

201324116B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

繊毛障害による先天異常疾患群の患者データ  
ベース構築と臨床応用のための基盤研究

(H24-難治等(難)一般-078)

平成24年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成26(2014)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

繊毛障害による先天異常疾患群の患者データ  
ベース構築と臨床応用のための基盤研究

(H24-難治等 (難) -一般-078)

平成24年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成26 (2014) 年 3月

# 目 次

I. 総合研究報告	-----	5
織毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究		
伊藤 雅之	-----	7
(資料1) 有馬症候群診断基準		
(資料2) 織毛障害に起因する先天異常症候群の25遺伝子		
(資料3) 本研究班ホームページ		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	17
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	21

# I . 総合研究報告

繊毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

本研究では、繊毛障害による先天異常症候群の診断基準を作成し、患者データベースを構築し、病因・病態解明のための基盤研究を行なった。本疾患群には多くの疾患が属すが、有馬症候群、デカバン症候群、ジュベール症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の5疾患が中核をなす。いずれも患者数が10例以下と考えられているが、実態調査はいままでなかった。今回の30例の調査をもとに、①患者データベースの構築、②診断基準作成と診断困難例への診療支援、③生物試料の収集と管理、④原因遺伝子の同定と病態解明のための分子生物学的研究を進めた。その結果、有馬症候群の診断基準を作成し、他疾患の診断手引きを作成し、患者データベースによる疫学研究の結果の公表とホームページを介した診断支援を行なっている。さらに、これに基づいた患者データベースを構築した。

既知25原因遺伝子のターゲットシーケンス解析を確立し、これまで原因不明であった有馬症候群の原因遺伝子を同定した。ジュベール症候群とその類縁疾患に*AHI1*遺伝子、*MKS3*遺伝子、*RPGRIPL1*遺伝子の片側アレル変異を認め、臨床像との関連性が示唆された。

先天異常症候群の症状は広く多科に渡ることから、日本先天異常学会、日本小児神経学会、日本小児科学会の支援を受けて医療従事者への診断基準の普及と啓蒙を行なう予定である。

研究分担者

岩崎裕治 東京都立東部療育センター 副院長  
大野耕策 山陰労災病院 院長

研究協力者

有馬正高 東京都立東部療育センター 院長  
伊藤秀一 国立成育医療研究センター 医長  
林 雅晴 東京都医学総合研究所 参事研究員  
松坂哲應 長崎県立こども医療福祉センター 所長  
井上岳彦 ベリタス病院小児科 部長  
井手秀平 東京都立東部療育センター 医長

A. 研究目的

本研究の目的は、①繊毛障害に起因する先天異常症候群の診断基準の策定、②全国疫学的調査により、有病率と臨床症状・経過に関する臨床データの集計・解析と研究リソースの収集、③既知原因遺伝子の解析と有馬症候群の原因遺伝子の同定と先天異常症候群の病態を解明することである。本研究遂行のために、診断基準グループ（岩崎、大野、伊藤（秀）、有馬）、データベースと研究基盤の構築グループ（岩崎、有馬、井手）、遺伝子解析と病態解明グループ（伊藤（雅）、井手、井上）で取り組む。

器官発生の際の繊毛運動は正中部および左右器官の形成に重要な物質流をつくることが知られている。この機能障害が先天異常症候群の病態形成に関与していると考えられている。先天異常症候群には、有馬症候群をはじめいくつかの疾患がある。一方、有

馬症候群は、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（若年性ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損を呈し、腎障害のため小児期までに死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である。類縁疾患として、デカバン（Dekaban）症候群、ジュベール（Joubert）症候群、セニール・ローケン（Senior-Loken）症候群、COACH症候群があり、一連の疾患群と理解されている。いずれも乳幼児期から長期療養を強いられ、その治療・介護負担や経済的負担は少なくない。

我々の調査の結果、有馬症候群は7例、その類縁疾患が23例あることを明らかにした。さらに調査を進め、診断基準の策定、生物試料（血液、髄液、DNA、繊毛芽細胞など）の収集と管理を行い、先天異常症候群の未知の原因遺伝子の同定を行なう。はじめに、有馬症候群の診断手引きを整備し、患者データベースを構築し、生物試料の収集と管理などの研究基盤の整備をはかる。次に、他疾患について同様に患者データベースの構築と生物試料の収集と管理を行う。

これら遺伝子診断と原因遺伝子の同定は先天異常症候群の診断に役立つだけでなく、病態理解に重要な役割を果たす。さらに、これらの結果から診断基準を作成し、日本先天異常学会、日本小児神経学会、日本小児科学会の支援のもとに診断サポート体制を作り、診断の標準化と普及、科学的な治療法や療育法、療育システムの構築を行い、医療の経済的効率化につなげる。

## B. 研究方法

(1) 織毛障害による先天異常疾患群の診断基準作成と患者データベースの構築（岩崎、大野、松坂、林、伊藤（秀）、井手、有馬）

患者数調査と患者分布、実態調査を行ない、診断基準策定のための症例検討会を設置し、疑い例を含む症例の多方面からの専門医による詳細な検討を行なった。小児科医、病理医、腎臓医、遺伝医等が参加して症例検討会（有馬正高を中心に先天異常疾患群を多く経験している臨床医で構成）を組織し、診断例の検証と疑い例の検討を行った。必要に応じて、主治医への聞き取り等を実施し、正確な臨床診断を行った。この結果から、有馬症候群の診断基準を検討し、データベースを作成した。また、ホームページを作成した。さらに、上記に基づいた生体試料（血液、髄液、DNA等）の収集を行った。

(2) ジュベール症候群およびその関連遺伝子解析と有馬症候群原因遺伝子の同定（伊藤、大野、井上、井手）

臨床的または臨床病理学的に有馬症候群および他の先天異常疾患群と診断された症例の血液検体または病理検体からDNAを抽出し、既知の先天異常疾患群の25原因遺伝子（資料2）について次世代シーケンサー（Ion Torrent, Applied Biosystems）によるターゲットシーケンス解析を行った。また、有馬症候群では、網羅的にゲノムDNAを配したCGHアレイ（Agilent社）でゲノムDNA上の数値異常（CNV）を解析し、エキソーム解析を行った。有馬症候群の解析では、東京都立東部療育センターより4家計5症例の血液由来DNAをう実施した。

一方、鳥取大学では、27名の患者白血球を用いてEBウイルスによる芽球化を行い保存後、*AHI1*、*NPHP1*、*CEP290* (*Nephrocystin-6*)、*TMEM67* (*MKS3*)、*RPGRIP1L*の5つの遺伝子解析についてWAVE核酸フラグメント解析を行い、変異が疑われたDNA試料は直接シーケンス法による解析を行った。

（倫理面への配慮）本研究を実施するにあたり、関連する指針や法を遵守する。本研究は、臨床疫学研究のみならず遺伝子解析および培養細胞を含むため、東京都立東部療育センターをはじめとする各医療・研究施設に設置されている倫理委員会等の必要な審査機関へ申請を行い、すでに承認を得ている。疫学研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究、臨床研究の実施にあたって、該当倫理等委員会の指針に沿って、承諾を得ている。疫学研究において研究対象者への人権擁護の配慮を十分に行なった。

## C. 研究結果

(1) 織毛障害による先天異常疾患群の診断基準の策定と患者データベースの作成

本年度は患者数と有病率を明らかにし、患者分布と

診療状況の把握を行なった。症例検討会での検討結果、有馬症候群、ジュベール症候群、ジュベール症候群類縁疾患に分類した。これら疾患の臨床的特徴を明らかにし、有馬症候群の診断基準（資料1）を策定した。また、診断および研究のための生体試料（血液、DNA等）の収集を行った。疾患情報のためのホームページを作成し、有馬症候群の診断基準の掲載と診断助言サービスの案内を行なった。患者データベースを構築した。データベースは東京都立東部療育センターで管理し、診断基準と研究成果の一部を公開する予定である。

これまでのデータベースの統計学的解析結果は以下の通りである。

有馬症候群8例、ジュベール症候群15例をデータベースに登録した。調査時の年齢は、2歳から28歳（平均12.0歳）で、男女比が11:11（1名不明）であった。有馬症候群と診断された症例は3歳から28歳（平均16.4歳）、ジュベール症候群と診断された症例は2歳から23歳（平均9.7歳）であった。有馬症候群8例の性別は男性3名、女性5名であった。

家族歴では、有馬症候群の2例に姉妹例があった。別の有馬症候群の1例ではジュベール症候群の同胞例があった。

症状では、精神運動発達遅滞は全例にみられ、有馬症候群ではすべて重度以上であった。小脳虫部欠損は、低形成も含めると全例でみられた。有馬症候群では、Dandy-Walker症候群が1例、脳幹部低形成または萎縮が2例と脳幹形成障害を伴う症例があった。腎機能障害は、有馬症候群では全例にみられ、1歳未満の発症が3例で、10歳以下が2例であった。さらに、10歳代に進行したものが3例でいずれも重篤であり、透析あるいは腎移植を余儀なくされている。ジュベール症候群では、4例に腎機能障害（含水腎症、低浸透圧尿）がみられたが、12例にはみられなかった。視覚障害は、有馬症候群で全例にみられた。ジュベール症候群の8例にみられたが、2例ではみられなかった（不明5例）。また、眼瞼下垂は有馬症候群の7例にみられ、1例にはみられなかった。ジュベール症候群で8例にみられ、6例ではみられなかった（不明1例）。肝機能障害は、有馬症候群で2例にみられ、6例で認めなかった。ジュベール症候群の2例にみられ、12例（不明1例）で認めなかった。

これらの解析結果とあわせて、改正した有馬症候群の臨床診断基準（資料1）を日本小児科学会誌に投稿した。

### (2) 診療支援

本研究班では、東京都立東部療育センター内にホームページ（「ジュベール症候群の窓」）を開設し、さまざまな情報発信を行なっている。

このホームページを利用して新たな患者情報の収集を行い、同施設内に患者データベースを構築

した。まず、有馬症候群7例およびジュベール症候群16例の患者登録を行い、これらをモデルとし他の対象疾患の患者登録を始めた。

有馬（研究協力）を中心にコンソーシアムを組織し、症例検討会、診断相談やアドバイス等の診断支援を行なった。その結果、新たに有馬症候群1名とジュベール症候群2名の東京都立東部療育センターへの紹介受診と診断等に関する問い合わせが10件あり、それぞれに疾患の情報提供や診断についてのアドバイスをを行った。

生体試料は、有馬症候群患者4家系5症例の血液由来DNAと2家系3症例の線維芽細胞を保理し、遺伝子解析グループへ試料提供を行った。

### (3) ホームページの作成

「有馬症候群とジュベール症候群の窓」という本研究班のホームページを立ち上げて、疾患情報の公開とデータベースの登録案内、診療支援の紹介などを行なった。（資料3）

### (4) 織毛障害による先天異常疾患群の遺伝子解析、病態解明

有馬症候群の病的なCNVは明らかなものはなかった。エキソーム解析の結果、4症例に共通の遺伝子異常を認めた。これは、サンガー法による遺伝子配列検査にても同じ異常を認めた。

ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の既報告25遺伝子について、NCBIより遺伝子情報を収集し、これら全遺伝子のprimer setを作成した。3例の解析を行なったが、ターゲットシーケンス解析として利用できることを確認した。

また、27例中純粋なジュベール症候群の臨床症状を示した17例の中で、*AH11*遺伝子変異を1例、*MKS3*遺伝子変異を1例、*RPGRIP1L*遺伝子変異を2例に認めた。

## D. 考察

### (1) 織毛障害による先天異常疾患群の診断基準の策定と患者データベースの作成

今回の調査から、本邦の患者数は想定して通りであった。構築したデータベースから、各疾患の特徴を明らかにし、診断のポイントとなる因子を見つけ出すことが必要である。また、疾患情報のためのホームページを作成し、希少性の高い先天異常症候群の診断支援サービスを行なっている。少ないながらも相談依頼があり、有効な情報交換の場になりつつある。診療相談や遺伝子診断の依頼が年々増加している。

今後、日本小児科学会、日本小児神経学会、日本先天異常学会と連携をはかり、診断基準や診療ガイドラインなどの提言を行う予定である。

また、織毛障害による疾患の情報提供と学会参加型のシンポジウムなどの普及活動をすすめ、よ

り広く織毛障害関連疾患の啓蒙と実態調査を行なう必要がある。こうした取り組みを継続することで、早期診断と早期療育の導入、および医療的管理により、合併症の軽減と予防をはかり、質の高い医療・介護支援を全国へ普及させることが求められている。

### (2) 織毛障害による先天異常疾患群の遺伝子解析、病態解明

有馬症候群は他疾患より均一な症状を呈することから、単一遺伝子異常である可能性が推定されていた。今回の研究から、有馬症候群の複数の症例で共通の遺伝子異常をみつけた。臨床遺伝学的に病因性が強く疑われた。

さらに、今回検索したジュベール症候群27例中4例に、既知5遺伝子の片側アリのみの変異を同定した。これらの塩基置換はこれまでに報告されているSNPにはなく、疾患の原因と関係する変異の可能性はある。*AH11*、*MKS3*、*RPGRIP1L*変異を認めた4例は腎機能障害や網膜機能障害を認めないジュベール症候群であったが、*AH11*遺伝子変異では若年性ネフロン癆をきたす可能性があり、*RPGRIP1L*遺伝子変異でも腎病変や網膜異常を伴う例があり、今後の経過観察が必要である。

今後、遺伝子解析を進め、先天異常症候群の有病率や臨床症状・臨床経過のバリエーションなどの実態を明らかにすることで、遺伝学的な背景から診断の標準化をねらう。これは疾患体系を生物学的に分類するだけでなく、診断を分かりやすくすることが期待できる。また、類縁疾患との関係を明確にでき、臨床研究の基盤を作ることにもつながる。特に、早期診断は腎機能の保存のために重要であり、生命予後を改善するのみならず、医療費と家族・介護者への負担の軽減が期待できる。

## E. 結論

有馬症候群の診断基準を作成した。また、織毛障害に起因する先天異常症候群のデータベースを構築した。疾患情報のためのホームページを作成し、情報発信と診断支援を行なっている。

有馬症候群の複数の症例で病的なCNVは明らかなものがなかった。有馬症候群の複数の症例で共通の遺伝子異常がみつき、病因性があるものと考えられた。また、既知25遺伝子のターゲットシーケンス解析を確立した。

今後、これらの遺伝子解析と症例の追跡によって原因遺伝子変異と臨床症状の関連を明らかにし、予後因子を探索する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M. Nationwide survey of Arima syndrome: new diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev* 2013 Jul 8. doi:pii: S0387-7604(13)00195-2. 10.1016/j.braindev.2013.06.005.
2. Inoue T, Kawawaki H, Kuki I, Nabatame S, Tomonoh Y, Sukigara S, Horino A, Nukui M, Okazaki S, Tomiwa K, Kimura-Ohba S, Inoue T, Hirose S, Shiomi M, Itoh M. A case of severe progressive early-onset epileptic encephalopathy: unique GABAergic interneuron distribution and imagings. *J Neurol Sci* 2013;327:65-72.
3. Nagai S, Saito Y, Endo Y, Saito T, Kenji Sugai K, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Ito K, Saito Y, Sukigara S, Ito M, Goto Y, Ito S, Matsuoka K. Hypoalbuminemia in early-onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy due to leakage of albumin in multiple organs. *J Neurol* 2013;260:1263-1271.
4. 岩崎裕治他. てんかん発作への対応は:脳性麻痺リハビリテーションガイドライン第2版. 日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会 東京 日本リハビリテーション医学会, 2014:207-208
5. 岩崎裕治他. 有馬症候群の全国調査と診断基準の検討. 日本小児科学会誌 (投稿中)
6. Luan Z, Li L, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K. The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev* 35(4):317-22, 2013.
7. Matsuo M, Togawa M, Hirabaru K, Mochinaga S, Narita A, Adachi M, Egashira M, Irie T, Ohno K. Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick Type C disease. *Mol Genet Metab*. 108(1):76-81, 2013
8. Maekawa M, Misawa Y, Sotoura A, Yamaguchi H, Togawa M, Ohno K, Nittono H, Kakiyama G, Iida T, Hofmann AF, Goto J, Shimada M, Mano N. LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3 $\beta$ -sulfoxy-7 $\beta$ -N-acetylglucosaminy-5-cholen-24-oic acid and its amides: New biomarkers for the detection of Niemann-Pick type C disease. *Steroids* 78: 967-972, 2013.
9. Takai T, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Yu L, Ninomiya H, García-Moreno MI, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Mol Ther*. 21(3):526-32, 2013
10. Yokoyama A, Ohno K, Hirano A, Shintaku M, Kato M, Hayashi K, Kato S. Neuropathologic dynamics in cerebellar expression of copper chaperon for superoxide, cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase, 4-hydroxy-2-nonenal, acrolein, and stress-response (heat-shock) protein 32 in Menkes' kinky hair disease patients: immunohistochemical study. *Yonago Acta med*.
11. Sakiyama Y, Narita A, Osawa S, Nanba E, Ohno K, Otsuka M. Abnormal Copper metabolism in Niemann-Pick disease type C mimicking Wilson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience*
12. Matsuo M, Ohno K, Ohtsuka F. Characterization of early onset neurofibromatosis type 2. *Brain Dev* 36: 148-52, 2014
13. Arai A, Saito T, Hanai S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res* 2012;1470:89-97.
14. Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Yuko Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2012; 323: 128-133.
15. Sakakibara T, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Delayed maturation of neurons of focal cortical dysplasia IIA and IIB: consideration from specific neocortical-layer marker expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71 (8): 741-749.
16. Itoh M, Tahimic CGT, Ide S, Otsuki A, Sasao T, Noguchi S, Oshimura M, Goto Y, Kurimasa A. Methyl CpG-binding protein isoform MeCP2<sub>e2</sub> is dispensable for phenotypes but essential for embryo viability and placenta development. *J Biol Chem* 2012: 287 (17): 13859-13867.
17. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K. Therapeutic Chaperone Effect of N-Octyl 4-Epi- $\beta$ -Valienamine on Murine GM<sub>1</sub>-Gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 201



- 2; 106: 92-98.
18. Kaido T, Otsuki T, Saito Y, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Sakakibara T, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Kakita A, Itoh M. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:217-225.
  19. 伊藤雅之. てんかんの病理. 最新医学別冊. 新しい診断と治療のABC 74. てんかん. 最新医学社. 大阪. 72-82pp, 2012.
  20. 岩崎裕治. NICU後の障害児の行方—重症心身障害児施設の立場から. *Journal of Clinical Rehabilitation* 2012; 21: 278-281.
  21. 岩崎裕治、家室和宏、宮野前健、倉澤卓也、益山龍雄、田村正徳. 療育施設における医療的ケアの必要な入所児(者)およびNICU長期入院児を含む受け入れ状況等の実態調査. *日本重症心身障害学会誌* 2012; 37: 117-124.
  22. Uchiyama HT, Saito DN, Tanabe HC, Harada T, Seki A, Ohno K, Koeda T, Sadato N. Distinction between the literal and intended meanings of sentences: a functional magnetic resonance imaging study of metaphor and sarcasm. *Cortex* 2012;48(5):563-83.
  23. Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K, Menabarragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y, Ninomiya H, García-Moreno MI, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and GM1 gangliosidosis. *Chem Commun (Camb)* 2012;48(52):6514-6.
  24. Castilla J, Rísquez R, Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Castillón S. Conformationally-Locked N-Glycosides with Selective  $\beta$ -Glucosidase Inhibitory Activity: Identification of a New Non-Iminosugar-Type Pharmacological Chaperone for Gaucher Disease. *J Med Chem* 2012;55(15):6857-65.
  25. 岩崎裕治. NICU後の障害児の行方—重症心身障害児施設の立場から. *Journal of Clinical Rehabilitation* 2012; 21: 278-281.
  26. 岩崎裕治、家室和宏、宮野前健、倉澤卓也、益山龍雄、田村正徳. 療育施設における医療的ケアの必要な入所児(者)およびNICU長期入院児を含む受け入れ状況等の実態調査. *日本重症心身障害学会誌* 2012; 37: 117-124.
2. 学会発表
    1. Iwasaki Y. Nationwide survey of persons with profound intellectual and multiple disabilities who are referred for admission to residential hospitals in Japan. The Asia-Pacific 3rd Regional Conference. Tokyo, Japan, 22-24 August, 2013.
    2. 岩崎裕治他. 当センター通所における利用者の重度化ならびに死亡例について 平成25年9月27日 第39回日本重症心身障害学会 宇都宮
    3. 岩崎裕治. 重症心身障害に対する医療・支援の現状. 平成25年9月28日 第60回 日本小児保健協会 学術集会
    4. Ohno K. Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. The 12<sup>th</sup> Asia Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 14-18, 2013
    5. Ohno K. Treatment of Niemann-Pick disease type C. Korean Lysosomal Storage Symposium. Asan Institute of Life Science, Asan Medical Center, Seoul, Korea. November 15, 2013.
    6. K. Ohno. Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress of Inherited Metabolic Disease/ The 55<sup>th</sup> annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort, Chiba, November 27-29, 2013
    7. Itoh M, Okazaki S, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y. GABAergic interneurons lead to the epileptogenesis: Interneuron pathology associated with ARX mutation. Symposium 1, Basic Science. The 10th European Congress on Epileptology. London, UK, 1, October, 2012.
    8. Itoh M, Inage Y, Kitamura K, Goto Y, Halliday WC. GABAergic interneuron pathology: ARX normal development and its mutation. The 10th European Congress of Neuropathology, Edingburgh, UK, 5-9 June, 2012.
    9. 岩崎裕治、伊藤雅之、大野耕策、井手秀平、井上岳彦、林雅晴、松坂哲應、有馬正高. 有馬症候群の実態解明：全国疫学調査からの報告 (Nationwide Survey of Arima Syndrome: The First Report of Clinical Features.) 平成24年5月18日 第54回日本小児神経学会総会 札幌
    10. 岩崎裕治、家室和宏、北住映二、口分田政夫、川又協子、末光茂. 全国における重症心身障害児(者)入所待機者数及び実態の把握に関する調査報告. 平成24年9月28日 第38回日本重症心身障害学会

11. Ohno K. Chemical chaperone therapy for neuropathic Gaucher disease. The 2nd ACIMD/12th AEWIEM/12th KCIMD JOINT MEETING Lotte Hotel, Seoul, Korea, April 1-4, 2012
12. Ohno K. Treatment Strategies for Niemann-Pick type C disease. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease & 17th Japanese Society for Lysosomal Disease Tokyo Prince Hotel October 5, 2012
13. 大野耕策. ゴーシェ病のシャペロン療法. 第1回日本シャペロン療法研究会 キャンパス・イノベーションセンター 東京 平成24年11月11日
14. 岩崎裕治、伊藤雅之、大野耕策、井手秀平、井上岳彦、林雅晴、松坂哲應、有馬正高. 有馬症候群の実態解明：全国疫学調査からの報告 (Nationwide Survey of Arima Syndrome: The First Report of Clinical Features.) 平成24年5月18日 第54回日本小児神経学会総会 札幌
15. 岩崎裕治、家室和宏、北住映二、口分田政夫、川又協子、末光茂. 全国における重症心身障害児(者)入所待機者数及び実態の把握に関する調査報告. 平成24年9月28日 第38回日本重症心身障害学会
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし。
  2. 実用新案登録 なし。
  3. その他 なし。

- A 重度の精神運動発達遅滞
- B 小脳虫部欠損・低形成（脳幹部の形態異常を伴うことがある）
- C 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- D 病初期からみられる視覚障害（網膜部分欠損などを伴うことあり）
- E 片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌（症状の変動があることがある）

A-Dは必須の症状。Eがない場合は疑いとする。

A-Bは乳幼児期よりみられ、C-Dは進行とともに顕在化してくることがある。

---

## 参考所見

### 1、臨床所見

- ① 顔貌の特徴：眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口
- ② 病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

### 2、検査所見

- ① 血液検査：貧血、高BUN、高クレアチニン血症など
  - ② 尿検査：低浸透圧尿、高β2マイクログロブリン尿、NAG尿
  - ③ 網膜電位（ERG）検査：反応消失または著減
  - ④ 頭部CT、MRI検査：小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成
  - ⑤ 腎CT、MRI、超音波検査：多発性腎嚢胞
  - ⑥ 腎生検：ネフロン癆
  - ⑦ 腹部エコー検査：脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害
-

資料2 ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の原因遺伝子

略名	染色体	病型	遺伝子名
INPP5E	9q34.3.	JBTS1	inositol polyphosphate-5-phosphatase
TMEM216	11q13	JBTS2	TMEM216 transmembrane protein 216
AHI1	6q23	JBTS3	Abelson helper integration site 1
NPHP1	2q13	JBTS4	nephronophthisis 1 (juvenile)
CEP290	12q21.32	JBTS5	centrosomal protein 290kDa
TMEM67	8q21	JBTS6/COACH	transmembrane protein 67
RPGRIP1L	16q12.2	JBTS7/COACH	RPGRIP1-like
ARL13B	3q11.2	JBTS8	ADP-ribosylation factor-like 13B
CC2D2A	4p15.3	JBTS9/COACH	coiled-coil and C2 domain containing 2A
CXORF5 (OFD1)	Xp22.3	JBTS10	oral-facial-digital syndrome 1
TTC21B	2q24	JBTS11	tetratricopeptide repeat domain 21B
KIF7	15q26	JBTS12	kinesin family member 7
TCTN1	12q24	JBTS13	tectonic family member 1
TMEM237	2q33	JBTS14	transmembrane protein 237
CEP41	7q32	JBTS15	centrosomal protein 41kDa
TMEM138	11q	JBTS16	transmembrane protein 138
C5ORF42	5p13	JBTS17	chromosome 5 open reading frame 42
TCTN3	10q24	JBTS18	tectonic family member 3
ZNF423	16	JBTS19	zinc finger protein 423
TMEM231	16q23.1	JBTS20?	transmembrane protein 231
EXOC8	1q42.2	JBTS21?	exocyst complex component 8
NPHP4	1p36.31	SLS4	nephronophthisis 4
IQCB1	3q21	SLS5	IQ motif containing B1
CEP290	12q21	SLS6	Centrosomal protein 290kDa
SDCCAG8	1q44	SLS7	serologically defined colon cancer antigen 8

JBTS: ジュベール (Joubert) 症候群、COACH: COACH症候群、SLS: セニール・ローケン (Senior-Loken) 症候群。

# 有馬症候群とジュベール症候群の窓

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「絨毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究」班

もくじ

有馬症候群とジュベール症候群

データベース

はじめに

研究の目的と概要

有馬症候群と

研究の成果

診断について

関連情報リンク

お問い合わせ

## (1) データベースの目的

有馬症候群、ジュベール症候群、ジュベール症候群関連疾患は患者さんの数が少ない疾患です。患者さんがどのような医療や療育を受けているのか、診断は正しくなされているのか、など患者さんの実態はよくわかっていません。これを明らかにすることは、より良い医療・療育をつくりあげるのに必要なことです。また、これまで知られている遺伝子を解析すること、新しい原因遺伝子を見つけることは、病態を理解することに役立ちます。さらに、これらの患者さんの実態解析と遺伝子解析を通して、本邦におけるこれら疾患の特徴を把握するために患者さんのデータベースを作成します。この解析から、より効率的で有効な治療法や療育法を見つけるのが最終的な目標です。そのためには、より多くの患者さんのご参加をお願いします。

## (2) データベース登録のお願い

当研究班では、絨毛障害に起因すると考えられている有馬症候群、ジュベール症候群、ジュベール症候群関連疾患の診断支援と研究を行っております。上記目的のため、全国の患者さんのご家族および臨床に携わっている先生方にデータベース登録をお願いいたします。

データベースは外部と隔離し、データ管理責任者のみが実務に当たります。そこで、登録された番号（匿名化された登録番号）でデータ解析を行ないます。記入された登録用紙は厳重な管理のもと金庫に保管され、本目的以外では使用しません。また、解析した結果は、このホームページ上に適宜掲載します。ご登録いただいた方々には、あわせて遺伝子解析へのご参加もお願いいたします。これは、既知遺伝子を調べるのみならず、新規原因遺伝子のみつけることが期待されます。このことは、病態を理解する上で必要なことであり、新しい治療法や療育法の開発になくてはならないものです。

以上のことをご理解いただき、ご参加のご意思がございましたら、患者さんのご家族の十分なお理解のもと、主治医を通して下記までご連絡ください。ご連絡をいただきましたら、ご説明と必要な書類（主旨説明書、ご家族への説明書、同意書、同意撤回書など）をお送りいたします。

東京都立東部療育センター 岩崎裕治

〒136-0075 江東区新砂 3-3-25

TEL 03-5632-8070

FAX 03-5632-8071

iwasaki\_trc@mtrc.jp

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤雅之	てんかんの病理		最新医学別冊. 新しい診断と治療のABC 74	最新医学社	大阪	2012	72-82
岩崎裕治 他	てんかん発作への対応は	日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会	脳性麻痺リハビリテーションガイドライン第2版.	日本リハビリテーション医学会	東京	2014	207-208

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M.	Nationwide survey of Arima syndrome: new diagnostic criteria from epidemiological analysis.	<i>Brain Dev</i>			in press
Arai A, Saito T, Hanai S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M.	Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly.	<i>Brain Res</i>	1470	89-97	2012
Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Yuko Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M.	Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia.	<i>J Neurol Sci</i>	323	128-133	2012
Sakakibara T, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M.	Delayed maturation of neurons of focal cortical dysplasia IIA and IIB: consideration from specific neocortical-layer marker expression.	<i>J Neuropathol Exp Neurol</i>	71	741-749	2012
Itoh M, Tahimic CGT, Ide S, Otsuki A, Sasaoka T, Noguchi S, Oshimura M, Goto Y, Kurimasa A.	Methyl CpG-binding protein isoform MeCP2_e2 is dispensable for phenotypes but essential for embryo viability and placenta development.	<i>J Biol Chem</i>	287	13859-13867	2012

Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K.	Therapeutic Chaperone Effect of N-Octyl 4-Epi-b-Valienamine on Murine GM1-Gangliosidosis.	Mol Genet Metab	106	92-98	2012
Kaido T, Otsuki T, Saito Y, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Sakakibara T, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Kakita A, Itoh M.	Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy.	J Neurosurg Pediatr	10	217-225	2012
岩崎裕治	NICU後の障害児の行方—重症心身障害児施設の立場から	Journal of Clinical Rehabilitation	21	278-281	2012
岩崎裕治、家室和宏、宮野前健、倉澤卓也、益山龍雄、田村正徳	療育施設における医療的ケアの必要な入所児(者)およびNICU長期入院児を含む受け入れ状況等の実態調査	日本重症心身障害学会誌	37	117-124	2012
Uchiyama HT, Saito DN, Tanabe HC, Harada T, Seki A, Ohno K, Kameda T, Sadato N.	Distinction between the literal and intended meanings of sentences: a functional magnetic resonance imaging study of metaphor and sarcasm.	Cortex	48	563-568	2012
Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K, Menéndez-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y, Ninomiya H, García-Moreno MI, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y.	Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and GM1 gangliosidosis.	Chem Commun (Camb)	48	6514-6516	2012
Luan Z, Li L, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K.	The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice.	Brain Dev		Epub ahead of print	2013
Castilla J, Rísquez R, Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Castillón S.	Conformationally-Locked N-Glycosides with Selective $\beta$ -Glucosidase Inhibitory Activity: Identification of a New Non-Iminosugar-Type Pharmacological Chaperone for Gaucher Disease.	J Med Chem	55	6857-6865	2012



### III. 研究成果の刊行物・別刷



## Original article

# Nationwide survey of Arima syndrome: Revised diagnostic criteria from epidemiological analysis

Masayuki Itoh <sup>a,b,\*</sup>, Yuji Iwasaki <sup>a,c</sup>, Kohsaku Ohno <sup>a,d</sup>, Takehiko Inoue <sup>a,e</sup>,  
 Masaharu Hayashi <sup>a,f</sup>, Shuichi Ito <sup>a,g</sup>, Tetsuo Matsuzaka <sup>a,h</sup>,  
 Shuhei Ide <sup>a,c</sup>, Masataka Arima <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Consortium of Clinical and Basic Research for Arima Syndrome, Japan

<sup>b</sup> Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan

<sup>c</sup> Division of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Tobu Medical Center for Persons with Developmental and Multiple Disabilities, Tokyo, Japan

<sup>d</sup> Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

<sup>e</sup> Division of Pediatrics, The Veritas Hospital, Kawanishi, Japan

<sup>f</sup> Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan

<sup>g</sup> Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>h</sup> Division of Pediatrics, Nagasaki Prefectural Rehabilitation Center for Disabled Children, Nagasaki, Japan

Received 31 December 2012; received in revised form 30 May 2013; accepted 3 June 2013

## Abstract

**Aim:** We have never known any epidemiological study of Arima syndrome since it was first described in 1971. To investigate the number of Arima syndrome patients and clarify the clinical differences between Arima syndrome and Joubert syndrome, we performed the first nationwide survey of Arima syndrome, and herein report its results. Furthermore, we revised the diagnostic criteria for Arima syndrome. **Methods:** As a primary survey, we sent out self-administered questionnaires to most of the Japanese hospitals with a pediatric clinic, and facilities for persons with severe motor and intellectual disabilities, inquiring as to the number of patients having symptoms of Arima syndrome, including severe psychomotor delay, agenesis or hypoplasia of cerebellar vermis, renal dysfunction, visual dysfunction and with or without ptosis-like appearance. Next, as the second survey, we sent out detailed clinical questionnaires to the institutes having patients with two or more typical symptoms. **Results:** The response rate of the primary survey was 72.7% of hospitals with pediatric clinic, 63.5% of national hospitals and 66.7% of municipal and private facilities. The number of patients with 5 typical symptoms was 13 and that with 2–4 symptoms was 32. The response rate of the secondary survey was 52% (23 patients). After reviewing clinical features of 23 patients, we identified 7 Arima syndrome patients and 16 Joubert syndrome patients. Progressive renal dysfunction was noticed in all Arima syndrome patients, but in 33% of those with Joubert syndrome. **Conclusion:** It is sometimes difficult to distinguish Arima syndrome from Joubert syndrome. Some clinicians described a patient with Joubert syndrome and its complications of visual dysfunction and renal dysfunction, whose current diagnosis was Arima syndrome. Thus, the diagnosis of the two syndromes may be confused. Here, we revised the diagnostic criteria for Arima syndrome.

© 2013 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Arima syndrome; Diagnostic criteria; Epidemiological study; Joubert syndrome; Nationwide survey

\* Corresponding author. Address: Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo 187-8502, Japan. Tel.: +81 42 346 1713; fax: +81 42 346 1743.

E-mail address: itoh@ncnp.go.jp (M. Itoh).

## 1. Introduction

Arima syndrome (AS) (OMIM 243910) has been described as an autosomal-recessive-inherited rare disease since 1971. It shows 5 characteristic features; severe psychomotor delay (no gain of meaningful speech and walk alone) from the early infantile period, cerebellar vermis agenesis, renal dysfunction (pathologically nephronophthisis), visual dysfunction and ptosis, and death by renal failure in childhood [1–3]. In addition, pathological characteristics of AS were dysplasia of the ventral parts of the pons and inferior olivary nuclei and hepatic fibrosis [3]. Although these cases demonstrate peculiar symptoms, they are usually diagnosed at a time of progressive renal failure because AS is a very rare disease. Only approximately 10 cases of AS have been reported until now [4–11]. Thus, AS is a very rare disease, and its clinical features remain largely unknown. Dekaban syndrome has been described as similar phenotypes of AS [12]. However, AS is readily distinguished from Dekaban syndrome, given the severity of psychomotor development and ptosis [13].

Cilia are microtubule-based appendages, which are detected in most vertebral cells. Among them, motile cilium has two central microtubules (9 + 2 structure) and makes fluid flow to form the body axis at the early embryonic period. In contrast, primary cilium, which has no central microtubule (9 + 0 structure), recently has been known as sensory organella, which become the origin of intracellularly physiological and chemical signals [14]. Because of their importance for developmental signaling pathway, their dysfunction causes abnormalities in neural tube closure, skeletal defects such as polydactyly, cystic kidney, liver and/or pancreatic diseases, blindness or anosmia, behavioral and/or cognitive defects, and obesity [14,15]. Those are so-called ciliopathy. Recently, some neurodevelopmental disorders of the ciliopathies commonly include the symptoms of severe psychomotor delay, cerebellar vermis agenesis and cystic kidney [16,17]. They consist of Joubert syndrome (JS) (OMIM 213300), Senior-Loken syndrome (OMIM 266900), COACH syndrome (OMIM 216360), etc. as JS-related disorders (JSRD). Among them, JS and JSRD are described as having causative genes of AH11, NPHP1, NPHP6 (CEP290), TMEM67 (MKS3 or MECKELIN) and RPGRIP1L [17,18]. Of course, these genes are related to dysfunction of the primary cilia. On the other hand, the causative genes of the other syndromes and AS have been never known.

In the present study, we performed the first nationwide survey of AS and revealed the clinical characteristics for making diagnoses. Furthermore, we proposed revised clinical criteria of AS and discussed the relationship between AS and the ciliopathy.

## 2. Methods

Under the ethical principles of epidemiological study from the Ministry of Education, Sports, Culture and Technology, and the Ministry of Health, Welfare and Labor in Japan, and with the permission of the ethical committee of the Tokyo Metropolitan Tobu Medical Center for Persons with Developmental and Multiple Disabilities, we sent out all questionnaires and performed analyses of the responses.

First, to investigate the number of patients with AS in Japan [1–3], we sent the primary questionnaire to all 483 hospitals with a pediatric clinic, 74 national hospitals and 120 municipal and private facilities for persons with severe motor and intellectual disabilities (SMID). The primary questionnaire asked the number of patients with the following A and B phenotypes and more; 5 typical symptoms of (A) severe psychomotor delay, (B) cerebellar vermis agenesis, (C) hypo-osmolality of urine and progressive renal dysfunction from the childhood (occasionally appearance of cystic kidney), (D) congenital visual dysfunction and (E) peculiar face with ptosis [1]. JS and JSRD are known as a disease similar to AS. We also confirmed JS, whose diagnostic criteria included the previous description [19], from the responses. The secondary questionnaire, including the detailed clinical course, pathology and genetic examination, was sent to the first hospitals that responded to the primary questionnaire. All studies were performed from June, 2010 to March, 2011.

## 3. Results

### 3.1. Primary survey

The response rate of the primary survey was 72.7% from hospitals with a pediatric clinic, 63.5% of national hospitals and 66.7% of municipal and private facilities for persons with SMID. We obtained the questionnaire responses from 33 hospitals or facilities. The number of patients with 5 typical symptoms was 13, and that with 2 or more symptoms was 32.

### 3.2. Secondary survey

The response rate of the secondary survey was 52%, consisting of 23 patients from 17 hospitals or facilities. We received only 23 patient responses, among 32 of the primary survey. After we reviewed the clinical features of these 23 patients in detail, we identified 7 of them with AS and 16 with JS (Table 1). We corrected the number of patients to omit double-registration with the second responses. The patients, having all 5 symptoms were diagnosed with AS, whereas the patients with 2–4 symptoms were diagnosed with JS (Table 1). JS patients had never shown all 5 symptoms. It is important for

Table 1  
The number of patients with Arima syndrome and Joubert syndrome.

	Arima syndrome	Joubert syndrome	Total number
Number of patients with 5 symptoms	7	0	7
Number of patients with 2–4 symptoms	0	16	16

5 diagnostic symptoms of Arima syndrome.

A: Severe psychomotor delay B: Cerebellar vermis agenesis C: Progressive renal dysfunction from childhood D: Visual dysfunction from the infantile period E: Peculiar facial appearance with ptosis.

Arima syndrome diagnosed with typical 5 symptoms. Joubert syndrome with 2–4 symptoms, essentially including A and B.

Table 2  
Frequency of major symptoms of Arima syndrome and Joubert syndrome.

Major symptoms	Arima syndrome (%)	Joubert syndrome (%)
Severe psychomotor delay	100 (7/7)	100 (16/16)
Cerebellar vermis agenesis	100 (7/7)	100 (16/16)
Progressive renal dysfunction and/or polycystic kidney	100 (7/7)	33 (5/15)
Visual dysfunction	100 (7/7)	73 (8/11)
Ptosis	100 (7/7)	53 (8/15)
Liver dysfunction	29 (2/7)	13 (2/15)

diagnosis of AS to complete all 5 symptoms. Interestingly, we noticed that many of the patients resided in the Kanto and Tokai areas of Japan.

The twenty-three patients we analyzed were 2–28 years of age (average of 12.0); 22 of them were male, and 1 was female. The seven patients with AS were 3–25 years of age (average of 15.9), 2 males and 5 females. The sixteen patients with JS were 2–28 years of age

Table 3  
Proposed clinical diagnostic criteria of Arima syndrome.

#### Major symptoms

- A: Severe psychomotor delay
- B: Cerebellar vermis agenesis or hypoplasia (occasionally accompanied with brainstem malformation)
- C: Progressive renal dysfunction at infantile or adolescent period
- D: Visual dysfunction from the early stage (sometimes accompanied with defect of retina and so on)
- E: Unilateral or bilateral ptosis-like facial appearance (alternation in a day)

Clinical criteria: A and B are usually observed from the infantile period. C and D appear with age. The diagnosis of Arima syndrome requires all 5 symptoms

#### Associated symptoms and findings

1. Peculiar face: hyperterolism, saddle nose, large mouth
2. Other symptoms: dehydration from the early stage, growth retardation, fever of unknown origin

#### Supportive laboratory examinations

1. Blood examination: anemia, high level of BUN and/or creatinin
2. Urinary examination: hypo-osmolality, high-level of  $\beta$ 2-microglobulin and/or NAG
3. Electroretinography: no response or low voltage
4. Kidney CT, MRI or echo scan: polycystic kidney
5. Kidney biopsy: nephronophthisis
6. Abdominal echo scan: fatty liver, liver enlargement, liver cirrhosis, etc.

(average of 10.3). We noticed 1 pair of AS sisters and another pair of AS and JS siblings.

We compared frequencies of the clinical phenotypes with AS and JS (Table 2). The severe psychomotor delay was demonstrated in both syndromes. However, AS patients had more severe phenotype from the early infantile period. The cerebellar vermis agenesis or hypoplasia were also observed in all patients. Three cases of AS had brainstem abnormalities, showing hypoplasia or atrophy. Progressive renal dysfunction was involved in all AS patients, but in 33% of JS patients. The dysfunction of AS was very severe with onset in infancy or early childhood, and all patients were dialyzed or received kidney transplants. However, only 4 cases of JS showed renal dysfunction, hydronephrosis or hypo-osmolality of urine. The visual dysfunction was identified in 100% of AS patients and 73% of JS patients. Ptosis was evidenced in 100% of AS patients and 53% of JS patients. The two optic symptoms were of relatively high frequency in both syndromes. However, liver dysfunction was low in frequency.

#### 4. Discussion

AS was first described in 1971, and established from several reports [1–4]. Its clinical characteristics were severe psychomotor delay, congenital visual dysfunction, cystic kidney with pathologically nephronophthisis, ptosis, and cerebellar vermis agenesis. We could present 7 cases of AS from the nationwide survey. AS is still a rare disease, even given the high response to our questionnaires. The presence or absence of progressive renal dysfunction from early childhood may be important for distinguishing between AS and JS. All AS patients show renal failure in early childhood. Moreover, the renal pathology of AS was revealed as