

Aicardi症候群・Coffin-Siris症候群の遺伝要因の解明

担当責任者 三宅紀子 横浜市立大学医学部遺伝学・准教授

研究要旨

Aicardi 症候群 (MIM#304050) は脳梁無形成・点頭てんかん・脈絡網膜裂孔を三主徴とし、重症の精神運動発達遅滞を起こす非常に稀な先天性奇形症候群である。患者の大多数が女性であることからX染色体優性遺伝形式（男児は致死性）、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常と考えられているが、責任遺伝子は未同定である。我々は、全エクソーム解析を45症例に行ったが、現時点では候補となる遺伝子にたどり着いていない。

Coffin-Siris 症候群 (MIM#135900) は、知的障害、成長障害、特異的顔貌（疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など）、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする先天性奇形症候群であり、常染色体優性遺伝と常染色体劣性遺伝の二つの遺伝形式が想定されている。我々は、2012年に常染色体優性遺伝の5遺伝子を同定したが、今回新たにSOX11遺伝子が疾患遺伝子であることを明らかにした。

A. 研究目的

Aicardi 症候群 (MIM#304050) は脳梁無形成・点頭てんかん・脈絡網膜裂孔を三主徴とし、重症の精神運動発達遅滞を起こす非常に稀な先天性奇形症候群である。患者の大多数が女性であることからX染色体優性遺伝形式（男児は致死性）、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常と考えられているが、責任遺伝子は未同定である。本研究では、まず責任遺伝子の同定を行い、疾患発症のメカニズムを解明することを目的とする。

Coffin-Siris 症候群 (CCS) は、知的障害、成長障害、特異的顔貌（疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など）、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする先天性奇形症候群であり、常染色体優性遺伝と常染色体劣性遺伝の二つの遺伝形式が想定されている。我々は全エクソームシーケンスを用いた網羅的解析により、常染色体優性形質を呈するSMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, ARID1A, ARID1Bの5つの疾患遺伝子を同定した (Tsurusaki et al., 2012, Nature Genetics)。その際、CSSの非典型例において変異を報告したSMARCA2遺伝子は、のちにCSSの類似疾患であるNicolaidis-Baraitser症候群(NCBRS)の原因遺伝子として報告された (Van Houdt et al., 2012, Nature Genetics)。これら6遺伝子は、クロマチンリモデリング因子であるBAF複合体の構成分子をコードする遺伝子であり、これらの変異によりCSSの8割は説明されたが、残りの2割の原因は不明で、発症メカニズムも未解明で

あった。さらに、常染色体劣性遺伝形式をとるCSSの一群も存在する可能性があり、遺伝的要因の全貌解明には必要不可欠である。疾患の遺伝的異質性を考慮し、新規疾患遺伝子を同定することで本症候群における遺伝的要因の全貌を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

①症例集積

Aicardi 症候群患者は業務主任者・加藤を中心に、全国から45症例を集積した。同時に詳細な臨床症状および脳画像所見の収集と評価もを行っている。

Coffin-Siris 症候群患者は、疑い症例も含め国内外から174症例を集積した。また、臨床所見および顔貌、指趾末端の写真も同時に集積した。本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認を受け適切な倫理的配慮と手続きを経て行われている。

②全エクソーム解析

両疾患症例ともに所属研究室で常時稼働している全エクソーム解析プラットフォームで解析を行った。

血液検体もしくは唾液検体から抽出したゲノムDNA 3マイクログラムを使用した。ゲノム分画には、SureSelect Human All Exon kit (Agilent社)をもちいた。大量塩基配列解読はHiSeq2000およびHiSeq2500 (Illumina社)を使用し、解析は novoalign (mapping), GATK (variant call), ANNOVAR (annotation) を用いた解析フローを使用した。病的ではないと考えら

れる、In-house exome data, ESP6500, dbSNP137 に登録のある variant は候補から除外した。候補となるバリエーションに関しては、すべて Sanger 法により検証を行い、遺伝形式や家系内 segregation に矛盾がないかも確認した。

C. 研究結果

Aicardi 症候群の患者 45 症例に関しては、全エクソーム解析が終了した。今のところ既知のヒト疾患を起こす遺伝子に変異は認めなかった。新規遺伝子の検索の為、2 症例以上に共通して認められる病原性の高い遺伝子を検索しているが、いまのところ候補遺伝子同定に至っていない。

Coffin-Siris 症候群に関しては、患者全 174 症例の全エクソーム家解析が完了している。そのうち、Coffin-Siris 症候群の既知遺伝子に変異を認めたものは、83 症例 (47%) であった。残りの 91 症例の内、類似疾患の既知遺伝子に病的変異を認めたのは 21 症例であった。既知遺伝子に変異を認めない症例のなかで、2 症例以上に変異を認める遺伝子を検索したところ、*SOX11* 遺伝子に 2 症例で de novo の病的変異を認めたため、詳細な機能解析を行った。その結果、発生初期の *SOX11* の機能喪失により、中枢神経系の発生に異常をきたすことを明らかにした。更に、既知遺伝子群である BAF 複合体との関連性に関して、*SOX11* が Pax6-BAF 複合体の下流に存在することを明らかにした (Tsurusaki et al., 2014, Nat Commun.)。

D. 考察

Aicardi 症候群は、まだ疾患遺伝子が同定できていない。遺伝的異質性が高い可能性があるため、引き続き症例を収集し、解析を行う必要がある。また、全エクソーム解析では網羅できない変異の可能性も想定し、全ゲノム解析、コピー数解析等検討する必要がある。本症候群は、優性遺伝形式 (*de novo* 変異) の可能性が高いため、積極的に両親検体と一緒に解析させるトリオ解析を進めることで解析効率を上げていく。CSS では、新規の疾患遺伝子 *SOX11* の同定に成功した。しかし、我々のコホートのうち 70 症例においては遺伝子が未同定である。遺伝的異質性が考えられるため、引き続き BAF 複合体関連の遺伝子に注目しつつ解析を進める必要がある。

E. 結論

Aicardi 症候群の疾患遺伝子同定には至らなかった。新たな解析手法等を導入し、解析を進める。

Coffin-Siris 症候群に関しては、今回新たな疾患遺伝子 *SOX11* を同定した。今後も引き続き症

例を集積し、本症候群に関わる遺伝的要因の全貌を明らかにしたい。本年度、American Journal of Medical Genetics, Part C に本症候群の特集号が出版されたが、担当責任者・三宅はその執筆のみならず、guest editor として編集にも加わっており、世界的に本症候群の解析拠点の一つとして確立したと言える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Fukuda-Yuzawa Y, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Ikeda S, Tanaka F, Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous DDHD2 mutation. Sci Rep. 2014 Nov 24;4:7132.

2: Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Iimura Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Arai H, Matsumoto N. The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. J Hum Genet. 2014 Dec;59(12):691-3.

3: Saito H, Yamashita S, Tanaka Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Matsumoto N. Compound heterozygous BRAT1 mutations cause familial Ohtahara syndrome with hypertonia and microcephaly. J Hum Genet. 2014 Dec;59(12):687-90.

4: Suzuki T, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Saito H, Takeda S, Matsumoto N. Precise detection of chromosomal translocation or inversion breakpoints by whole-genome sequencing. J Hum Genet. 2014 Dec;59(12):649-54.

5: Yoshida K, Miyatake S, Kinoshita T, Doi H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Matsumoto N. 'Cortical cerebellar atrophy' dwindles away in the era of next-generation sequencing. J Hum Genet. 2014 Oct;59(10):589-90.

6: Kosho T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):262-75.

- 7: Kosho T, Miyake N, Carey JC. Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: historical review and recent advances using next generation sequencing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Sep;166C(3):241-51.
- 8: Miyake N, Tsurusaki Y, Matsumoto N. Numerous BAF complex genes are mutated in Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Sep;166C(3):257-61.
- 9: Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hiraki Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Ann Gen Psychiatry*. 2014 Aug 6;13:22.
- 10: Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King MC, Matsumoto N. A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation. *J Hum Genet*. 2014 Oct;59(10):581-3.
- 11: Nakashima M, Takano K, Osaka H, Aida N, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Causative novel PNKP mutations and concomitant PCDH15 mutations in a patient with microcephaly with early-onset seizures and developmental delay syndrome and hearing loss. *J Hum Genet*. 2014 Aug;59(8):471-4.
- 12: Nakashima M, Kashii H, Murakami Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Kubota M, Kinoshita T, Saitsu H, Matsumoto N. Novel compound heterozygous PIGT mutations caused multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3. *Neurogenetics*. 2014 Aug;15(3):193-200.
- 13: Ohba C, Kato M, Takahashi S, Lerman-Sagie T, Lev D, Terashima H, Kubota M, Kawawaki H, Matsufuji M, Kojima Y, Tateno A, Goldberg-Stern H, Straussberg R, Marom D, Leshinsky-Silver E, Nakashima M, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Matsumoto N, Saitsu H. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):994-1000.
- 14: Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Koderia H, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun*. 2014 Jun 2;5:4011.
- 15: Miyatake S, Koshimizu E, Hayashi YK, Miya K, Shiina M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Nishino I, Matsumoto N. Deep sequencing detects very-low-grade somatic mosaicism in the unaffected mother of siblings with nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jul;24(7):642-7.
- 16: Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi J, Haginoya K, Wada T, Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology*. 2014 Jun 17;82(24):2230-7.
- 17: Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Miya K, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Kinoshita T, Matsumoto N. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology*. 2014 May 6;82(18):1587-96.
- 18: Ohba C, Nabatame S, Iijima Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Ozono K, Saitsu H, Matsumoto N. De novo WDR45 mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain. *J Hum Genet*. 2014 May;59(5):292-5.
- 19: Fukai R, Hiraki Y, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. A de novo 1.4-Mb deletion at 21q22.11 in a boy with developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2014 Apr;164A(4):1021-8.
2. 学会発表
- 1: Miyake N, Koshimizu E, Matsumoto N, Niikawa N. KMT2D and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. The European Human Genetics Conference 2014, Milan, Italy, May 31 - June 3, 2014

2. Miyake N, Koshimizu E, Matsumoto N, Niikawa N. Clinical comparison of Kabuki syndrome with *KMT2D* and *KDM6A* mutations. The 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, CA, USA, Oct 18 – Oct 22, 2014

3. 三宅紀子、興水江里子、松本直通、新川詔夫. 歌舞伎症候群における遺伝子変異と表現型の関連. (一般演題) 日本人類遺伝学会第59回大会、東京、2014年11月20日

4. Miyake N. Glycosaminoglycan abnormalities in human bone and connective tissues (シンポジウム) 日本人類遺伝学会第59回大会、東京、2014年11月22日

5. Miyake N. *KMT2D* and *KDM6A* mutations in patients with Kabuki syndrome. (Opitz award 受賞講演) 日本人類遺伝学会第59回大会、東京、2014年11月21日

6. 三宅紀子. メンデル遺伝性疾患における遺伝学的解析の現状と課題。第37回日本母体胎児医学会学術集会 (招待講演) 2014年11月7日 (長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

日本のみ特願 2013-552406 (2014年7月14日)
「コフィンーシリス症候群の検出方法」松本直通・三宅紀子・鶴崎美德

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

限局性皮質異形成の臨床的特徴に関する研究

担当責任者 遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院 臨床研究部長

研究要旨

限局性皮質異形成 type IIB と診断された 13 例の臨床特徴、画像所見、治療経過について検討した。てんかん発症年齢は 2 か月から 13 歳であり、全例、焦点性てんかんで 3 例では経過中 West 症候群をきたした。FCD の大きさと発症年齢には有意な相関はなかった。外科療法により 13 例中 12 例で発作が抑制され、知能指数も 8 例で改善した。FCD type IIB 例では現在は外科的切除が最も有効であり、FCD の原因究明によるより効果的で安全な治療法の開発が望まれる。

A. 研究目的

限局性皮質異形成（focal cortical dysplasia: FCD）は難治てんかんの重要な原因のひとつであり、その原因を解明することは、難治てんかんの治療開発に直結する。FCD は出生時より見られることより、その発生には何らかの遺伝的背景が疑われる。

FCD は病理学的には、皮質層構造の異常と異常細胞の出現が特徴である。type II は皮質層構造の異常に加え、dysmorphic neuron を認めるもの（IIA）と dysmorphic neuron に加えて balloon 細胞を認めるもの（IIB）に分類される。

FCD の原因解明を解明するためには患者集積が必要となる。今回、FCD IIB 症例の集積をおこない、その特徴について検討する。臨床的特徴をまとめ、原因解明の基礎的データとすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は国立病院機構西新潟中央病院てんかんセンターで画像所見より FCD と診断され、外科的に切除をうけた症例の中で、病理学的に FCD type IIB と診断された症例 13 例（男性 8、女性 5）である。対象について、臨床症状、画像所見、治療経過などについて後方視的に検討した。てんかん症候群分類は 1989 年の国際分類に従った。てんかん発作の分類は 2010 年の国際分類に従った。FCD サイズは OsiriX MD（Pixmeo, Geneva, Switzerland）上で手術に最も近い時期に撮像されたプロトン密度強調画像水平断と冠状断における FCD の範囲を関心領域として決定し（2 例では水平断のみで決定）、FCD の見られるスライスで領域を決定した後、OsiriX MD で計算を行って算出した。FCD

サイズと発症年齢の相関についてはピアソンの相関係数で検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究は、臨床情報を後方視的に確認するもので、発表は匿名化でおこなう。研究にあたっては特に治療法などの介入は行わない。情報を他施設で検討する場合は連結可能匿名化をおこなう。

C. 研究結果

1. 臨床特徴

13 例のてんかん発症年齢は 2 か月から 13 歳（平均 4 歳 6 か月）であった。てんかん症候群分類は前頭葉てんかん 6 例、側頭葉てんかん 1 例、頭頂葉てんかん 2 例、後頭葉てんかん 1 例、West 症候群から前頭葉てんかんに変容例 1 例、West 症候群から側頭葉てんかんに変容例 1 例、側頭葉てんかんから West 症候群になりまた側頭葉てんかんに変容したもの 1 例であった。熱性けいれんは 5 例に合併した。それぞれの症例のてんかん発作の内訳は、意識減損をともなう焦点性発作 5 例、意識減損を伴わないものと意識減損を伴う焦点性発作 1 例、スパズムと焦点性発作を持つもの 3 例、焦点性発作と強直間代発作を持つもの 2 例、スパズム、強直発作、強直間代発作を併せ持つもの 1 例、強直間代発作と半身発作を併せ持つもの 1 例であった。臨床症状てんかん発作の頻度は日単位 9 例、週単位 1 例、月単位 3 例であった。発達として術前の知能指数または発達指数は 85 から 33（平均 69.7）であった。

2. 画像所見

FCD の脳内での局在は前頭葉 7 例、頭頂葉 2 例、後頭葉 1 例、側頭葉から後頭葉 2 例、側頭

葉から頭頂葉 2 例であった。画像から推定される FCD の大きさは、 $1.3\text{ cm}^3\sim 169.8\text{ cm}^3$ (平均 27.7 cm^3) であった。FCD が大きい方が早期に発症する傾向はあったが相関係数は -0.34 ($p=0.25$) で優位な相関はなかった

3. 治療経過

てんかん発作は全例難治であった。抗けいれん剤は 2 剤から 4 剤使用されていた。切除術後は 13 例中 12 例で発作が抑制され、1 例では月単位の発作が残った。手術により知能指数や発達指数の改善が 8 例でみられた。

D. 考察

今回の検討では、FCD によるてんかんは全例小児期に発症し、うち 4 例は 1 歳前に発症していた。発達も IQ80 以上の正常範囲は 13 例中 5 例のみであった。FCD は脳内の限局性病変であるが、てんかん発症によって小児の発達に影響を及ぼすことが考えられた。FCD の大きさと発症年齢には有意な相関はなく、てんかん発症については大きさ以外の何らかのてんかん原性が関与していると思われた。

てんかん症候群は局在関連性てんかんであるが、乳児期発症例には West 症候群を来す例もあった。てんかん症候群分類では、多くは FCD の局在と一致していたが、中には局在部位とてんかん発作の症状と解離している例もみられた。これは FCD 部位が症状を来さないところにあり、てんかん放電が遠隔部位に伝播して症状をきたしていると考えられた。

治療に関しては、今回は手術例を対象としたため、全例薬物治療には抵抗性であった。外科療法により 13 例中 12 例で発作が抑制されていた。このことから、現時点では FCD を持つてんかん症例では早期に外科手術をおこなうことが、てんかん症状の良好なコントロールに結びつくと思われる。ただし、小児での手術は侵襲性があり、全くリスクがないわけではない。したがって FCD をおこす原因を究明し、そのてんかん原性に適した薬物療法を開発することは、FCD 症例の治療にとって極めて有用であると思われた。

E. 結論

FCD type IIB では難治の焦点性発作を持つてんかんを来しやすく、現時点では外科的切除が最も有効である。FCD の原因究明をすることによって、原因に基づいたより効果的な治療法の開発ができることも考えられ、早期の原因究明が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohashi T, Akasaka N, Kobayashi Y, Magara S, Kawashima H, Matsumoto N,

Saitsu H, Tohyama J. Infantile epileptic encephalopathy with a hyperkinetic movement disorder and hand stereotypies associated with a novel *SCN1A* mutation. *Epileptic Disord* 16: 208-212, 2014

2) Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishini I, Ohtake A, King MC, Matsumoto N. A girl with West syndrome and autistic features harboring a *de novo* *TBL1XR1* mutation. *J Hum Genet* 59: 581-583, 2014.

3) Serikawa T, Nishiyama K, Tohyama J, Tazawa R, Goto K, Kuriyama Y, Haino K, Kanemura Y, Yamasaki M, Nakata K, Takakuwa K, Enomoto T. Prenatal molecular diagnosis of X-linked hydrocephalus via a silent C924T mutation in the *L1CAM* gene. *Congenit Anom (Kyoto)* 54: 243-245, 2014.

4) Kobayashi Y, Kawashima H, Magara S, Akasaka N, Tohyama J. Gómez-López-Hernández syndrome in a Japanese patient: A case report. *Brain Dev* 35: 356-358, 2015

5) Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arii H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Namashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. *De novo* *EEF1A2* mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy. *Clin Genet* 2014 doi: 10.1111/cge.12394.

6) Magara S, Kawashima H, Kobayashi Y, Akasaka N, Yamazaki S, Tohyama J. Rub epilepsy in an infant with Turner syndrome. *Brain Dev* doi.org/10.1016/j.braindev.2014.11.004

7) Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. *SPTAN1* encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes. *J Hum Genet*. doi: 10.1038/jhg.2015.5.

8) 遠山 潤. 新生児けいれんを伴う先天代謝異常. 神経症候群 (第 2 版) VI, pp349-353, 日本臨牀社, 大阪市, 2014

9) 佐野正和, 西山健一, 遠山 潤, 原田敦子, 吉村淳一, 藤井幸彦. 脳室内出血を来した Cerebrofacial Venous Metameric Syndrome (CVMS) の 1 例. *小児の脳神経* 38: 299-304, 2014

2. 学会発表

1) Tohyama J, Akasaka N, Kobayashi Y, Magara S, Kawashima H, Kato M,

Matsumoto N, Saitsu H. Genetic analysis in infantile epileptic encephalopathies with movement disorder: a single center study 11th European Congress of Epileptology. 2014.6.30 Stockholm.

2) Tohyama J, Nakashima M, Rener-Primec Z, Gaik-Siew C, Nabatame S, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. Distinct phenotypes and genotypes of *SPTAN1* encephalopathy 68th American Epilepsy Congress 2014.12.6. Seattle.

3) 遠山 潤,

小児てんかん発作と鑑別診断.

第 48 回日本てんかん学会総会 (2014 年 10 月 3 日, 東京)

4) 遠山 潤, 赤坂紀幸, 小林 悠, 眞柄慎一, 川島英志, 中村和幸, 加藤光広, 松本直通, 才

津 浩 智 . Megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH) 症候群症例の長期経過. 第 37 回日本小児遺伝学会総会 (2014 年 4 月 10 日, 名古屋)

5) 遠山 潤, 赤坂紀幸, 小林 悠, 眞柄慎一, 川島英志. 新潟県での小児てんかん診療連携の実際と課題 -Dravet 症候群症例を通して-. 第 2 回日本全国てんかんセンターネットワーク協議会 (2015 年 2 月 15 日, 東京)

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

難治性てんかんをきたす皮質形成異常症の遺伝的要因の解明

担当責任者 中島 光子 横浜市立大学 遺伝学

研究要旨：

限局性皮質異形成（Focal cortical dysplasia: FCD）は脳の細胞構築の異常により皮質層構造の崩壊および神経細胞の配列異常をきたす疾患であり、薬剤抵抗性の難治性てんかんの原因となっている。本疾患の発症には体細胞変異の関与が強く疑われてきたが、全エクソーム解析によって遺伝子 X 上に超低頻度の体細胞モザイク変異を同定した。

A. 研究目的

体細胞変異とは生殖細胞以外の細胞の裂時に生じる DNA 変異であり、近年のシーケンス技術の進展により癌や複数の先天性疾患において単一遺伝子の体細胞変異が報告されている。しかし体細胞変異は生体内の一部の細胞にしか存在せず、その変異率は著しく低いため通常の遺伝子解析法では疾患原因遺伝子変異の同定が困難な場合が多い。FCD は脳の細胞構築の異常により皮質層構造の崩壊および神経細胞の配列異常をきたす疾患であり、本疾患の発症には体細胞変異の関与が強く疑われて来た。本研究では全エクソーム解析を用いて FCD における疾患原因遺伝子変異の検索を行い、遺伝子 X の体細胞変異を同定したのでその詳細を報告する。

B. 研究方法

FCD の遺伝子解析について本人あるいは保護者に説明を行い（西新瀨中央病院遠山潤先生）、書面での同意を得た後に FCD 罹患者 24 名から血液あるいは唾液検体を正常組織として採取した。また、各罹患者は重症てんかんに対して発作起始部位と考えられる異形成部位の切除術を施行されており、手術時に採取した脳組織を病変部位とした。手術標本の病理組織学的評価は新潟大学脳研究所柿田明美教授によって行われ、FCD24 例中 I 型が 6 例、IIa 型が 5 例、IIb 型が 13 例であった。

各組織から DNA 抽出後に主任研究者のもとで IIb 型症例 9 例に対して全エクソーム解析を施行した。得られた病変組織と正常組織の DNA 配列情

報は体細胞変異検索ソフトを用いて比較し、病変組織特異的な遺伝子変異の検索を行った。さらに残る 15 検体については、エクソームで同定された候補遺伝子の変異検索を行った。

C. 研究結果

FCD24 例の中で、組織型 IIb 型の 6 例において遺伝子 X の一塩基置換変異を同定した。本遺伝子の変異は 1~9%と低頻度であったが、血液（あるいは唾液）においては 0.1%未満と超低頻度であったことから、真の変異であると考えられた。

D. 考察

本研究により、FCD の発症に体細胞変異が関与している可能性が強く示唆された。今回同定された遺伝子 X は PI3K-AKT3-mTOR 経路に関与するたんぱく質をコードする遺伝子であり、本遺伝子の変異が mTOR 経路の活性化に惹起すると予想された。FCD はその組織学的特徴によって 3 型に分類され（Blümcke I, et al. *Epilepsia*, 2011）、さらに異常細胞の有無などによりさらにいくつかの亜型に分類される。特に FCD の IIb 型は著しい層構造の破壊と dysmorphic neuron や balloon cell といった異常細胞の出現を認めており、dysmorphic neuron や balloon cell においては mTOR 経路の活性上昇が引き起こされていることが報告されている。今回遺伝子 X の変異が同定された症例の組織型はすべて IIb 型の症例であり、全例において多数の dysmorphic neuron と balloon cell の出現を認めている。このことは遺

伝子 X の体細胞変異が mTOR 経路を活性化するであろうという予測と合致する。しかし、本遺伝子変異と FCD の疾患病態の関連について現時点では不明であり、更なる解析が必要である。また残る IIa, b 型および I 型において本遺伝子変異は認められなかったことから、他の疾患原因遺伝子が存在する可能性が考えられる。今後残る検体についてもさらに詳細な解析を行い、新規の原因遺伝子の同定に努めていく。

E. 結論

FCD IIb 型 13 例中 6 例において遺伝子 X の体細胞変異が同定された。本遺伝子変異と疾患病態との関連は不明であり、今後更なる機能解析が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakashima M, Masakazu Miyajima Hidenori Sugano, Yasushi Iimura, Mitsuhiro Kato, Yoshinori Tsurusaki, Noriko Miyake, Hiroto Saito, Hajime A and Matsumoto N. The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in

Sturge-Weber syndrome. J Hum Genet. 59:691-3, 2014

- 2) Nakashima M, Takano K, Osaka H, Aida N, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Matsumoto N. Causative novel PNKP mutations and concomitant PCDH15 mutations in a patient with microcephaly with early-onset seizures and developmental delay syndrome and hearing loss. J Hum Genet. 59:471-4, 2014.
- 3) Nakashima M, Kashii H, Murakami Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Kubota M, Kinoshita T, Saito H, Matsumoto N. 4. Novel compound heterozygous PIGT mutations caused multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome. Neurogenetics. 15:193-200, 2014.

2. 学会発表

- 1) 中島 光子、宮嶋 雅一、新井 一、加藤 光広、松本 直通. Sturge-Weber syndrome における GNAQ 体細胞変異の同定. 第 59 回日本人類遺伝学会学術集会、2014 年 11 月 22 日、東京

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

てんかん性脳症と巨脳症関連疾患の遺伝的要因と臨床的特徴に関する研究

担当責任者 中村和幸 山形大学医学部小児科

研究要旨

非典型的レット症候群、自閉症を伴う分類不能てんかん性脳症、epilepsy with myoclonic atonic seizures の3症例にN-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor のサブユニットをコードする *GRIN2A* 遺伝子に変異を同定した。*GRIN2A* 変異はより広い疾患スペクトラムを有することが示された。

巨脳症関連疾患においては Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus syndrome (MPPH) に新規の *PIK3R2* 変異を認め、Megalencephaly-Capillary malformation syndrome (MCAP) にこれまで MPPH において認められていた *AKT3* 変異を同定した。*AKT3* の同一変異により MPPH と MCAP 両方の表現型をきたすことが明らかになり、病態の共通性が示された。

A. 研究目的

てんかん性脳症とは、小児期に発症し、けいれん発作や脳波異常によって発達に重篤な影響を及ぼす疾患である。我々は次世代シーケンサーを活用した共同研究により、原因遺伝子として *ARX*, *STXBP1*, *KCNQ2*, *SCN2A*, *GNAO1*, *SLC35A2* などを同定してきた。

Megalencephaly-Capillary malformation syndrome (MCAP) と Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus syndrome (MPPH) は巨脳症関連疾患に属し、MCAPは巨脳症に血管異常や合指症を伴うもの、MPPHは巨脳症や多小脳回、多指症を伴い、血管異常、合指症や大脳ヘテロトピアは欠くものと定義されている。これまでに原因遺伝子として、*AKT3*, *PIK3R2*, *PIK3CA*, *CCND2* が報告されている。これらの疾患に対して、更なる解析を進めて遺伝学的病態を明らかとすることにより、病態に即した治療法選択や新薬開発の基盤となることを目的とする。

B. 研究方法

てんかん性脳症を始めとするてんかん症候群、または脳形成異常を認める家系（症例自身とその両親など）から血液や唾液検体を採取し、DNA を抽出した。また、症状や画像・脳波所見などの臨床情報を合わせて収集した。次世代シーケンサーを用いて全エクソン解析を行い、既知遺伝子異常の検索、また両親を含めたトリオ解析を行い、新規遺伝子変異の抽出を試みた。抽出した変異はSanger法を用いて確認を行った。

（倫理面への配慮）

ヒト遺伝子解析が研究の主体であるため、国の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、対象者本人（未成年の場合は保護者）に対して文書による同意を得ている。遺伝子に対する基本事項や研究目的（疾患の遺伝的原因）、検査結果により専門医師による遺伝カウンセリングが可能であること、研究参加は自由であり辞退も可能であること、氏名など個人を特定する情報は匿名化され保護されることを説明した。研究内容については、山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. てんかん症候群における *GRIN2A* 変異

てんかん症候群に対する解析で、3家系に *GRIN2A* 変異を認めた。症例1は手の常同運動、呼吸異常、重度精神遅滞やてんかんを有する非典型的レット症候群の女兒で、新生突然変異 (c.1643C>G) を認めた。症例2は自閉症スペクトラムを伴う分類不能てんかん性脳症の症例で、スプライス変異 (c.1007 + 1 G>A) を認め、てんかんの既往がある母と母方祖母も同様の変異を有していた。症例3はepilepsy with myoclonic atonic seizures (EMA) の5歳女兒であり、点変異 (c.446C>T) を認めた。これは新規変異であり、保存性の高いアミノ酸変化を引き起こしているが、家系内解析は現時点で行っていない。

2. 巨脳症関連疾患の *AKT3*, *PIK3R2* 変異

症例4は8歳女兒。巨脳症（頭囲 +2.6 SD）、

多趾症、難治性てんかん、視覚障害、重度精神運動発達遅滞を呈し、頭部MRIで傍シルビウスを中心とする皮質形成の左右差、多少脳回、両側側脳室拡大、両側後頭葉の異常信号を認めMPPHと診断した。全エクソン解析によりPIK3R2変異(p. Leu401Pro)を同定した。

症例5は2か月男児で巨脳症(頭囲+3.0SD)、前頭部突出、四肢遠位部の血管異常、左側腹部と頸部皮膚の過伸展を認め、生後3日目から左優位全身間代性けいれんが見られた。頭部MRIでは右半球優位多小脳回、脳梁菲薄化、進行性水頭症を認めMCAPと診断した。AKT3変異(p. Asn229Ser)を認めた。

いずれもヘテロ接合性の新生突然変異であった。両変異とも6500 exomes sequenced by the National Heart, Lung, and Blood Institute exome project データベースと日本人正常エクソーム(144例)には存在せず、SIFT, Polyphen2, MutationTasterによる解析でも病的変異であることが強く示唆された。

D. 考察

1. 非典型的Rett症候群におけるGRIN2A変異

GRIN2A遺伝子はN-methyl-D-aspartate (NMDA) receptorのサブユニットをコードしており、2013年に後天性てんかん性失語症や部分てんかんの原因遺伝子として報告された。

症例3(EMA)については今後両親やてんかんの既往歴を有する家系内の解析を行い、病原性の検討を行う必要がある。

MPPHの症例4に認められたPIK3R2変異(p. Leu401Pro)はこれまで報告のない新しい変異である。同じく第1 Src homology 2 (SH2)ドメインに位置するp. Gly373Arg変異がMPPH 13例で報告されており、同ドメインの変異がMPPHの病態に関与することが示唆された。

MCAPの症例5で認められたAKT3変異(p. Asn229Ser)は、以前MPPH 1例において報告された変異と同一である。AKT3はPI3K/AKT/Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathwayを構成する分子であり、EGFなどの増殖因子が細胞膜の受容体型チロシンキナーゼに結合した後の細胞内信号伝達ネットワークを形成し、タンパク質翻訳、リボソーム合成、代謝を亢進させ細胞増殖や成長、糖代謝、免疫反応に関与する。AKT3はMPPHで報告の多いPIK3R2の下流に位置し、より下流のmTORのモザイク変異では片側巨脳症をきたすことが報告されている。

E. 結論

GRIN2A変異が非典型的レット症候群と関与していることが初めて示された。てんかん性脳症とも関連している可能性があり、GRIN2A変異は

これまで報告されていた後天性てんかん性失語症や部分てんかんのみならず、より広い疾患スペクトラムを有することが示唆された。

また、AKT3の同一変異によりMPPHとMCAP両方の表現型をきたすことが明らかになり、MPPHとMCAPは多指症や血管異常の有無において表現型が異なる点もあるが、病態の共通性が示された。

本研究によりてんかん性脳症や脳形成異常の病態背景をより明らかとして、治療法開発の基盤になることが期待され、さらに患者家族に対する遺伝相談に役立てることができると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.* 2014;85(4):396-398
- 2) Zerem A, Blumkin L, Goldberg-Stern H, Michaeli-Yossef Y, Halevy A, Kivity S, Nakamura K, Matsumoto N, Leshinsky-Silver E, Saitsu H, Lerman-Sagie T. Paternal Germline Mosaicism of a *SCN2A* Mutation Results in Ohtahara Syndrome in Half Siblings. *Eur J Pediatr Neurol.* 2014;18:567-571
- 3) 中村和幸, 加藤光広: 年齢依存性てんかん性脳症. *こどもケア* 9:7-11,2014.

2. 学会発表

- 1) 遠山潤, 赤坂紀幸, 小林悠, 眞柄慎一, 川島英志, 中村和幸, 加藤光広, 松本直通, 才津浩智 : Megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH)症候群症例の長期経過. 第37回日本小児遺伝学会学術集会, 名古屋; 2014年4月
- 2) Nakamura K, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Shiihara T, Kubota M, Hayasaka K, Saitsu H: De novo mutations in *GNAO1* cause epileptic encephalopathy and involuntary movement. (English session) 第56回日本小児神経学会総会, 浜松; 2014年5月
- 3) 安西理恵, 佐藤睦美, 高木真理子, 奥田美津子, 露崎悠, 高野亨子, 井合瑞江, 中村和幸, 才津浩智, 小坂仁, 山下純正: 重度精神遅滞, 難治性てんかんの臨床像を示し, *PIGO*遺伝子変異が同定された1例. 第56回日本小児神経学

会総会，浜松；2014年5月

4) 高木真理子，佐藤睦美，安西理恵，奥田美津子，露崎悠，高野亨子，井合瑞江，中村和幸，才津浩智，小坂仁，山下純正：ガバペンチンが有効であった*GNAO1*変異をもつヒョレアアテトーシスの1例．第56回日本小児神経学会総会，浜松；2014年5月

5) 清和ちづる，白幡恵美，伊東愛子，中村和幸，高橋信也，加藤光広：CDKL5変異を認めた早期発症てんかん性脳症の1例．第19回山形小児神経研究会，山形；2014年9月

6) Nakamura K, Kodera H, Kato M, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Okamoto N, Iai M, Yuasa I, Wada Y, Saitsu H, Matsumoto N: A Newly identified congenital disorder of glycosylation caused by *de novo* mutations in *SLC35A2* encoding a UDP-galactose transporter is associated with early-onset epileptic encephalopathy, 日本てんかん学会

東京；2014年10月

7) 露崎悠，佐藤睦美，渡辺肇子，安西理恵，市川和志，井合瑞江，山下純正，後藤知英，黒澤健司，中村和幸，加藤光広，才津浩智，松本直通：PIK3R2遺伝子変異を認めた Megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH) 症候群の軽症例．日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大会，東京；2014年11月

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

Ⅲ. 学会等発表実績

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「難治性てんかんを呈する稀少疾患群の遺伝要因と分子病態の解明に関する研究」

機関名 国立大学法人山形大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Interneuronopathies and genetics of the epileptic encephalopathies. (invited lecture 口頭)	Kato M	10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress: Singapore	August 7-10, 2014	国外
Next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. (ポスター)	Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki	European Society of Human Genetics 2014: Milan, Italy	May 31 - June 3, 2014	国外
Genetic analysis in infantile epileptic encephalopathies with movement disorder: a single center study. (口演)	Jun Tohyama, Noriyuki Akasaka, Yu Kobayashi, Shinichi Magara, Hideshi Kawashima, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto, Hirotomo Saito	11th European Congress on Epileptology: Stockholm, Sweden	June 29 - July 3, 2014	国外
Two cases of lissencephaly with marked hydrocephalus caused by <i>TUBA1A</i> mutation. (ポスター)	Naoko Ishihara, Setsuri Yokoi, Hiroyuki Yamamoto, Jun Natsume, Makiko Tsutsumi, Tamae Ohye, Mitsuhiro Kato, Shinji Saito, Hiroki Kurahashi	64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego, CA	October 18-22, 2014	国外
Truncating mutation of <i>NF1A</i> causes a brain malformation and urinary tract defect. (ポスター)	Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh	64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego, CA	October 18-22, 2014	国外
Epilepsy in <i>STXBPI</i> encephalopathy: Clinical delineation of 32 Japanese patients including 14 novel patients. (ポスター)	M. Kato, H. Saito, H. Osaka, K. Nakamura, T. Watanabe, H. Terashima, T. Ikeda, T. Kumada, H. Matsumoto, T. Yamaguchi, J. Azuma, Y.	American Epilepsy Society 2014, 68th Annual Meeting Seattle, USA	December 5-9, 2014	国外

	Tominaga, M. Shinpoo, H. Arai, S. Hirai, S. Takeshita, E. Nakagawa, H. Uchio, Y. Nonoda, T. Iwasaki, T. Chiyonobu, A. Sudo, S. Kimura, Y. Takami, Y. Inaba, T. Wada, S. Kumada, M. Shimono, S. Miyama, K. Orii, N. Akasaka, J. Tohyama, M. Kubota, M. Nakashima, N. Matsumoto			
Distinct Phenotypes And Genotypes Of SPTAN1 Encephalopathy. (ポスター)	J. Tohyama, M. Nakashima, Z. Rener, Primec, G. Gaik-Siew, S. Nabatame, M. Kato, N. Matsumoto, H. Saitsu	American Epilepsy Society 2014, 68th Annual Meeting: Seattle, USA	December 5-9, 2014	国外
乳幼児てんかん性脳症の例の遺伝子診断—臨床症状から解析法の選択について。(口演)	加藤光広	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大会：東京	2014年11月20-22日	国内
West 症候群および関連症候群。(口演)	加藤光広	日本てんかん学会第9回てんかん学研修セミナー：東京	2014年10月4日	国内
脳形成異常の分子病態と臨床。(口演)	加藤光広	第56回日本小児神経学会学術集会教育講演：浜松	2014年5月29-31日	国内
次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後。(口演)	加藤光広	第117回日本小児科学会学術集会：名古屋	2014年4月11-13日	国内
新しい疾患概念「介在ニューロン病」について。(口演)	加藤光広	第21回日本神経学会東北地方会 生涯教育講演会：仙台	2014年3月8日	国内
てんかんと皮質形成異常の診療に必要な最近の遺伝知識。(口演)	加藤光広	第55回日本小児神経学会近畿地方会教育講演：大阪	2014年3月1日	国内
分子病態から探る稀少難病てんかんの臨床像(口演)	加藤光広	第30回佐賀てんかん懇話会：佐賀	2014年11月25日	国内
希少難病の原因遺伝子探索と臨床へのフィードバック—てんかん性脳症を中心に—。(口演)	加藤光広	東京医科歯科大学小児科マンデーセミナー：東京	2014年9月29日	国内
分子病態から探るてんかん源性—てんかんと遺伝の正しい理解のために。(口演)	加藤光広	第24回福岡・久留米てんかん研究会：福岡	2014年6月6日	国内
Sturge-Weber syndrome における GNAQ 体細胞変異の同定。(口演)	中島光子、宮嶋雅一、新井一、加藤光広、松本直通	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大	2014年11月20-22日	国内

		会：東京		
SCN8A の de novo 変異が原因となる乳児期早期発症の難治性てんかんについての検討。(口演)	大場ちひろ、加藤光広、高橋悟、寺嶋宙、久保田雅也、川脇壽、松藤まゆみ、小島泰子、館野昭彦、中島光子、西山精視、鶴崎美徳、三宅紀子、田中章景、才津浩智、松本直通	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大会：東京	2014年11月20-22日	国内
PIK3R2 遺伝子変異を認めた Megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH) 症候群の軽症例。(ポスター)	露崎悠、佐藤睦美、渡辺肇子、安西理恵、市川和志、井合瑞江、山下純正、後藤知英、黒澤健司、中村和幸、加藤光広、才津浩智、松本直通	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大会：東京	2014年11月20-22日	国内
難治性シャント機能不全を呈した Dandy-Walker malformation における PLG 遺伝子変異。(口演)	原田敦子、宮冬樹、金村米博、山中巧、吉川大和、宇都宮英綱、埜中正博、岡本伸彦、角田達彦、加藤光広、齋藤伸治、小崎健次郎、山崎麻美	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大会：東京	2014年11月20-22日	国内
NF1A 遺伝子変異は 1p32-p31 欠失症候群の中核症状を規定する。(口演)	根岸豊、堀いくみ、服部文子、安藤直樹、齋藤伸治、水野健太郎、宮冬樹、角田達彦、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大会：東京	2014年11月20-22日	国内
進行性小脳萎縮を伴う新規神経変性症における KIF1A 変異。(口演)	岡本伸彦、宮冬樹、角田達彦、加藤光広、齋藤伸治、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大会：東京	2014年11月20-22日	国内
複合ターゲットエンリッチメント法による exome 解析と疾患原因変異の同定。(口演)	宮冬樹、加藤光広、塩濱直、岡本伸彦、齋藤伸治、山崎麻美、阿部哲雄、森園隆、Keith A. Boroevich、秋山真太郎、久保充明、小崎健次郎、金村米博、角田達彦	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同大会：東京	2014年11月20-22日	国内
難治てんかんとしてフォローされ17歳で全エクソーム解析により小児交互性片麻痺と診断された1例。(ポスター)	鹿島田彩子、高橋孝治、石渡久子、馬場信平、加藤光広、菅原祐之	第48回日本てんかん学会年次学術集会：東京	2014年10月2-3日	国内
てんかんで発症し、脳症様エピソードを経て著明な退行を示した SSADH 欠損症の一例。(ポスター)	石渡久子、鹿島田彩子、高橋孝治、黒神経彦、下平雅之、佐久間啓、才津浩智、加藤光広、菅原祐之	第48回日本てんかん学会年次学術集会：東京	2014年10月2-3日	国内
CDKL5 遺伝子異常を伴い遅発性の悪化を示したてんかん性脳症の女児例(ポス	西倉紀子、松井潤、吉岡誠一郎、高野知行、竹内義博、加藤光広	第48回日本てんかん学会年次学術集会：東京	2014年10月2-3日	国内

ター)				
A Newly identified congenital disorder of glycosylation caused by de novo mutations in <i>SLC35A2</i> encoding a UDP-galactose transporter is associated with early-onset epileptic encephalopathy. (口演)	中村 和幸、小寺 啓文、加藤 光広、小坂 仁、前垣 義弘、萩野谷 和裕、岡本 伸彦、井合 瑞江、才津 浩智、松本 直通	第 48 回日本てんかん学会年次学術集会：東京	2014 年 10 月 2-3 日	国内
<i>WDR45</i> mutation causes static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SEND). (口演)	Kazuhiro Muramatsu, Satoko Kumada, Kenji Sugai, Emi Kasai-Yoshida, Noriko Sawaura, Hiroya Nishida, Ai Hoshino, Fukiko Ryujin, Seiichirou Yoshioka, Mitsuhiro Kato, Hirokazu Arakawa, Hiroto Saito, Naomichi Matsumoto	第 56 回日本小児神経学会総会：浜松	2014 年 5 月 29 日-5 月 31 日	国内
<i>SCN1A</i> の変異を認めたてんかん性脳症の 1 男児例. (口演)	竹下美佳、山中岳、森地振一郎、石田悠、小穴信吾、宮島祐、河島尚志、才津浩智、加藤光広	第 56 回日本小児神経学会総会：浜松	2014 年 5 月 29 日-5 月 31 日	国内
<i>KCNT1</i> 遺伝子の新生変異が同定された West 症候群の女児例. (ポスター)	井上貴仁、石井敦士、鶴澤礼実、中村紀子、金海武志、才津浩智、加藤光広、廣瀬伸一、小川厚	第 56 回日本小児神経学会総会：浜松	2014 年 5 月 29 日-5 月 31 日	国内
West 症候群を発症した Potocki-Shaffer 症候群の一例. (口演)	高橋孝治、保立麻美子、馬場信平、中島啓介、鹿島田彩子、菅原祐之、加藤光広、才津浩智	第 56 回日本小児神経学会総会：浜松	2014 年 5 月 29 日-5 月 31 日	国内
<i>PIGA</i> 遺伝子変異による多発小奇形、難治性てんかンをきたした男児例. (口演)	渡辺祐紀、宮尾成明、平岩明子、板澤寿子、宮一志、吉田丈俊、加藤光広、村上良子、足立雄一	第 117 回日本小児科学会学術集会：名古屋	2014 年 4 月 11-13 日	国内
単純脳回型小頭症の姉弟例. (ポスター)	加納優治、刈屋桂、栗林良多、坪井弥生、渡部功之、鈴木宏、今高城治、石井徹、加藤光広、有阪治	第 117 回日本小児科学会学術集会：名古屋	2014 年 4 月 11-13 日	国内
<i>SCN2A</i> 変異を有し、特異な経過を辿ったてんかんの一例. (口演)	石渡久子、馬場信平、森山剣光、中島啓介、鹿島田彩子、加藤光広、中島光子、菅原祐之、岩川善英	第 61 回日本小児神経学会関東地方学術集会：つくば	2014 年 9 月 20 日	国内
突然死を来した巨脳症の一例. (口演)	原田敦子、山中巧、加藤光広、宇都宮英綱、山崎麻美	第 55 回日本小児神経学会近畿地方学術集会：大阪	2014 年 3 月 1 日	国内

CDKL5 変異を認めた早期発症てんかん性脳症の1例。(口演)	清和ちづる、白幡恵美、伊東愛子、中村和幸、高橋信也、加藤光広	第19回山形小児神経研究会：山形	2014年9月19日	国内
睡眠障害(中途覚醒)を伴うてんかん性脳症の1例。(口演)	篠崎敏行、石垣隆介、田邊さおり、木村敏之、加藤光広	第19回山形小児神経研究会：山形	2014年9月19日	国内
先天性PIGA欠損症について。(口演)	村上良子、井上徳光、加藤光広、木下タロウ	第51回補体シンポジウム：神戸	2014年8月22日-23日	国内
PIGA 遺伝子変異による遺伝性GPIアンカー欠損症の1例。(口演)	高山留美子、曾田久美子、安保亘、加藤光広	第20回漆山てんかんセミナー：静岡	2014年6月14日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo <i>SCN8A</i> mutations.	Ohba C, Kato M, Takahashi S, Lerman-Sagie T, Lev D, Terashima H, Kubota M, Kawawaki H, Matsufuji M, Kojima Y, Tateno A, Goldberg-Stern H, Strausberg R, Marom D, Leshinsky-Silver E, Nakashima M, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Matsumoto N, Saitzu H	<i>Epilepsia</i>	55:994-1000, 2014	国外
The somatic <i>GNAQ</i> mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome.	Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Iimura Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitzu H, Arai H, Matsumoto N	<i>J Hum Genet</i>	59:691-3, 2014	国外
Novel compound heterozygous <i>PIGT</i> mutations caused multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3.	Nakashima M, Kashii H, Murakami Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Kubota M, Kinoshita T, Saitzu H, Matsumoto N	<i>Neurogenetics</i>	15:193-200, 2014	国外
<i>AKT3</i> and <i>PIK3R2</i> mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH.	Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Koderia H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitzu H	<i>Clin Genet</i>	85:396-8, 2014	国外
Is focal cortical	Leventer RJ, Jansen	<i>Epilepsia</i>	55:e22-6	国外

dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility.	FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, Fukasawa T, Saitsu H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins RM, Chow CW, Harvey AS, Jackson GD, Crino PB, Berkovic SF, Scheffer IE		, 2014	
<i>PIGA</i> mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features.	Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Miya K, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Kinoshita T, Matsumoto N	<i>Neurology</i>	82:1587- 96, 2014	国外
Sudden death in a case of megalencephaly capillary malformation associated with a de novo mutation in <i>AKT3</i> .	Harada A, Miya F, Utsunomiya H, Kato M, Yamanaka T, Tsunoda T, Kosaki K, Kanemura Y, Yamasaki M	<i>Childs Nerv Syst</i>	2014 doi: 10.1007/ s00381-0 14-2589- y	国外
A girl with West syndrome and autistic features harboring a <i>de novo TBL1XR1</i> mutation.	Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King MC, Matsumoto N	<i>J Hum Genet</i>	59:581-3 , 2014	国外
<i>KIF1A</i> mutation in a patient with progressive neurodegeneration.	Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K	<i>J Hum Genet</i>	59:639-4 1, 2014	国外
Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders.	Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K	<i>Clin Genet</i>	2014	国外
A case of <i>TUBA1A</i> mutation presenting with lissencephaly and Hirschsprung disease.	Hikita N, Hattori H, Kato M, Sakuma S, Morotomi Y, Ishida H, Seto T, Tanaka K, Shimono T, Shintaku H, Tokuhara D	<i>Brain Dev</i>	36:159-6 2, 2014	国外
Compound heterozygosity	Fujii Y, Ishikawa N,	<i>Brain Dev</i>	36:528-5	国外

in <i>GPR56</i> with bilateral frontoparietal polymicrogyria.	Kobayashi Y, Kobayashi M, Kato M.		31, 2014	
発生遺伝学[翻訳]	加藤光広	コルフ臨床遺伝学 [原書4版]丸善出版	203-212, 2014	国内
外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症	加藤光広	日本臨牀 神経症候群 IV—その他の神経疾患を含めて— (第2版)	111-114, 2014	国内
Miller-Dieker 症候群	加藤光広	日本臨牀 神経症候群 IV—その他の神経疾患を含めて— (第2版)	108-110, 2014	国内
古典型滑脳症 (無脳回・厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質)	加藤光広	日本臨牀 神経症候群 IV—その他の神経疾患を含めて— (第2版) 日本臨牀社	104-107, 2014	国内
滑脳症	加藤光広	日本臨牀 神経症候群 VI—その他の神経疾患を含めて— (第2版) 日本臨牀社	149-152, 2014	国内
Aicardi 症候群	加藤光広	日本臨牀 神経症候群 VI—その他の神経疾患を含めて— (第2版) 日本臨牀社	145-148, 2014	国内
その他のてんかん発作を呈する神経疾患の遺伝子異常	加藤光広	日本てんかん学会編集 てんかん専門医ガイドブック 診断と治療社	18-20, 2014	国内
難治性てんかんの分子遺伝学	加藤光広	脳と発達	46(3):191-194, 2014	国内
大田原症候群(サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症)と早期ミオクロニー脳症	加藤光広	小児科	55(8):1145-1154, 2014	国内
年齢依存性てんかん性脳症	中村和幸, 加藤光広	こどもケア【神経・先天性疾患の病態理解と看護の視点】	9(4):7-11, 2014	国内