

201324113B

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

平成24-25年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤光広
(山形大学医学部小児科学講座 講師)

平成26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

- 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 1
加藤 光広
(資料) 傍シルビウス裂症候群の診断基準 (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
2. 先天性核上性球麻痺 (Worster-Drought症候群)
3. 非定型良性小児部分てんかん
4. 悪性ローランド・シルビウスてんかん
5. Landau-Kleffner症候群

II. 分担研究報告

1. 傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査結果：患者数の
推計と調査上の問題点 25
川村 孝
2. 我が国における傍シルビウス裂症候群の臨床的特徴に
関する研究 29
鳥巢 浩幸
3. 傍シルビウス裂症候群における症候特定と
その神経基盤の解明に向けて 32
小倉 加恵子
4. Worster-Drought症候群の診断基準に関する研究 35
荒井 洋
5. 非定型良性小児部分てんかんの診断・治療・予後に
関する研究 36
白石 秀明
6. 悪性ローランド・シルビウスてんかんに関する研究 37
遠山 潤
7. Landau-Kleffner症候群にみられる聴覚失認の評価法の検討 40
加我 牧子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 47

IV. 研究成果の刊行物・別刷 49

I. 総合研究報告

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。確立された診断基準はなく国内での実態は不明であったが、既報告の文献調査と自験例をもとに、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疾患に整理し層化無作為抽出による全国調査を行った。上記4疾患（確診例）の患者数は、それぞれ140例（95%信頼区間60～230例）、36例（95%信頼区間11～110例）、210例（95%信頼区間100～320例）、75例（95%信頼区間11～160例）と推計された。平成25年度は以前調査が行われた⑤ランドー・クレフナー症候群(LKS)を追加し、二次調査結果に基づき5疾患の診断基準を改訂し疾患概念を確立した。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。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。傍シルビウス裂症候群の69例で高感度融解曲線分析(HRM)法を用い多小脳回の8つの既知原因遺伝子の変異スクリーニングを行い、国内で初めて常染色体劣性遺伝形式の *GPR56*、*AHI1*、*SRPX2* の変異を同定した。*GPR56* 変異例については疾患特異的 iPS 細胞樹立が開始された。大頭症を伴う多小脳回3家系については、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行い、2家系で *AKT3* と *PIK3R2* に変異を同定し、原因遺伝子を明らかにした。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。

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
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
小倉加恵子・国立障害者リハビリテーションセンター研究所 脳機能系障害研究部発達障害研究室・室長
荒井 洋・社会医療法人大道会森之宮病院 小児神経科・部長
鳥巢浩幸・九州大学病院 小児科学・診療講師
加我牧子・東京都東部療育センター・院長補佐

A. 研究目的

傍シルビウス裂症候群は、大脳シルビウス裂周辺の構造異常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認めるほか、知能障害やてんかん発作・聴覚処理などの高次脳機能障害を併発する難治性疾患である。1993年にKuznieckyらが多小脳回と考えられる脳形成障害を基盤とする31例を先天性両側性傍シルビウス裂症候群としてLancet誌に報告後、幅広く知られるようになった。シルビウス裂周辺の病変による類似症状は脳形成障害以外にも、周産期脳障害や感染症、脳血管障害、神経変性でも認められ、

1837年にMagnusらが脳病理所見を、1926年にFoixらが神経症候を始めて報告して以来、これまでにFoix-Chavany-Marie症候群、前部弁蓋部症候群、Worster-Drought症候群、先天性核上性球麻痺、発達性両側性傍シルビウス裂異形成、先天性Foix-Chavany-Marie症候群などさまざまな名称で報告されている。しかし症例は少なく、疾患名と診断基準が統一されていない。また、シルビウス裂周辺に発作焦点を有する難治のてんかん症候群として、2001年にOtsuboらは悪性ローランド・シルビウスてんかんを報告したが、国内での認知度は低く実態は不明である。同様にシルビウス裂周辺に発作焦点を有するてんかん症候群の一型として、1982年にAicardiらによって報告された非定型良性小児部分てんかんは、全般発作、認知障害を主体とする、より重度なてんかん症候群のLennox-Gastaut症候群に対して「良性」と名付けられたものであり、実際には発達遅滞や認知障害の併発例もみられるが、診断基準が確立されていないために、病名から誤解を受けて正しく診断されていない症例が存在する。いずれの疾患も稀なために国内では症例報告が中心で、疫学調査は実施されておらず正確な実数は不明であった。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）「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」班において、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、文献調査と自験例をもとに班員間で検討を行い、①先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群、②先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）、③非定型良性小児部分てんかん、④悪性ローランド・シルビウスてんかんの4疾患に整理し、日本小児神経学会共同研究支援委員会の協力を得て、国内における有病調査を目的として層化無作為抽出と特別階層病院として選ばれた機関に対し一次調査を行なった。中心側頭部に棘波をもつ良性小児部分てんかん(BECT)とLandau-Kleffner症候群もシルビウス裂周辺に発作焦点を有し、広い意味では傍シルビウス裂症候群に含まれるが、BECTは良性疾患で頻度も高く難治性疾患には該当しない。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。

その一方、多小脳回はサイトメガロウイルスに代表される胎内感染など胎生期の環境要因によっても生じるが、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。

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

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】

疫学調査は、「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」の編著者である川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター長）が担当した。傍シルビウス裂症候群4疾患について診断基準を確診と疑診に分けて作成し、「小児科」「神経小児科」「神経内科」「脳神経外科」「リハビリテーション科」の5科を調査対象とした。全体の抽出率を約20%として、大学医学部附属病院と、対象患者の集積が高いと考えられる施設は特別階層病院として全数調査を、一般病院は層化無作為抽出を行なった。対象機関数は5科の合計が11,994で、特別階層病院59機関を加えた調査機関数の合計は3947機関となり、全体の抽出率は32.9%であった。患者実数把握のための一次調査は平成23年1月に発送し、2月に未回答施設に対して再依頼を行ない、回答再依頼後の一次調査回収率は小児科が61.9%、神経小児科が61.5%、神経内科が54.8%、脳神経外科が53.8%、リハビリテーション科が47.5%、全体で54.3%であった。今年度に集計データの解析を行ない、患者数を推計した。また、症例の詳細調査のため、運動障害主体の①先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群と②先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）およびてんかん発作主体の③非定型良性小児部分てんかんと④悪性ローランド・シルビウスてんかんに分けて調査項目（①と②は1. 診断名、2. 患者背景、3. 発症時の症状、4. 現在の症状、5. 検査所見、6. 治療・介入、7. 自由記載の計37項目。③と④は1. 診断名、2. 患者背景、3. てんかん発作、4. てんかん発作に対する薬物治療、5. 他の臨床症状、6. 検査所見、7. 外科治療、8. 自由記載の計41項目）を作成し、二次調査を行った。疫学調査の二次調査結果の解析は、それぞれの専門分野の研究分担者（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）が個別に行なった。

三次調査として、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）。

遺伝子解析は加藤と研究協力者の高橋（山形大学医学部小児科 医員）が担当した。臨床所見と画像から多小脳回もしくは裂脳症による先天性傍シルビウス裂症候群と診断された症例を主たる対象とした。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）。本人もしくは保護者から文書で同意を得た後に、血液を採取しDNAを抽出した。多小脳回の原因遺伝子として報告されている *GPR56*, *SRPX2*, *SNAP29*, *EOMES*, *TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3* の合計8遺伝子について、翻訳領域の全エクソンと近傍イントロンについて高感度融解曲線分析 (HRM) 法で遺伝子変異をスクリーニングし、陽性例について直接塩基配列を決定した。プライマー設計には primer 3 (<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi>) を用い、HRM 法に適合するように PCR 産物長を 350 塩基対以下に設定した。

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。

傍シルビウス裂症候群の原因として一部の症例で染色体微細欠失が報告されている。イルミナ社の Human CytoSNP-12 を用いて全ゲノムアレイ解析を行い、微細欠失・重複変異、片親性ダイソミーの有無を確認した。

大頭症を伴う多小脳回の3家系に対し、遺伝子解析拠点施設の横浜市立大学と共同研究で次世代シーケンサーを用いて全エクソームシーケンスを行い、患児と両親の検体間で変異を比較し新規原因遺伝子の同定を行った。

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）。傍シルビウス裂症候群の疾患概念を患者家族に正しく知ってもらい、診療上の疑問を解消するために、多小脳回の患者も数多く参加している滑脳症親の会定例会で講演と個別相談会を行なった。

【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テイ(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。

①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、その後に「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、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。

疫学調査（担当：川村）

傍シルビウス裂症候群の国内推計患者数（確診例）は先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群が 140 例（95%信頼区間 60~230 例）、先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）が 36 例（95%信頼区間 11~110 例）、非定型良性小児部分てんかんが 210 例（95%信頼区間 100~320 例）、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんが 75 例（95%信頼区間 11~160 例）と推計された。

①先天性および後天性両側性傍シルビウス裂症候群（BPSS）（担当：鳥巢）

二次調査で集積された 37 例（男 23 女 14）では、染色体異常の合併を 2 例、先天性サイトメガロウイルス感染症を 1 例に認め、原因不明が 34 例であった。構音障害（78%）、摂食嚥下障害（56%）に加え、運動機能障害（70%）、精神遅滞（81%）、てんかん（56%）を高率に合併し、歩行不能例（33%）や中等度・重度の精神遅滞例（48%）も認められた。同症候群の発症時期別の分類では、新生児期例では哺乳障害やてんかん発作、乳児期発症例では運動発達遅滞、幼児期以降ではてんか

ん発作で発症する傾向を認めた。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。

②先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群：WDS）（担当：荒井、小倉）

三次調査における課題を検討するために自験例を予備的に調査した。CBPS 症例 3 名、WDS 症例 3 名を抽出し、臨床症状および検査所見の詳細を検討した。偽性球麻痺と構音障害は CBPS に比べ WDS において症状がより重篤であった。知的発達は重度精神遅滞から正常範囲内まで幅広かった。てんかんは CBPS 全例に認められ、WDS には認められなかった。WDS は微細運動拙劣を認め、一部の症例には脳幹機能障害を合併していた。

6 例の WDS と下位ニューロン障害が明らかな球麻痺 3 例と比較したところ、舌挺出障害、嚥下障害、構音障害、発達遅滞、関節拘縮、痙性麻痺、てんかん、画像所見に明らかな差は認めなかった。

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。

③非定型良性小児部分てんかん (ABPE) (担当：白石)

18例(男9例、女9)のABPE症例において、脳磁図所見と発作型、抗てんかん薬による治療効果を検討した。脳磁図で確認されたてんかん原性焦点の電流源は、ローランド溝・シルビウス裂周辺が8例、シルビウス裂周辺のみが5例、ローランド溝周辺のみが4例、後頭・頭頂部が1例であった。電流源は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。初発発作は15例で局所性運動発作、非定型欠神発作が3例であった。陰性ミオクローニー発作で脱力を示す症例が14例で認められ、ethosuximide(ESM)の投与によって抑制された。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。

④悪性ローランド・シルビウスてんかん(MRSE) (担当：遠山)

全国疫学調査の一次調査結果によるMRSEの確診例は11例、疑診例は10例であった。2次調査では5例(男児3例、女児2例)の回答があった。家族歴、既往歴、胎生期、周産期歴には特別な事項なく全例孤発例であった。てんかん発作は、全例が焦点性運動発作で発症し、経過中に非定型欠神発作、二次性全般化発作、焦点性感覚発作を併発した。発作頻度は全例、日単位であった。球麻痺症状は、流涎、えん下障害はないが、2例に構音障害がみられた。5例中1例でDQ70未満の発達障害を合併していた。脳波は、全例側頭部に焦点性突発波を認めた。脳磁図は1例で施行され、右中心側頭部に磁場源がみられた。MRIは5例とも正常であった。脳血流検査(SPECT)と脳代謝検査(PET)は施行された全例で異常所見がみられた。MRSEの病変部位の病理所見では、グリオー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。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。

⑤LKS(加我)：結果を表に示す。

画像および遺伝子解析(担当：加藤、高橋)

原因遺伝子解析のためのDNAは、これまでに89検体を収集した。平成23年度までに収集された37検体(男24例、女13例；多小脳回のみ22例、多小脳回と他の脳形成障害の併発14例(裂脳症5例、脳梁欠損症2例、巨脳症(MPPH症候群)2例、その他5例)、裂脳症のみ1例)および平成25年度に32例について変異スクリーニングを行ない、常染色体劣性遺伝形式の*GPR56*変異例を同定した。

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。また、小脳虫部低形成を伴う多小脳回例において、常染色体劣性遺伝形式の*AHT1*遺伝子変異を同定した。大頭症を伴う多小脳回3家系については、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行い、2家系で*AKT3*と*PIK3R2*に変異を同定した。

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細胞樹立を開始した。

啓蒙活動

滑脳症親の会との共催による講演会(担当：加藤、大田)

当班の研究内容と成果について講演した。

広報(担当：加藤)

国際シンポジウム、国際小児神経学会、韓国小児神経学会、日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本脳神経外科コンgres総会、日本臨床分子形態学会など全国規模の学会で講演を行ない、傍シルビウス裂症候群の疾患概念の普及に務めた。

D. 考察

疫学調査は一次調査の初回収率が40%未満と低かったが、再依頼のリマインダーを送付し、全体で約55%まで上昇した。診療科および病床規模で回収率に差がみられ、回収率は報告患者数に比例していた。傍シルビウス裂症候群の認知度や公

益性の自覚などが回収率に影響した可能性がある。

一般病院の層化無作為抽出を行うことにより信頼区間をもつ推計患者数を算出することができた。4疾患とも報告患者数は100人未満であり、推計患者数の合計も1000人に満たず極めて稀であることが確認された。ただし、先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）については疑診例が多く、本研究班員の経験をもとにした実感や英国での報告と比較して数が少なかった。疾患認知度が国内では低いことと、患者の受療行動が今回の調査対象である病院ではなく、無床の訓練施設やことばの教室などの教育施設で言語訓練を受けている可能性があり、医療機関以外も調査対象とすることが必要である。今回行った予備的な三次調査では特別支援教育領域では先天性核上性球麻痺例の補足はできず、療育機関で介入が主に行われていることが示唆された。今後、言語聴覚士の協力を得て患者の病態スペクトルを把握する質的研究を行う予定である。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。

先天性両側性傍シルビウス裂症候群の二次調査では、1例を除き孤発性であった。多くが原因不明であり、先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症が1例に認められたが、CMV感染の検討は一部の症例に限られ、見逃されている可能性がある。また、染色体検査(G-band)は約半数で行われているが、先天性両側性傍シルビウス裂症候群の原因になる1p36や22q11.2の微細欠失は、一般的なG-band法では検出されず、FISH法やアレイ解析を行う必要がある。アレイ解析が保険適応になっていない現状ではFISH法検査の有用性を啓蒙する必要がある。併発症状として運動機能障害と精神遅滞の併発が多く、てんかんも半数に認められた。発症時期により併発症状に差がみられることが判明した。

先天性核上性球麻痺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。

非定型良性小児部分てんかん ABPE は、脳磁図では均一で定型的な所見が多施設において得られ、明確に診断されることが明らかになった。多くの症例で非定型欠神発作を有し、エトスクシミドの投与によって寛解が得られており、脳磁図による診断とエトスクシミドによる治療が診療に役立つ。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。

悪性シルビウス・ローランドてんかんの報告患者数は確診・疑診併せて21例とまれで、5例から二次調査の回収が得られた。全例MRIは正常であるが、脳血流検査もしくは脳代謝検査では施行された全例で異常が認められ、機能検査が病変の確認に有効であることが判明した。病理所見では、グリオーシスのみを示しており、皮質形成異常症と異なった本症の特徴である可能性が示唆された。手術施行例は発作が抑制され、薬剤抵抗例に対しては外科的治療を考慮する必要がある。

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。

既知遺伝子の変異スクリーニングで変異が同定されたGPR56とAHI1は常染色体劣性遺伝であり、両親は予想通りヘテロ接合体の保因者であり、遺伝相談に寄与した。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。

大頭症を伴う多小脳回の原因は不明であったが、3家系中2家系で新しい遺伝子に変異を同定

した。米国からも同遺伝子変異の報告がなされ、我々の結果が正しいことが示され、次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンスの有用性を確認した。同定された *AKT3* と *PIK3R2* は、結節性硬化症の原因遺伝子産物である TSC1/TSC2 複合体を含む mTOR 信号伝達経路の上流で作用する。mTOR に対する作用薬であるエベロリムスが腎癌や結節性硬化症の腫瘍病変に対する治療薬として保険認可されており、傍シルビウス裂症候群についても分子標的薬による治療の可能性がみえてきた。

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。

E. 結論

国内における傍シルビウス裂症候群 4 疾患の推計患者数は 36-210 名とまれである。傍シルビウス裂症候群の多くは孤発例でも遺伝性を示す例が存在し、原因同定による適切な遺伝カウンセリングが必要である。てんかん主体の傍シルビウス裂症候群の診断には脳磁図が有用であり、非定型良性小児部分てんかんの治療にはエトスクシミドが有効である。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

○研究成果の公表

・学術雑誌等での発表

(研究代表者：加藤光広)

1. Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 72:298-300, 2012
2. Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: *CASK* aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia* 53:1441-1449, 2012
3. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H: De Novo and Inherited Mutations in *COL4A2*, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet* 90:86-90, 2012
4. Saitsu H*, Kato M*, Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Association of genomic deletions in the *STXBPI* gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 81:399-402, 2012 (*contributed equally)
5. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N: Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44:376-378, 2012
6. Nakamura K, Kato M, Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K: Congenital dysplastic microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum with diffuse intracranial calcification. *J Child Neurol* 27:218-221, 2012
7. Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving *MECP2* is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A* 158A:1292-1303, 2012

8. 加藤光広: 乳幼児期てんかん性脳症の分子遺伝学的発症機構 北海道小児神経症例検討会 10 周年記念誌 189-191, 2012
9. 加藤光広: ARX 遺伝子と介在ニューロン病. 抑制性シナプスの基礎と臨床 Clinical Neuroscience 30(12);1401-1403, 2012
10. 加藤光広: 脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker 奇形、Chiari 奇形、二分脊椎 遠藤文夫総編集 小児科診断・治療指針 中山書店 744-748, 2012
11. 加藤光広: 小脳奇形 小児疾患の診断治療基準 第4版 小児内科増刊号 東京医学社 44:678-679, 2012
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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 *GNAOI*, encoding a Galphao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. Am J Hum Genet 2013;93(3):496-505
18. 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(11):992-998
19. 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
20. 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
21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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 *STXBPI* 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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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: 白石秀明)
33. Hideaki Shiraishi, Kazuhiro Haginoya, Eiji Nakagawa, Shinji Saitoh, Yutaka Kaneko, Nobukazu Nakasato, Derrick Chan, Hiroshi Otsubo. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (in press)
 34. Takahashi Y, Sugiyama M, Ueda Y, Itoh T, Yagyu K, Shiraishi H, Ukeba-Terashita Y, Nakanishi M, Nagashima T, Imai T, Motomura M, Saitoh S. Childhood-onset anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis demonstrates a distinct clinical course. *Brain Dev* 2012;34:784-6.
 35. 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. *Epi Res* 2012.
 36. Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, Watanabe Y, Hirata M, Ishii R, Iguchi Y, Kimura T, Takino R, Hashimoto I. Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal.

- Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clin Neurophysiol 2012;123:2116-21.
37. Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. *PCDH19* mutation in Japanese females with epilepsy. *Epi Res* 2012;99:28-37.
 38. Asano T, Kuroda S, Houkin K, Yoshida D, Cho K, Shiraishi H, Saito S. [A case of vein of Galen aneurysmal malformation with a newly developed dural arteriovenous fistula after successful embolization]. *No Shinkei Geka*. 2012;40:519-25.
 39. Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraishi H, Ito J, Tanaka H, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity. *Neurogenet* 2012;13:327-32.
 40. 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 石井良平, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 露口尚弘, 中里信和, 平田雅之, 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3報): 小児疾患. *臨床神経生理* 40: 203-208, 2012
 41. 露口尚弘, 鎌田恭輔, 中里信和, 宇田武弘, 池田英敏, 坂本真一, 尾崎勇, 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2報): 虚血性脳血管障害. *臨床神経生理* 40: 195-202, 2012
 42. 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 石井良平, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 露口尚弘, 中里信和, 長峯隆, 平田雅之, 湯本真人, 渡辺裕貴, 橋本勲: 本邦における脳磁図検査施行の実態とその問題点. *臨床神経生理* 40: 119-130, 2012
 43. 白石秀明 熱性けいれんはてんかんののでしょうか? 治療 vol 94, 1737-1738, 2012
 44. 白石秀明: 急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症 遠藤文夫編集「小児科 診断・治療指針」中山書店 東京 741-744, 2012
 45. 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]
 46. 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
 47. 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
 48. 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
 49. 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)
50. Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, Tohyama J, Tsuji M, Ohmori I, Naiki M, Hiraiwa-Sofue A, Sato H, Saitoh S, Shimizu T. Acute encephalopathy in children with Drave syndrome. *Epilepsia* 53: 79-86, 2012.
 51. Masuda H, Shariff E, Tohyama J, Murakami H, Kameyama S. Clinical patterns and pathophysiology of hypermotor seizures: an ictal SPECT study. *Epileptic Disord* 14: 32-40, 2012.
 52. Kobayashi Y, Ohashi T, Akasaka N, Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in MECP2. *Brain Dev* 34: 601-604, 2012.

53. 小林 悠, 遠山 潤. てんかん. こどもケア 6: 14-22, 2012.
54. 遠山 潤, 柿田明美 (共著) 動脈管開存の既往があり, 難治性てんかんを示した女性例. 小児神経学の進歩 第41集, 診断と治療社 2012; pp78-101
55. 遠山 潤. 朝に出現する全身性けいれん. 小児科診療 75: 1419-1423, 2012
56. 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
57. 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, Saitsu H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology.* 2013; 81:992-998
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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: 小倉加恵子)
62. Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Fukuda H, Mori E. Regional cerebral blood flow and abnormal eating behavior in Prader-Willi syndrome. *Brain Dev* (in press)
63. Ogura K, Fujii T, Suzuki K, Mori E. Pure agraphia in Romaji after left inferior frontal gyrus infarction: a case of selective deficit in syllable-to-grapheme conversion in Japanese. *Brain Language* (in press)
64. 小倉加恵子. 発達障害概説およびリハビリテーションが関わりうる課題. *Jpn J Rehabil Med (リハビリテーション医学)* 2012; 49: 895-898
- (研究分担者: 荒井 洋)
65. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H: De Novo and Inherited Mutations in *COL4A2*, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet* 90:86-90, 2012
66. Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J: Clinical and radiological features of Japanese patients with a

- severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A* 158A:3112-8, 2012
67. Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T: Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* 55:400-403, 2012
68. 荒井洋：特集 乳幼児健診 Q&A I.成長発達. 小児科診療 75:1839-1842, 2012
- (研究分担者：鳥巢浩幸)
69. Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaishi Y, Hara T. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms. *Brain Dev* 35: 441-4, 2013.
70. 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, 2013.
71. 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.
72. 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.
73. 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
74. 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.
75. Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara T. Systemic vascular phenotypes of Loeys-Dietz syndrome in a child carrying a de novo R381P mutation in *TGFBR2*: a case report. *BMC Research Notes* 6: 456, 2013.
76. Torisu H, Iwaki A, Takeshita K, Hiwatashi A, Sanefuji M, Fukumaki Y, Hara T. Clinical and genetic characterization of a 2-year-old boy with complete PLP1 deletion. *Brain Dev* 34: 852-6, 2012.
77. Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji M, Pipo-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T: PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet.* in press.
78. 鳥巢浩幸：【疑問解決 小児の診かた】小児の診察法 正しい大泉門の診察法を教えてください. 小児内科 43 巻： 97-99, 2012.
79. 鳥巢浩幸、原寿郎：小児多発性硬化症. 辻省次総編集 吉良潤一専門編集 <アクチュアル脳・神経疾患の臨床> 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎 pp85-91. 中山書店, 東京, 2012
- (研究分担者：川村 孝)
80. Iwami T, Kitamura T, Kawamura T, Mitamura H, Nagao K, Takayama M, Seino Y, Tanaka H, Nonogi H, Yonemoto N, Kimura T. Chest compression-only cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest with public-access defibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012 (in press).
81. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nitta M, Nagao K, Nonogi H, Yonemoto N, Kimura T. Nationwide improvements in survival from out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *Circulation* 2012 (in press).
82. Yoshimizu M, Teo A, Ando M, Kiyohara K, Kawamura T. Relief of chronic shoulder and neck pain by electro-acupuncture and transcutaneous electrical nervous stimulation: a randomized crossover trial.

- Medical Acupuncture 2012; 24: 97-103.
83. Wakai K, Naito M, Naito T, Kojima M, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Tooth loss and risk of hip fracture: a prospective study of male Japanese dentists. Community Dent Oral Epidemiol 2012 (in press).
 84. Kiyohara K, Kawamura T, Itani Y, Matsumoto Y, Takahashi Y. Changes in teachers' smoking behaviour following enforcement of a total smoke-free school policy. Public Health 2012; 126: 678-681.
- ・学会等での講演、発表
講演
1. Mitsuhiro Kato: Genetic mechanisms of epileptic encephalopathies in infants. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE). The 14th annual meeting of Infantile Seizure Society (ISS), February 18, 2012, Tokyo, Japan
 2. Mitsuhiro Kato: Lissencephaly and related disorders. International Child Neurology Congress (ICNC) Pre Congress Symposium Malformations of Cortical Development, May 27, 2012, Brisbane, Australia
 3. Mitsuhiro Kato: New genetic discoveries in malignant forms of neonatal seizures. The conjoined congresses of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (ICNC/AOCCN 2012) Symposium: Update in genetics of neonatal seizures, May 31, 2012, Brisbane, Australia
 4. Mitsuhiro Kato: Genetics in Epilepsy, update. Annual Autumn Meeting of the Korean Child Neurology Society, October 12, 2012, Busan, Korea
 5. 加藤光広: 脳形成異常と遺伝子. 第32回日本脳神経外科コンgres総会: 横浜 2012年5月11日
 6. 加藤光広: 新しい疾患概念“介在ニューロン病”について. 第9回小児病理セミナー: 大阪 2012年9月8日
 7. 加藤光広: 大脳介在ニューロンの分子機構障害による形態異常と機能異常—介在ニューロン病—. シンポジウム“小児神経の「臨床」における「分子・形態」アプローチ” 第44回日本臨床分子形態学会総会・学術集会: 高知 2012年9月28日
 8. 加藤光広: 中枢神経系疾患の出生前診断の現状と課題. シンポジウム5: 個別化治療 up to date: 遺伝子診断の現状と治療への応用 第46回日本てんかん学会: 東京 2012年10月11日
 9. 遠山 潤: 小児の発作ビデオ供覧. 第46回日本てんかん学会: 東京 2012年10月11日-12日
 10. Mitsuhiro Kato: The genetic background of cortical dysplasias. 2013 Cortical Dysplasia Symposium, Children's Epilepsy Association of Taiwan. January 13, 2013, Tainan, Taiwan
 11. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program I: Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Seoul, South Korea・招待講演)
 12. Tohyama J. An emerging new clinic-genetic variant of West syndrome. International symposium on neonatal seizures and related disorders (ISNS) 2013.4.14 Tokyo
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
17. 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
 18. 加藤光広 : てんかん源性の分子病態-イオンチャネル・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レンス : 東京 2013年4月6日
 19. 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
 20. 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)
 21. 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)
 22. 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)
 23. 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)
 24. 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)
 25. 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)
 26. 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)

発表

1. Kato M, Saitsu H, Yamagata T, Arai H, Fujii T, Hirata Y, Kusama Y, Yamashita S, Nakagawa T, Koide A, Goto T, Kubota M, Fujita T, Ihara Y, Sugai K, Saito K, Hayasaka K, Matsumoto N: Ohtahara syndrome and other neonatal-onset epileptic encephalopathies caused by missense mutations of the *KCNQ2* gene. American Epilepsy Society 2012 Annual meeting Nov 30-Dec 4, 2012, San Diego,

USA

2. 高橋信也、加藤光広、菊池貴洋、才津浩智、松本直通、早坂清 : *COL4A1* 遺伝子変異が同定された孔脳症の 1 例. 第 54 回日本小児神経学会総会 : 札幌 2012 年 5 月 17-19 日
3. 瀬戸俊之、加藤光広、三木幸雄、植松貢、新宅治夫 : 自傷行為を繰り返す多発性多小脳回と片側性脳梁体部欠損の男児例. 第54回日本小児神経学会総会 : 札幌 2012年5月17-19日
4. 荒井洋. Worster-Drought 症候群 (先天性核上性球麻痺) 6 例の臨床像. 第 26 回近畿小児科学会 (平成 25 年 3 月 24 日、大阪国際会議場)
5. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kohsaka S, Kaneko Y, Sugai K, Uematsu M, Kakisaka Y, Nakasato N, Chan D, Hanaya R, Akiyama T, Otsubo H: Magnetoencephalography and Ethosuximide to identify atypical benign partial epilepsy: Rolandic-sylvian and thalamo-cortical epilepsy network, the 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 12/2 - 6, 2011 (Baltimore, USA)
6. 鳥巢浩幸、金城唯宗、石崎義人、實藤雅文、酒井康成、村上信哉、萩原綱一、板倉朋子、酒田あゆみ、原寿郎 : West 症候群を発症したMCAP/MPPH症候群の乳児例. 第46回日本てんかん学会 2012.10.11-12 東京.
7. 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, Stražičar BG, Hirabayashi S, Chitayat C, Reid DM, Nishiyama K, Kodera 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
8. Tohyama J, Akasaka N, Writzl K, Nonoda Y, Hamdan FF, Michaud JL, Osaka H,

- Shimono M, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of *SPTAN1* encephalopathy. 30th International Epilepsy Congress, June 23 – 27, 2013 Montreal, Canada
9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Incidence of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. Excellence in Pediatrics 2010. London, Dec, 2010.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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
 16. 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総会：大分 2013 年 5 月 30 日・6 月 1 日
 17. 藤井裕士、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
 18. 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
 19. 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Ⅱ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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
24. 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
 25. 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
 26. 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, 岩田曉美, 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 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. 日本人類遺伝学会第 58 回大会. 仙台 2013 年 11 月
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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
 34. 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
 35. 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)
- ・その他, 専門医, 一般医等医療従事者への情報提供 (シンポジウムの開催, 講演等での発表) 講演
1. Mitsuhiro Kato: Infantile spasms. International Child Neurology Association / African Child Neurology Association Children with Epilepsy workshop, February 2-4, 2012, Entebbe, Uganda
 2. 加藤光広: 脳形成障害とてんかん. 第 31 回香川発達神経研究会・学術講演会: 高松 2012 年 3 月 10 日
 3. 加藤光広: てんかん症候群の遺伝子解析. 第 63 回広島てんかん懇話会: 広島 2012 年 9 月 1 日
 4. 加藤光広: 新しい疾患概念“介在ニューロン病”について. 第 9 回小児病理セミナー: 大阪 2012 年 9 月 8 日
 5. 加藤光広: 小児てんかんの診断と治療. 日本医師会生涯教育協力講座セミナーてんかんの診断から最新の治療まで: 山形 2012 年 10 月 21 日
 6. 遠山 潤: 小児脳波の判読. 第 17 回てんかんに