

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
研究報告書

傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究

研究代表者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 小児科講師

研究要旨

傍シルビウス裂症候群は、シルビウス裂周辺の構造異常（多くは多小脳回）もしくは機能異常により、構語障害・嚥下困難・上肢優位の痙性麻痺をきたし、知能障害やてんかん発作・高次脳機能障害を併発する難治性疾患である。平成 23,24 年度に 先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群(BPSS)、 先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群 WDS）、 非定型良性小児部分てんかん(ABPE)、 悪性ローランド・シルビウスてんかん(MRSE)の 4 疾患の層化無作為抽出による全国疫学調査を行い、本年度 ランドー・クレフナー症候群(LKS)を加えて、二次調査および三次結果に基づき診断基準を検証した。また、新しい治療法につながる病態解明のための原因遺伝子解析と、既存の治療薬による効果的な治療法開発のための臨床調査を行った。BPSS は、頭部画像所見のクラスター解析によりシルビウス裂病変限局と厚脳回の有無で 3 群に分けられ、臨床像が異なっていた。WDS は、虚血による背側脳幹症候群と症状と神経生理所見が類似し、病態の共通性が示唆された。ABPE は脳磁図検査が病変同定と診断に有用であり、既存治療薬であるエトサクシマイドの発作消失効果が極めて高かった。MRSE は薬物では難治であり、手術療法の有効性が示された。LKS では環境音弁別検査が比較的簡便に行え、視覚的補助があると成績が著しく向上した。BPSS の 1 例で *SRPX2* 変異を同定し、母は保因者であった。前年度に同定した BPSS の *GPR56* 変異例については年度内に疾患特異的 iPS 細胞樹立が開始される。各分担研究の結果に基づき、5 疾患の診断基準の一部を改訂し疾患概念を確立した。孤発例でも遺伝性を示す例が存在し、原因同定による正確な遺伝相談が必要である。適切な診断と治療により症状の改善が得られる例があり、啓蒙が必要である。

研究分担者

川村 孝・京都大学環境安全保健機構 健康科学センター・教授

鳥巢浩幸・九州大学病院 小児科学・診療講師

荒井 洋・社会医療法人大道会森之宮病院 小児神経科・部長

白石秀明・北海道大学病院 小児科・助教

遠山 潤・国立病院機構西新潟中央病院 神経小児科・医長

加我牧子・東京都東部療育センター 院長補佐

A．研究目的

我々は 2002 年から脳形成障害に対する相談システムを構築し、画像解析と古典型滑脳症に対する遺伝子解析を行ってきた。その結果、古典型滑脳症の次に多い疾患がシルビウス裂周辺の多小脳回であることを明らかにし、新たな研究の必要性を感じた。多小脳回以外にも脳血管障害による構造異常や原因不明の機能異常によって構語障害や嚥下困難、知能障害、てんかん発作などの類似症状を示す疾患が複数報告されているが、確立された診断基準はなく、国内での実態も不明であった。我々は平成 23 年度の厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）で、シルビウス裂周辺の構造異常（多くは多小脳回）もしくは機能異常により、構語障害・嚥下困難・上肢優位の痙性麻痺をきたし、知能障害やてんかん発作・高次脳機能障害を併発する難治性疾患を傍シルビウス裂症候群として総括し、1)先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群(BPSS)、2)先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群 WDS)、3)非定型良性小児部分てんかん(ABPE)、4)小児悪性ローランド・シルビウスてんかん(MRSE)の4疾患に整理した。難病の疫学調査班と共同で診断基準を作成し、患者数調査のために、層化無作為抽出と特別階層病院として選ばれた3947機関に対し一次調査を行なった。また、一部の症例で、適切な薬剤選択もしくは脳磁図を用いたてんかん発作焦点の正確な同定と手術による治癒可能性が示された。本研究では、傍シルビウス裂症候群の診断基準の妥当性を検証し、疾患概念を確立するために、二次調査により詳細な臨床情報を解析し、脳磁図や生理学的検査による客観的診断基準と有効な治療法を検討した。

その一方、2004年以降、多小脳回の原因遺伝子解明が進み、*GPR56*、*SRPX2*に加え2009年に*TUBB2B*と*TUBA8*の2つの遺伝子が報告された。多小脳回

も他の傍シルビウス裂症候群の各疾患も孤発例が多いが、*GPR56*と*TUBB2B*は常染色体劣性遺伝、*SRPX2*はX連鎖性遺伝を示す。遺伝相談の観点から正確な原因診断が必要であり、我々も平成23年度に、既知遺伝子変異解析のための高感度融解曲線分析(HRM)法を整備した。遺伝子解析技術の進歩は速く、次世代シーケンサーの出現によって、既知遺伝子に限らず全エクソンを一度に解析することが可能になり、少数例で家族歴のない希少難治性疾患でも、新規原因遺伝子の同定が以前より容易になってきている。新規原因遺伝子の同定による分子レベルでの病態解明と、原因遺伝子と臨床情報の比較による疾患概念の確立、個別化医療の実現を目的として、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子解析技術を導入した。先行研究の滑脳症では我々と慶應義塾大学との共同研究でiPS細胞の樹立と神経系細胞への分化に成功した。傍シルビウス裂症候群においても画像診断とゲノム医学、iPS細胞など先端技術を応用した病態解明、診断・治療法の確立が急務であり、原因遺伝子が同定された症例のiPS細胞作製を平成25年度の目的とした。平成21年度難治性疾患克服研究事業として疫学調査が行われたLandau-Kleffner症候群(LKS)もシルビウス裂近傍に発作焦点を有し感覚性失語をきたす類似疾患であり、疾患概念の確立と新しい治療法の開発が必要であるため平成25年度から追加した。

B．研究方法

【研究体制】

研究協力者：

トロント小児病院・トロント大学・准教授 大坪宏

滑脳症親の会・代表 大田崇子

山形大学医学部・病院助教 高橋信也

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部・部長 稲垣真澄

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部・室長 軍司敦子

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部・研究生 中村雅子

連携研究者：

横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学講座・教授 松本直通

慶應義塾大学生理学講座・教授 岡野栄之

連携学会担当者：

日本小児神経学会研究支援委員会担当委員 京

都府立医科大学小児科・准教授 森本昌史

【基本デザイン・目標症例・試料数】

疫学調査の二次調査結果の解析(臨床症状 運動機能:鳥巢・荒井、てんかん発作:白石・遠山・加我、統計管理:川村)を行なった。既存の脳形成障害およびてんかん性脳症の体制を拡充して、症例登録・データ管理の体制を整備し、MRI や SPECT, PET などの画像検査と、脳波、脳磁図などの電気生理検査の資料収集を依頼した(加藤:目標 150 例)。また、遺伝子解析のためのバイオリソースとして、血液や唾液などの生体試料から得られた DNA を収集した(加藤:目標 100 例)。先行研究で確立した費用対効果に優れる高解像度融解曲線分析(HRM)法で既知遺伝子(*GPR56*, *SRPX2*, *SNAP29*, *EOMES*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3*)の変異スクリーニングを行なった。既知遺伝子の変異が否定された症例は難病関係研究分野の遺伝子解析拠点施設の横浜市立大学と連携し、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を患者と両親のトリオ検体に対して行った。変異同定例には遺伝相談を行ない、臨床情報、画像病変の範囲と性状、脳波・脳磁図所見と遺伝子変異との関連性について解析を行なった。

日本小児神経学会研究支援委員会の支援のもとに診断基準を改訂し、学会承認の申請を行った。原因遺伝子同定例は、ヒト iPS 細胞等研究拠点施設の慶應義塾大学と連携し、共通の説明書と同意書を用いて、各施設の倫理委員会に申請を行った。得られた成果は、学会・論文発表の他に、患者会と連携し公開シンポジウム開催・ホームページ作成を通して、患者との双方向のコミュニケーションを拡大させた(大田・加藤)。

【分担研究項目の研究手法概要】

先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群(BPSS)(鳥巢):二次調査で得られた BPSS 37 例の臨床情報について、統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics を用いて、調査項目のクラスター解析と、画像の主成分解析と類型化を行ない、群間の臨床像の比較を行った。

先天性核上性球麻痺(Worster-Drought 症候群)(WDS)(荒井):平成 24 年度は WDS 6 例について、脳神経所見、口腔・言語機能、合併症を診療録から後方視的に検討し、診断基準の有用性を検討した。平成 25 年度は、WDS 10 例のうち、5 例で電気生理学的検査(ABR 5 例、SSEP 4 例、Blink reflex 4 例)を施行し、背側脳幹症候群の自験例 2 例および文献報告例 10 例と比較した。

非定型良性小児部分てんかん(ABPE)(白石): ABPE に対する脳磁図検査の有用性に関して多施設共同研究で検討した。ABPE と診断された 10 例(5~8 歳:平均 6 歳)において、脳磁図所見の長期的変化(追跡期間 4~13 年)と治療予後を検討した。

悪性シルビウス・ローランドてんかん(MRSE)(遠山):二次調査で集積した MRSE について有効な治療方法および、外科手術例の病理所見について解析し、二次調査で得られた 5 症例に対し、診断基準の再検討と手術症例の長期経過を検討した。

Landau-Kleffner 症候群(LKS)(加我): LKS の診断における聴覚機能検査の意義を明らかにするため、聴覚検査(純音聴力検査、語音聴力検査、環境音弁別検査、方向感検査、両耳聴検査、トークンテストなど)と生理学的検査(脳波、耳音響放射、ティンパノグラム、インピーダンスオージオメトリー、聴性脳幹反応、tone burst および言語音(VS)を刺激として用いた頭頂部緩反応(SVR)、ミスマッチネガティブイ(MMN)、および同様の刺激の弁別を求める P300)を LKS 9 例に行い、大部分の検査を実施できた 5 例について、異常の検出率と経時的変化を評価した。tone burst 刺激には 1000Hz, 200Hz を用い、言語音は [a][ae]刺激を用いた。

疫学・統計管理(川村):傍シルビウス裂症候群として包括される 4 疾患について、厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 永井正規)による『難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 2 版』(平成 18 年)に準拠して全国調査を行なった。調査用の仮診断基準を策定し、小児科、神経小児科、神経内科、脳神経外科、およびリハビリテーション科の 5 診療科を調査対象診療科とし、全国の病院リストから病床規模別に所定の割合(大学病院および特別階層病院:100%、500 床以上:100%、400~499 床:80%、300~399 床:40%、200~299 床:20%、100~199 床:10%、99 床以下:5%)で抽出し、調査対象施設とした。また特別階層として、療育センターや障害児施設、無床診療所など 40 施設を指定した。疾患概念が専門医以外にはまだ普及していないため、調査対象機関の医師がイメージを掴めるよう、冒頭に「疾患概念」を 2 行程度でまとめ、その後「必須項目」「除外項目」「参考項目」を列記し、最後に「診断基準」として「確診」および「疑診」

の要件を記載した。抽出された施設に対して1年間に受療した患者数を問う調査票を送付した(一次調査)。一次調査で受療患者ありと報告した施設に個々の症例の特性を訊ねる調査票(二次調査)を送付・回収した。調査票の記載事項はコンピュータに入力され、解析に供された。

(倫理面への配慮)

先行研究(平成23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」)は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に則り、平成23年9月12日(受付番号86)に、山形大学医学部倫理委員会において研究課題の審査を受け、承認を受けた。

具体的には、本研究の対象となる傍シルビウス裂症候群の患者またはその保護者に本研究の目的を説明し、同意の上、患者情報および生体資(試)料を収集する。この研究の成果は学会・論文などを通じて公表されることがあるが、個人のプライバシーは厳守されること、また同意した後でも患者・保護者の希望があればいつでも同意を解除することができることを説明する。

本研究の臨床研究は介入を伴わず後方視的に行われるため、臨床研究登録は不要と考えられるが、倫理委員会において登録が必要と判断された場合は登録を行う予定であり、現時点で必要と判断されていないため臨床研究登録は行っていない。

iPS細胞の作成と細胞実験については、連携施設を主任研究者とする分担研究として、平成25年10月30日に山形大学医学部倫理委員会の承認を受けた(受付番号120)。

C. 研究結果

平成24年度は、層化無作為抽出と特別階層病院として選ばれた3947機関に対する疫学調査の一次調査結果の解析が終了し、4疾患合計の国内の推計患者数は確診例が496(95%信頼区間202-792)名、疑診例が167(95%信頼区間85-248)名であり、各疾患毎の推計患者数(研究分担項目参照)を明らかにした。二次調査結果については、各研究分担者が担当疾患の解析を行った(下記:BPSS 鳥巢、WDS 荒井、ABPE 白石、MRSE 遠山、全体の統計管理 川村)。

3次調査としての症例登録・データ管理の体制

整備については、平成24年度までに101例が、平成25年度に50例が追加され、合計151例の臨床情報資料が集積された。

原因遺伝子解析のためのDNAは平成25年度に19例を追加し、合計89例を収集した。平成25年度に32例について高解像度融解曲線分析(HRM)法で7個の既知遺伝子の変異スクリーニングを行ない、両側傍シルビウス裂多小脳回の1例にSRPX2変異(c.1213C>T hemi, p.Leu405Phe)を同定した。母は保因者であった。iPS細胞作成については、疾患特異的iPS細胞研究拠点の慶應義塾大学と連携し、患者にとって負担の大きい皮膚生検を行わず、採血による血液細胞からのiPS細胞作成と神経系への分化を実現した。GPR56変異による先天性両側性傍シルビウス裂症候群(CBPS)についてiPS細胞作製のため、慶応大学の倫理審査書類を基に山形大学、広島大学の倫理委員会の承認を受けた。慶応大学で施設追加の修正申請を行い承認された。2月28日に検体を採取し、3月1日からiPS細胞樹立開始予定である。

BPSS(鳥巢): PSS画像所見のクラスター解析の結果、調査項目はA群:PSSに典型的な特徴と関連する項目(両側性、対称性、シルビウス裂限局性、多小脳回) B群:シルビウス裂外の脳回病変の範囲と性状と関連する項目(前頭葉病変、頭頂葉病変、側頭葉病変、裂脳症、厚脳回) C群:主に脳回以外の病変と関連する項目(石灰化、側脳室拡大、梗塞巣、萎縮、白質の信号異常、その他の異常、後頭葉病変、その他の病変)の3つに大きく分類された。

主成分分析結果に基づき類型化を行うと、PSSの頭部画像は、シルビウス裂病変の限局性の有無、厚脳回の有無、皮質外病変の有無、対称性の有無で特徴づけられた。特にシルビウス裂病変の限局性の有無と厚脳症の有無に基づいて、PSS頭部画像は3群に分類された。3群の臨床像は以下の通りであった。

I. シルビウス裂病変限局 PSS: 新生児期に発症し、発症時にてんかん発作を認める。

II. PSS(裂外病変+厚脳回+): 左利きが多い。発症時に運動発達遅滞を認め、脳性麻痺の割合が高い。開鼻声を呈することが多く、表出性言語発達遅滞の割合が高い。

III. PSS(裂外病変+厚脳回-): 乳児期以降の発症が多く、発症時に運動発達遅滞を認め、軽度知的障害とてんかん発作を呈することが多い。

WDS(荒井): WDSと先天性球麻痺の臨床像には

重なりが大きかった。下位ニューロンの障害による背側脳幹症候群では、ABR, Blink reflex に異常を認める例が多かったが、WDS では、ABR は 5 例中 4 例が正常で、Blink reflex では 1 例が両側無反応、1 例が片側の反応低下、1 例が R2 の出現不良、2 例が正常反応を呈した。

ABPE (白石): 脳磁図検査におけるてんかん原性領域の推定では、両側、ないしは片側のシルビウス裂、ローランド溝に電流源が位置し、病勢が衰退する時期には片側化し、消失していった。脳磁図検査における拡張傾向は経年的に改善し、脳波における棘波が消失した後、脳磁図棘波の消失を認めた。全例でエトスクシミド(ESM)の投与後に発作症状の改善・消失を認め、併用薬剤の整理が可能になり、6 例では全ての薬剤を中止できた。知的退行を示した症例はなかった。経過中の最終投与薬剤は、ESM であった。

MRSE (遠山): MRSE の病変部位の病理所見では、グリオシスのみを示しており、皮質形成異常症と異なる本症の特徴の可能性が示唆された。

5 症例には誘因となる既往歴は確認されなかった。全例が焦点性運動発作で発症し、発作頻度は日単位と頻回であった。薬物療法のための 4 例では発作は抑制されず、外科手術をおこなった 1 例は発作が抑制され、術後 3 年でも発作の再発がなかった。

LKS (加我): 結果を表に示す。

疫学・統計管理 (川村): BPSS の補正前推計患者数 (95%信頼区間) は、確診・疑診それぞれ 140 人 (60~230 人) および 19 人 (10~29 人) であった。WDS の補正前推計患者数 (95%信頼区間) は、確診・疑診それぞれ 38 人 (0~120 人) および 58 人 (16~100 人) であった。ABPE の補正前推計患者数 (95%信頼区間) は、確診・疑診それぞれ 210 人 (100~320 人) および 58 人 (38~78 人) であった。MRSE の補正前推計患者数 (95%信頼区間) は、確診・疑診それぞれ 75 人 (0~160 人) および 18 人 (8~27 人) であった。二次調査で得られた基本的臨床像を分類集計した。ABPE は、一次調査では確診 58 例、疑診 32 例が報告され、二次調査では 45 例の調査票が回収された。男女比は 20 対 25 でいくらか女性に多く、同病者の家族歴があるものは 5 例で、血族結婚はなかった。発症年齢は 4.5 ± 2.3 歳であり、発症時の発作型として焦点性運動発作が 30 例、二次性全般化発作が 20 例、また経過中に存在した発作型として焦点性運動発作が 31 例、二次性全般化発作が 30 例、非定

型欠神発作が 21 例に認められた。現在の発作型も焦点性運動発作が多かった (16 例)。てんかん発作に対する薬物治療として、バルプロ酸ナトリウムとカルバマゼピンが 35 例、33 例と多くの症例で用いられていたのに対し、エトスクシミドを初期から使用した症例はなく、全経過中でも 20 例 (44%) の使用に限られていた。

D. 考察

層化無作為抽出による全国疫学調査を行い、傍シルビウス裂症候群 4 疾患の確診例と疑診例の推計患者数が 95%信頼区間とともに明らかにされた。WDS は本研究班員の経験的な予想よりも数が少なかった。WDS は入院を要することが少なく、今回の有床医療機関のみを対象とした調査では患者把握に遺漏が生じる可能性がある。無床診療所や非医療機関の調査手法は確立されておらず、新たな研究手法を開発する必要がある。小児悪性ローランド・シルビウスてんかんは疑診例が多く、報告から日が浅くまだ知られていないためと考えられ、さらに周知が必要である。

両側傍シルビウス裂多小脳回の 1 例で同定した SRPX2 変異 (c.1213C>T hemi, p.Leu405Phe) は、dbSNP に登録があるが、その頻度は 0.001 で極めてまれである。また、機能影響予測ソフト PolyPhen-2 ではスコア 0.999 (sensitivity: 0.14; specificity: 0.99) で probably damaging, SIFT でも damaging と予想されており、疾患原因の可能性がある。

多小脳回を主とする傍シルビウス裂症候群の脳回形成異常は形態的に多様であるが、統計解析を行うことで、病変の形態特徴により 3 群に分類され、それらの臨床象が明確になった。先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群としての共通点の他に、統計学的な細分類を行うことで、より正確に併発症や経過を予想することが可能になった。

画像上の特徴と臨床像の特徴の検討では、「シルビウス裂病変限局 PSS 患者では新生児発症が多い」ことや、「PSS (裂外病変+厚脳回+) 患者では左利きが多い」ことなど興味深い結果が得られた。今後、このような観察結果について異なる角度から検証することが必要と考えられる。

WDS と胎生期から周産期の虚血によって生じた背側脳幹症候群との間に、共通した臨床所見、合併症、既往歴のみならず、電気生理学的脳幹機能検査においても同じ変化を有する症例の存在が

確認された。これらの事実から、WDSの一部は背側脳幹症候群と共通の病態を有する可能性が強く疑われる。2012年に同定された frontal aslant tract は責任病巣として今後検討する価値があり、MR tractography を用いた診断の可能性が示唆された。

ABPE は脳波では、Continuous Spike and Wave during Slow Sleep stage (CSWS)を示し、電流源の局在が不明瞭であるが、脳磁図検査では、単一脳葉に等価電流双極子の局在を認め、所見は均一で多施設でも定型的な所見が得られ、診断に有用であることが確認された。ABPE の診断確定後、ESM を投与した全例でそれまで複数の薬剤を用いて難治であった発作が消失し、ABPE の治療における ESM の有効性が確認された。半数以上の症例で他の薬剤が中止可能となり、早期診断による ESM の単剤治療によって、発作予後の改善と副作用の予防が期待される。

MRSE は、Ohtsubo らの報告どおり発作が難治で薬物療法では発作は抑制されないが、手術療法が著効し、発作予後を改善すると考えられた。

LKS では、環境音弁別検査が比較的簡便に行え、視覚的補助があると成績が著しく向上する特徴のあることが判明し、臨牀場面に取り入れる価値がある。神経生理学的検査としては他覚的聴力検査の聴性脳幹反応は必須の検査項目である。刺激音として TB と VS の両方を用いることにより、疾患の重症度や改善過程を他覚的かつ多覚的に評価が可能で、診断困難例や、後遺症の評価、リハビリテーション効果判定に応用が可能と考えられた。

全国調査の二次調査の結果、ABPE には遺伝の関与も示唆された。胎児期の感染の関与が示唆されたものは BPSS のみであった。WDS では出生児体重がやや低かった。BPSS や WDS では周産期に種々の出来事がしばしば起きており、また先天奇形も少なからず合併するなど、疾患特異的な背景因子も想定された。

E . 結論

研究分担者のエキスパートオピニオンによって作成された診断基準に基づき全国疫学調査が行われ、推計患者数と臨床像が明らかにされ、診断基準は概ね妥当であった。孤発例でも遺伝性を示す例が存在し、原因同定による正確な遺伝相談が必要である。

適切な治療法により症状の改善が得られる疾

患があり、さらに啓蒙が必要である。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究成果発表

1 . 論文発表

(研究代表者：加藤光広)

1. Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. *AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH.* Clin Genet doi: 10.1111/cge.12188
2. Fujii Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, Kobayashi M, Kato M. Compound heterozygosity in *GPR56* with bilateral frontoparietal polymicrogyria. Brain Dev doi:10.1016/j.braindev.2013.07.015
3. 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 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 2013;73(1):48-57
4. Toba S, Tamura Y, Kumamoto K, Yamada M, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Kataoka Y, Azuma M, Hayasaka K, Amamoto M, Tominaga K, Wynshaw-Boris A, Wanibuchi H, Oka Y, Sato M, Kato M, Hirotsune S: Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. Sci Rep 2013;3:1224
5. Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera 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
6. 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 Gα subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2013;93(3):496-505
 7. 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, Witzl 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(11):992-998
 8. 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, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N: 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* 2013;161A(6):1221-1237
 9. 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(12):1708-1714
 10. Kodera H, Kato M, Nord AS, Walsh T, Lee M, Yamanaka G, Tohyama J, Nakamura K, Nakagawa E, Ikeda T, Ben-Zeev B, Lev D, Lerman-Sagie T, Straussberg R, Tanabe S, Ueda K, Amamoto M, Ohta S, Nonoda Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, King MC, Matsumoto N, Saitsu H: Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2013;54(7):1262-1269
 11. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, Fujii T, Sugai K, Imai K, Uster T, Chitayat D, Weiss S, Kashii H, Kusano R, Matsumoto A, Nakamura K, Oyazato Y, Maeno M, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito K, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H: Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by *KCNQ2* mutation. *Epilepsia* 2013;54(7):1282-1287
 12. Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y, Nakamura K, Kato M, Usui D, Mogami Y, Fujiwara Y, Ito T, Ikeda H, Imai K, Takahashi Y, Nukui M, Inoue T, Okazaki S, Kirino T, Tomonoh Y, Inoue T, Takano K, Shimakawa S, Hirose S: *PCDH19*-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res* 2013;106(1-2):191-199
 13. 菊池貴洋, 加藤光広, 高橋信也, 中村和幸, 早坂清. Levetiracetam により強制正常化をきたしたてんかん性脳症の1 女児例. *脳と発達* 2013;45:375-378
 14. 斉藤真希, 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 加藤光広, 井田博幸. レベチラセタムが著効したと考えられる外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症の1 例. *小児科臨床* 2013;66:1131-1135
 15. 山下哲史, 千代延友裕, 吉田路子, 諸戸雅治, 森田高史, 森岡茂己, 加藤光広, 才津浩智, 森本昌史, 細井創. Levetiracetam が著効した *STXBP1* 遺伝子変異による大田原症候群の1 例. *脳と発達* 2013;45:64-66

16. 加藤光広 :【小児脳神経外科の課題】 脳形成異常と遺伝子 脳神経外科ジャーナル 22(4);252-255, 2013
17. 加藤光広 :【てんかんの新治療戦略と課題】 臨床てんかん学における分子遺伝学の寄与 医薬ジャーナル 49(5);1299-1303, 2013
18. 加藤光広 :【臨床医が知っておきたい先天異常】 遺伝子変異による先天異常 滑脳症 (神経細胞移動異常症) 小児科臨床 66 巻増刊号 66(8);1333-1337, 2013
19. 加藤光広 : 脳形成障害 (含: 滑脳症、多小脳回、脳梁欠損症) 今日の神経疾患治療指針 第2版 医学書院 東京 621-623, 2013
20. 加藤光広 : 先天性両側性傍シルビウス裂症候群 希少難治性てんかん診療マニュアル 診断と治療社 東京 60-61, 2013
21. 加藤光広 : Aicardi 症候群 希少難治性てんかん診療マニュアル 診断と治療社 東京 51-53, 2013

(研究分担者: 川村 孝)

なし

(研究分担者: 鳥巢浩幸)

1. Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaisi Y, Hara T. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms. *Brain Dev* 35: 441-4, 2013.
2. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, Takada Y, Yoshida K, Hara T. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev* 35: 575-8.
3. Torisu H, Watanabe K, Shimojima K, Sugawara K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sakai Y, Yamashita H, Yamamoto T, Hara T. Girl with a *PRRT2* mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes. *Brain Dev* in press.
4. 鳥巢浩幸: 特集 クローズアップ 脳炎・脳症・髄膜炎: 多発性硬化症 小児内科 45 巻 402-6, 2013.
5. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、原寿郎: 神経症候群 II - その他の神経疾患を含めて- 第2版 横断性脊髄炎 日本臨床 印刷中
6. Sakai Y, Ohkubo K, Matsushita Y, Akamine S, Ishizaki Y, Torisu H, Ihara K, Sanefuji M, Kim MS, Lee KU, Shaw CA, Lim J, Nakabeppu Y, Hara T. Neuroendocrine phenotypes in a boy with 5q14 deletion syndrome implicate the regulatory roles of myocyte-specific enhancer factor 2C in the postnatal hypothalamus.
7. Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara

T. Systemic vascular phenotypes of Loey-Dietz syndrome in a child carrying a de novo R381P mutation in *TGFBR2*: a case report. *BMC Research Notes* 6; 456, 2013.

(研究分担者: 荒井 洋)

なし

(研究分担者: 白石秀明)

1. 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* (査読あり) 2013 Feb 2. doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.011. [Epub ahead of print]
2. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Research*. (査読あり) 104: 68-77, 2013
3. 石井良平, 渡辺裕貴, 青木保典, 平田雅之, 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 中里信和, 橋本勲, 武田雅俊: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第4報): 精神科疾患・認知症 臨床神経生理学 41: 29-45, 2013
4. 鎌田恭輔, 露口尚弘, 中里信和, 尾崎勇, 池田英敏, 井口義信, 平田雅之, 亀山茂樹, 石井良平, 白石秀明, 渡辺裕貴, 橋本勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第5報): 脳腫瘍 臨床神経生理学 41: 46-53, 2013
5. 尾崎 勇, 井口義信, 白石秀明, 石井良平, 平田雅之, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 渡辺裕貴, 亀山茂樹, 橋本 勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション 臨床神経生理学(印刷中)

(研究分担者: 遠山 潤)

1. Akasaka N, Tohyama J, Ogawa A, Takachi T, Watanabe A, Asami K. Refractory infantile spasms associated with mosaic variegated aneuploidy syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013;10:49: 364-367
2. 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-Barragán 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, Saito H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology*. 2013; 81:992-998

3. 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 Gao Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 496-505.
 4. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, Narita I, Yoshioka H, Ishii S. Screening of male dialysis psatients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:629-636, 2013.
 5. Kodera H, Kato M, Nord AS, Walsh T, Lee M, Yamanaka G, Tohyama J, Nakamura K, Nakagawa E, Ikeda T, Ben-Zeev B, Lev D, Lerman-Sagie T, Straussberg R, Tanabe S, Ueda K, Amamoto M, Ohta S, Nonoda Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, King MC, Matsumoto N, Saitsu H. Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 54: 1262-1269, 2013.
 6. Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. *AKT3* and *PIK3R2* mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. *Clin Genet.* 2013 Jun 10. doi: 10.1111/cge.12188.
(研究分担者：加我牧子)
1. Yasumura A, Kokubo N, Kaga M, et al: Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev*36:97-106,2014
 2. Kaga M, Inagaki M, Ohta R : Epidemiological sutudy of Landau-Kleffner syndrome(LKS) in Japan. *Brain Dev*(in press)
 3. Inoue Y, Ito K, Kaga M, et al, Psychometric Properties of Japanese version of the Swanson, Nolan, and Pelham,version- scale-Teacher Form:A study of school children in community samples. *Brain Dev* (in press)
 4. 加我牧子：小児聴覚失認の診療.音声言語医学 52,東京,pp316-321,2011
 5. 加我牧子：ランドー・クレフナー症候群。「臨床精神医学」編集委員会編：臨床精神医学.株式会社アークメディア,東京,pp325-327,2011
6. 加我牧子：Landau-Kleffner 症候群.大槻泰介,須貝研司,小国弘量,井上有史,永井利三郎編：稀少難治てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診療のポイント-.診断と治療社,pp37-39,2013
- ・学会等での講演、発表
講演
1. Mitsuhiro Kato: The genetic background of cortical dysplasias. 2013 Cortical Dysplasia Symposium, Children's Epilepsy Association of Taiwan. January 13, 2013, Tainan, Taiwan
 2. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program : Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Seoul, South Korea・招待講演)
 3. Tohyama J. An emerging new clinic-genetic variant of West syndrome. International symposium on neonatal seizures and related disorders (ISNS) 2013.4.14 Tokyo
 4. 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－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
 5. 加藤光広、白石秀明、遠山潤、小倉加恵子、荒井洋、鳥巢浩幸、加我牧子：傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究．第55回日本小児神経学会学術集会モーニング教育セミナー（共同研究支援委員会）：大分 2013年6月1日
 6. 萩野谷和裕、才津浩智、荒井洋、小坂仁、加藤光広、児玉真理子、横地健治：孔脳症および脳（室）内出血の責任遺伝子の解明．第55回日本小児神経学会学術集会モーニング教育セミナー（共同研究支援委員会）：大分 2013年6月1日
 7. 加藤光広：乳幼児期に発症する難治性てんかんの原因遺伝子．第35回山口県小児神経研究会：山口 2013年1月31日
 8. 加藤光広：てんかん診療と遺伝子検査．第5回北総てんかん懇話会：佐倉 2013年2月23日
 9. 加藤光広：てんかん源性の分子病態-イオンチャンネル・介在ニューロン・皮質異形成-. 第35回関東機能的脳外科カンファランス：東京 2013年4月6日
 10. 加藤光広：大脳皮質形成異常とてんかんの分子病態．新潟脳神経研究会特別例会：新潟 2013年4月16日

11. 白石秀明「小児てんかん診断・治療の新知見」第116回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013年4月20日 (広島・招待講演)
12. 白石秀明「てんかん診療における脳磁図検査の役割」第4回八王子てんかんカンファレンス 2013年4月17日 (八王子・招待講演)
13. 白石秀明「小児科領域における新規抗てんかん薬の位置づけ」第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日 (大分・招待講演)
14. 白石秀明「脳磁図ガイドてんかん外科の展望」第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日 (新潟・招待講演)
15. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」札幌市小児科医会学術講演会 2013年7月24日 (札幌・招待講演)
16. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」北総てんかん懇話会 2013年7月27日 (印西・招待講演)
17. 白石秀明「包括的てんかん治療の実際」第47回日本てんかん学会学術集会ランチョンセミナー 2013年10月11日 (北九州・招待講演)

2. 学会発表

1. Nakamura K, Saitsu H, 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-Barragán DE, Villarroel CE, Ohfu M, Writzl K, Stražišar BG, Hirabayashi S, Chitayat C, Reid DM, Nishiyama K, Koder H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome: Involvement of chromosomal aberrations in patients with early epileptic encephalopathy. 30th International Epilepsy Congress, June 23 – 27, 2013 Montreal, Canada
2. Tohyama J, Akasaka N, Writzl K, Nonoda Y, Hamdan FF, Michaud JL, Osaka H, Shimon M, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of *SPTAN1* encephalopathy. 30th International Epilepsy Congress, June 23 – 27, 2013 Montreal, Canada
3. Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H: *AKT3* and *PIK3R2* mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes. 12th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, September 14-18, 2013 Riyadh, Saudi Arabia
4. Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Matsuura R, Takayama R, Hamano S, Kinoshita T, Hayasaka K, Matsumoto N: Early-onset epileptic encephalopathies caused by *PIGA* gene mutation. American Epilepsy Society Annual Meeting 2013, December 6-10, 2013, Washington, D.C., USA
5. Murakami Y, Kato M, Saitsu H, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N, Kinoshita T: Inherited GPI-anchor deficiencies caused by the hypomorphic mutations in *PIGA* gene: comparison to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 7-10, 2013, New Orleans, USA
6. Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Incidence of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. Excellence in Pediatrics 2010. London, Dec, 2010.
7. Kaga M, Verbal sound discrimination in Landau-Kleffner syndrome: a neurophysiological study. 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia May, 2012.
8. Kaga M, Ohta R, Inagaki M. Incidence of Landau-Kleffner Syndrome (LKS) and clinical pictures of 60 patients in Japan. 12th ICNC & 11th AOCCN, Brisbane Convention & Exhibition Centre, Brisbane, Australia May 27 to June 1, 2012.
9. 高橋信也、加藤光広、阿部暁子、早坂清：滑脳症もしくは皮質下帯状異所性灰白質の変異検索における MLPA 法の有用性 .第 55 回日本小児神経学会総会：大分 2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日
10. Kazuyuki Nakamura, Mitsuhiro Kato, Hitoshi Osaka, Sumimasa Yamashita, Eiji Nakagawa, Kazuhiro Haginoya, Jun Tohyama, Mitsuko Okuda, Takahito Wada, Shuichi Shimakawa, Katsumi Imai, Saoko Takeshita, Masaharu Ohfu, Kiyoshi Hayasaka, Hiroto Saitsu: Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome .(English session) 第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日 (大分・招待講演)

- 本小児神経学会総会:大分 2013年5月30日-6月1日
11. 藤井裕土、小林良行、石川暢恒、小野浩明、加藤光広: GPR56 遺伝子に変異を認めた Bilateral frontoparietal polymicrogyria の1例. 第55回日本小児神経学会総会:大分 2013年5月30日-6月1日
 12. 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 遺伝子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総会:大分 2013年5月30日-6月1日
 13. 星有理香、佐々木千穂、境直子、佐藤洋子、吉田一生、桜庭聡、真木誠、境信哉、加藤光広: 脊髄性筋萎縮症 型児のコミュニケーション手段について 親へのアンケート調査より . 第55回日本小児神経学会総会:大分 2013年5月30日-6月1日
 14. 原田敦子、宇都宮英綱、金村米博、加藤光広、師田信人、西山健一、夫律子、坂本博昭、白根礼造、埜中正博、押田奈都、山中巧、小崎健次郎、山崎麻美: 胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成. 第41回日本小児神経外科学会. 大阪 2013年6月
 15. 竹下絵里、佐藤有希子、清水玲子、加藤光広、南成祐、後藤雄一: 父の生殖細胞に由来する Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者女兒. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 川崎 2013年6月
 16. 河村理恵、松原洋一、野村文夫、斎藤加代子、高田史男、小杉眞司、玉置知子、櫻井晃洋、関島良樹、涌井敬子、加藤光広、小泉二郎、加賀俊裕、福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 川崎 2013年6月
 17. 平田佑子、浜野晋一郎、和田靖之、久保政勝、加藤光広、井田博幸: KCNQ2 遺伝子変異を認めた West 症候群の一例. 第47回日本てんかん学会学術集会. 北九州 2013年10月
 18. 石渡久子、玉木久光、伊藤昌弘、加藤光広、中村和幸、才津浩智: 大田原症候群からウエスト症候群に移行し、SCN2A 遺伝子変異を認めた重症心身障害児の一例. 第47回日本てんかん学会学術集会. 北九州 2013年10月
 19. 岡本奈那、岡本伸彦、川戸和美、松田圭子、三島祐子、山本悠斗、宮冬樹、角田達彦、加藤光広、斎藤伸治、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎: 神経疾患を標的にした次世代シーケンサー解析で診断した Baraitser-Winter 症候群の1例. 日本人類遺伝学会第58回大会. 仙台 2013年11月
 20. 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、中村真一、遠山潤、熊田竜郎、古川智範、岩田暁美、椎原隆、久保田雅也、早坂清、緒方一博、福田敦夫、松本直通、才津浩智: 3 量体 G タンパク質 Gαo 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. 日本人類遺伝学会第58回大会. 仙台 2013年11月
 21. 河村理恵、松原洋一、野村文夫、斎藤加代子、高田史男、小杉眞司、玉置知子、櫻井晃洋、関島良樹、涌井敬子、加藤光広、小泉二郎、加賀俊裕、黄瀬恵美子、中村勝哉、古庄知己、石川真澄、福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築 (第二報). 日本人類遺伝学会第58回大会. 仙台 2013年11月
 22. 星 有理香、桜庭 聡、佐々木千穂、吉田一生、境 直子、加藤光広、佐藤洋子、真木 誠、境信哉: 脊髄性筋萎縮症 (型) 児のコミュニケーション発達に関する里程標の作成. 第21回日本小児神経学会北海道地方会: 札幌 2013年3月23日
 23. 中村和幸、加藤光広、渡部博道、鹿児島俊夫、早坂清: Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)をきたした Dravet 症候群の1例. 第19回日本小児神経学会東北地方会: 仙台 2013年10月19日
 24. 鳥巢浩幸、渡辺恭子、下島圭子、島田姿野、實藤雅文、石崎義人、酒井康成、山本俊至、奥村彰久、原寿郎: PRRT2 変異を有する ICCA 症候群家系に認めた、幼児期発症部分てんかんの一女児例. 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
 25. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、實藤雅文、李守永、石崎義人、酒井康成、原寿郎: 日本脳炎経過中のMRI, SPECT, 脳波所見; 10歳男児例 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
 26. 鳥巢浩幸、楠田剛、李守永、賀来典之、磯部菜摘、石崎義人、酒井康成、原寿郎: 質量分析を用いた小児ウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索. 第18回日本神経感染症学会 2013.10.11-12. 宮崎.

27. 平井聡里、北井征宏、荒井洋．成熟児境界域脳梗塞の臨床像に関する後方視的研究．第55回日本小児神経学会総会：大分 2013年5月30日-6月1日
28. 遠山 潤，川島英志，眞柄慎一，小林悠，赤坂紀幸．トピラマートが有効であった頭頂葉てんかんの1例．第35回新潟てんかん懇話会，2013.11.23．新潟市
29. 荒井洋，平井聡里，大村馨代，北井征宏．電気生理学的検査を用いた先天性核上性球麻痺の分類．第55回日本小児神経学会近畿地方会（平成26年3月1日，薬業年金会館，大阪）

患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）

加藤光広：脳形成異常の診断・研究の最前線臨床から～セカンドオピニオンの役割．東京都医学総合研究所 平成25年度第1回都民講座：東京 2013年4月26日

当班の研究内容と成果を、傍シルビウス裂症候群を含む脳形成障害の患者団体である滑脳症親

の会の定例会との合同シンポジウム（添付資料写真）において報告（下記3講演）し、その後に患者相談会（集団と個別）を行った。

加藤光広：脳が作られるしくみと滑脳症の種類．2013年滑脳症親の会定例会・厚労科研傍シルビウス裂症候群研究班共催合同シンポジウム：大分 2013年6月1日

遠山潤：脳形成障害とてんかん治療．2013年滑脳症親の会定例会・厚労科研傍シルビウス裂症候群研究班共催合同シンポジウム：大分 2013年6月1日

才津 浩智：最近の遺伝子解析の進歩．2013年滑脳症親の会定例会・厚労科研傍シルビウス裂症候群研究班共催合同シンポジウム：大分 2013年6月1日

H．知的財産権の出願・登録状況（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

添付資料)

平成25年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」班

(H24・難治等(難)・一般・075)

第1回班会議 議事録

日時:平成25年5月30日(土) 13:00~14:00

場所:大分県労働福祉会館(全労済ソレイユ) 2階 会議室 パンジー

〒870-0035 大分市中央町4丁目2番5号 電話 097-533-1121

出席:荒井洋、白石秀明、遠山潤、鳥巢浩幸、加藤光広

検討事項

1. 二次調査結果をふまえての診断基準の妥当性検証

診断基準の内容自体には問題はないが、一般に普及するにはわかりづらい表現である。ガイドライン作成、パンフレット配布のために、研究分担項目毎に診断基準の表現法をわかりやすく書き換える必要がある。加藤がBPSについて見本となる素案を研究分担者に送り、それを元に他の疾患について研究分担者が6月末までにドラフトを提出し、班員間で検討しブラッシュアップする。

2. ランドー・クレフナー症候群の診断基準との整合性すり合わせ

ランドー・クレフナー症候群については以前の研究班で既に広報用パンフレットを配付した実績があるので、加我牧子先生と相談し調整する。

3. 三次調査のありかた

画像・脳波データ・遺伝子解析用DNAの集積を継続する。症例登録方法を今後の難病研究の全体像を考慮しながらWeb登録も検討する。

4. 推計患者数のとりわけ少なかった先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群 WDS)と小児悪性ローランド・シルビウス裂てんかん(MRSE)の調査方法の再検討

WDSについては医師向けとコメディカル向けのアンケート用紙を作成し症例集積の多いと考えられる施設に協力を依頼する。MRSEについては学会での症例報告が散見されるので、発表者に研究協力を直接依頼する。

5. 非定型良性小児部分てんかん(ABPE)の治療法確立

陰性ミオクローヌスに対するエトスクシミド治療について、適応となる症例や投与時期、量について診療ガイドラインに記載できるようにする。MRSEについては外科手術の適応症例、手術時期を記載できるようにする。

6 . 遺伝子解析経過報告

GPR56 変異例については B&D に論文投稿中。MPPH,MCAP については Clinical Genetics に論文受理済み。69 例の傍シルビウス裂症候群について既知遺伝子の解析終了。*GPR56* 以外に *SRPX2* に変異同定。母保因者。ただし、ミスセンス変異であり病的変異かどうかの検証必要。日本人正常対照について同変異の有無を検討中。アレイ解析は 44 例を解析し、8p23.2 に 2.2Mb の重複を 4 例に検出したが、過去の報告からは正常 CNV と考えられる。4 例に異なる CNV を検出し、定量 PCR および両親検体での検証を予定中。

7 . その他

第 2 回班会議：神経センターの発達障害関連研究班合同シンポジウム（例年 11 月）に併せて日程を決定する。場所は東京都内。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」班（H24
- 難治等（難）- 一般 - 075）

第2回班会議

日時：平成26年2月16日（日）14：00～16：00

場所：ホテルメトロポリタン山形 5階 会議室 はやま

〒990-0039 山形市香澄町1丁目1番1号 電話 023-628-1111

（大雪で公共交通機関が停止し、当日の会議は中止。2月22日に、インターネット回線（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究班（福島義光班長）（H24-難治等（難）-一般-019）のシステム（信州大学遺伝医学・予防医学講座にサーバー設置）を用い、Web会議を行った。）

14：00～ 開会挨拶 加藤光広

14：05～ 班員研究成果報告（質疑応答含め一人10分）・意見交換

加藤 光広（山形大学 小児科）：研究統括・遺伝子解析・iPS細胞作製

荒井 洋（森之宮病院 小児神経科）：Worster-Drought症候群

鳥巢 浩幸（九州大学病院 小児科）：先天性両側性傍シルビウス裂症候群

白石 秀明（北海道大学大学院 小児科学分野）：非定型良性小児部分てんかん

遠山 潤（国立病院機構西新潟中央病院 小児科）：悪性ローランド・シルビウスてんかん

加我牧子（東京都立東部療育センター）：Landau-Kleffner症候群

川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター）：疫学調査

15：30～ 次年度以降の研究の進め方 司会 加藤光広

16：00 閉会

添付資料) 滑脳症親の会定例会との合同シンポジウム 大分 (2013年6月1日)

(Web版では省略)

添付資料) 診断基準 (平成 25 年度修正版)

1. 先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群

Congenital or acquired bilateral perisylvian syndrome

疾患概念

シルビウス裂周辺の構造異常により、構音障害、嚥下困難をきたし、てんかん発作、上肢優位の痙性麻痺、知能障害、高次脳機能障害を併発する。原因として、先天性では多小脳回が多く、後天性では脳梗塞が多い。

診断必須所見

頭部 MRI もしくは CT でシルビウス裂周辺に両側性病変を認め、嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行(歯茎音)やパ行(唇音)が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。

診断参考所見

偽性球麻痺以外の中枢神経症状として、1. てんかん発作もしくは脳波異常、2. 知的障害や学習障害などの認知機能障害、3. 上肢の巧緻運動障害もしくは運動麻痺を伴いやすい。

後天性病変は前部弁蓋部症候群もしくはフォア・シャヴァニ・マリー(Foix-Chavany-Marie)症候群ともよばれる。

除外基準

脳幹もしくは末梢神経・筋疾患による球麻痺症状を除外する。大脳全体に病変を認め、シルビウス裂周辺の病変が主体ではないものを除外する。

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見(偽性球麻痺と画像所見の両者)を認め、除外基準を満たす症例

疑診例：1. 過去に偽性球麻痺はあったが、現在症状が改善し消失した例。2. 嚥下障害や構音障害が、偽性球麻痺か併発障害(重度の知的障害や四肢麻痺)の二次障害か区別が難しい例。3. 画像異常が片側性の例。4. 除外基準の確認が困難な例

2. 先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）

Worster-Drought syndrome

疾患概念

画像上シルビウス裂周辺の構造異常を伴わず、先天性に構音障害や嚥下障害など偽性球麻痺を示す。症状の経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。

（元来、先天性核上性（偽性）球麻痺全体を指す症候群名であったが、その中で画像所見から先天性傍シルビウス裂症候群が明確に区別されるため、それ以外を指す症候群名と規定した。初期脳発達の非進行性障害による嚥下，摂食，会話，唾液コントロールの持続的な困難をきたす球筋の運動障害である）

診断必須所見

嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行（歯茎音）やパ行（唇音）が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。頭部 MRI または CT にてシルビウス裂周辺に異常を認めない。

診断参考所見

偽性球麻痺以外に、胃食道逆流症、誤嚥、小奇形（高口蓋，顎関節拘縮，内反足など）、四肢の拘縮、運動発達遅滞、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞，知能障害，学習障害，模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害，自閉症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常など、様々な症状を伴うことがある。四肢麻痺はあっても軽度で、3歳以上では歩ける程度である。

除外基準

下位ニューロンもしくは筋疾患による球麻痺（舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在，下顎反射の消失）。口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常（舌小帯短縮，粘膜下口蓋裂など）。

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見（偽性球麻痺と画像所見の両者）を認め、除外基準を満たす症例

疑診例：1．過去に偽性球麻痺はあったが、現在症状が改善し消失した例。2．嚥下障害や構音障害が、偽性球麻痺か併発障害（重度の知的障害や四肢麻痺）の二次障害か区別が難しい例。3．シルビウス裂周囲の画像所見が確認できない例。4．除外基準の確認が困難な例

3. 非定型良性小児部分てんかん

Atypical Benign Partial Epilepsy of Childhood

疾患概念

焦点性運動発作と全般発作を併せ持ち、睡眠時脳波で広汎性棘徐波複合の群発・連続を認めるてんかん症候群である。

診断必須所見

(1)臨床症状として、発作の発現年齢は15歳以下である。発作型は、初期は焦点性運動発作をもち、その後、全経過中に、非定型欠神発作、ミオクロニー失立発作、脱力発作のうちの最低1つ(焦点性運動発作と併せて2つ以上)を持つ。さらに2次性全般化強直間代発作を合併しても良い。

(2)検査所見として、脳波は、覚醒時に中心・中側頭部優位の一側性棘波や、両側同期性広汎性棘徐波複合がみられ、睡眠時には両側同期性広汎性棘徐波複合がきわめて増え、ほぼ連続して出現する。画像では脳MRIに異常を認めない

除外基準

Lennox-Gastaut 症候群と Landau-Kleffner 症候群を除く

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見の(1)臨床症状と(2)検査所見を満たし、除外基準をみたまず場合を「確診」とする。

疑診例：1. 焦点性運動発作は存在するも、非定型欠神発作、ミオクロニー失立発作、脱力発作の存在が不明な例。2. 脳波所見において、睡眠時の棘徐波インデックスが50%未満、もしくは棘徐波複合の群発が非広汎性の例。3. 病期中で発達遅滞が進行し、病期の終了とともに改善した例。

4. 画像所見に異常を認める例。5. 除外基準の確認が困難なもの

4. 小児悪性ローランド・シルビウスてんかん Malignant Rolandic-sylvian epilepsy in children

疾患概念

感覚もしくは運動発作が頻発するてんかん症候群の一型。睡眠時には脳波で中心・側頭部の局在性棘波の群発を認める。中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん（ローランドてんかん）と異なり基本的に薬物治療には抵抗性である。疾患の名称は脳磁図検査で脳波がローランド溝やシルビウス溝に局在することによる。

診断必須所見

15歳以下の小児期発症で、治療開始前は感覚発作または焦点性運動発作が週に3回以上みられる。てんかん発作は睡眠中に多く、群発することがある。頭部MRIもしくはCTでは異常所見が見られない。脳波検査では中心・側頭部の局在性棘波がみられ、睡眠時にはきわめて増加し、ほぼ持続的に連続して出現することもある。発作発症後に認知障害の併発や悪化がみられる。

診断参考所見

1. 感覚発作や焦点性運動発作にくわえて、二次性全般化全身強直間代けいれんの併発。
2. 脳磁図検査でローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定。
3. 手術治療以外の薬物治療には抵抗性。
4. 手術標本でグリオーシスや限局性皮質形成異常の所見。

除外基準

1. 以下の発作型が併発する場合除外する。
 - ・ 感覚発作や焦点性運動発作から始まらない複雑部分発作。
 - ・ 非定型欠神発作
 - ・ ミオクロニー脱力発作や脱力発作
2. 急性脳炎・急性脳症の既往がある場合除外する
3. 持続性部分てんかん (epilepsia partialis continua: EPC) や Rasmussen 脳炎の場合除外する
4. 手術標本で脳腫瘍や血管病変の所見が見られる場合除外する。

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見（発症年齢，発作所見，発作回数，検査所見のすべて）を認め，除外基準を満たす症例

疑診例：1. 発作回数が週3回未満の例。2. 睡眠時の棘波の群発が認められない例。3. 抗けいれん剤で発作が抑制された例。4. 認知障害の併発や悪化が見られない例。5. 画像異常が見られた例。6. 除外基準の発作型の確認が困難な例

5. ランドー・クレフナー症候群

Landau-Kleffner syndrome

疾患概念

幼児期から学童期にかけて聴覚失認が出現し、覚醒時に散発性棘波、睡眠時に広汎性の棘波・棘徐波を認め、しばしば持続性である。

診断必須所見

(1) 臨床症状

- a. 発症年齢：幼児期から学童期
- b. 聴覚言語症状：失語症(主として感覚性失語)、聴覚失認、語聾など病期や重症度によって変化することが多い。発症初期は聞き返しが増え、聴力が悪いような感じで気づかれることが多い。発語が次第に不明瞭になり、発話低下や消失、逆に多弁といった症状で初発することもある。聴覚症状は中枢性聴覚障害であり、聴覚失認が中心症状である。
- c. てんかん発作：約7割にてんかん発作がみられる。

(2) 検査所見

- a. 脳波：高度のてんかん性異常波を呈し、棘波、棘徐波が覚醒時よりも睡眠時に頻発する。

診断参考所見

多動・不注意・乱暴などの行動異常や性格変化などが随伴することがある。症状は改善増悪を繰り返すこともあるが、大部分は思春期前に回復し、脳波も正常化して日常生活の不自由は消失する。しかし一部に言語・聴覚症状が続き、成人にいたるまでハンディキャップをもつ場合がある。

除外基準

- ・聴性脳幹反応で中等度以上の難聴を認める。
- ・CTもしくはMRIでシルビウス裂周辺に病変を認める。

確診例の診断基準

診断必須所見(脳波異常と聴覚失認の両者)を認め、除外基準を満たす症例