紀、穀内洋介、中田智彦、坂田宗平、
中森雅之、木村紘美、伊藤英樹、古田 充、久
保田智哉、進藤克郎、堀江 稔、岡村康司、望
月秀樹、大野欽司 エクソーム解析による
Andersen-Tawil 症候群の新規原因遺伝子同
定と変異チャネル機能の電気生理学的解析
日本人類遺伝学会 第 58 回大会 仙台
2013年11月23日

木村康義、三原雅史、古田充、中森雅之、奥
野龍禎、高橋正紀、大野欽司、望月秀樹
CNCNA1A 新規変異を認めた反復発作性運
動失調症 2 型の 1 例 第 99 回日本神経学会
近畿地方会 平成 25 年 12 月 21 日(土)

Kokunai Y, Nakamori M, Kubota T,
Mochizuki H, Takahashi MP, Nakata T,
Ohno K, Sakata S, Okamura Y, Kimura H,
Itoh H, Horie M, Osaki Y, Shindo K.
Exome sequencing analysis reveals a
mutation of Kir3.4 in a patient with
Andersen-Tawil syndrome. 18th
International Congress of The World
Muscle Society Asilomar, CA USA 2013年
10月3日

Nakamori M, Hamanaka K, Furuta M,