

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

脳クレアチニン欠乏症候群の病態解明に対する研究

分担研究者 小坂仁 自治医科大学小児科

研究要旨 小児期遺伝性疾患は、機能喪失により発症する疾患が多く、原因蛋白の発現増加により機能回復を見るため、ウイルスベクター治療の良い適応となる。現在有効な治療法のない脳クレアチニン欠乏症候群クレアチントランスポーター欠損症も、この治療対象となることが考えられる今年度は、同じく小児期発症のトランスポーター疾患である、グルコーストランスポーター1型欠損症（GLUT1DS）の治療研究を行った。Glut 1 (SLC2A1) の一過性発現により細胞膜表面での細胞内局在を確認し、糖取込試験では、細胞内糖取り込みが上昇し、取り込み能と重症度との間に相関関係を認め、糖輸送評価系を確立した。また9型 AAV- SLC2A1 ベクターを作製し、Glut1 (+/-)への腹腔内投与を行い、脳内での SLC2A1 蛋白発現を確認した。小児期遺伝性神経疾患は、それぞれの症例数は100例前後と希少で種類が多い疾患からなり、Glut1欠損症を初めとする膜蛋白（トランスポーター、受容体等）の治療法の確立により更に多くの患者の治療が可能になる。

研究協力者

青木志保、中村幸恵 自治医科大学小児科

A．研究目的

近年の次世代シーケンス解析等により、遺伝子診断される小児遺伝性神経疾患例が飛躍的に増えてきている。しかしながら原因が判明しても大多数の疾患には対症療法のみしか存在せず、根本的治療は確立されていない。小児遺伝性神経疾患は、対象患者は数百人からなる数百種の“希少性難病”より構成されている。これらの希少難病は、劣性遺伝形式をとり、機能欠失で発症するケースが多い事がある。この点で優性遺伝形式をとり、変異による細胞毒性が年余に渡り蓄積し発症する成人発症の遺伝性疾患と比較した特徴である。これらの優性遺伝性疾患では、詳細な病態の解明の上で細胞毒性を軽減させる治療法の開発が必要である。アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus：AAV）は遺伝性疾患治療において、現在最も有望視されている遺伝子治療のベクターであり、本研究班では、AAVベクターを用いたアミノ酸脱炭酸酵素欠損症；Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)欠損症での、遺伝子治療臨

床研究を本年度自治医大で行った。AAVベクターによる遺伝子導入は現在治療法の存在しない多くの小児難治性遺伝性疾患患者および家族にとり、大きな希望となっている。この治療法を、今後多くの患児に行うためには、AADC欠損症に加え、新たな対象疾患の拡大が必要である。現在私達は、治療のモデルとしてグルコーストランスポーター1型欠損症(Glucose transporter 1 deficiency syndrome, GLUT1DS)治療研究を細胞レベル、動物モデルで行い、今後クレアチントランスポーター欠損症に適応することを目指す。

B．研究計画・方法（概要）

1) ヒト培養細胞への SLC2A1 導入
HEK293 細胞（ヒト胎児腎臓由来細胞）に SLC2A1 正常型および SLC2A1 変異体ベクター、を用いて遺伝子導入する。変異体ベクターは、ミスセンス変異の2種類(A405D；軽症、R333W；中等症)、フレームシフト変異1種類(V303fs；重症)を作成する。それぞれの変異に対応するオリゴヌクレオチドを作成し、アニーリングの後、制限酵素反応お

よびライゲーションで発現ベクターに組み込む。フレームシフト変異は患者 cDNA より RT-PCR 法により合成する。作成したプラスミドをリポフェクタミン法により一過性発現させ、得られたタンパク発現確認は anti c-myc Ab.(9E10; anta Cruz Biotechnology)、anti GLUT1 Ab.(N-terminus ; OriGene Technologies)を用いて免疫染色およびウェスタンブロットによる蛋白の検出を行う。

2) ヒト神経系培養細胞への AAV9-SLC2A1 導入
SLC2A1 遺伝子をインサート DNA として、経静脈投与で脳移行が確認されている 9 型 AAV ベクター (AAV9) に組み込む。ヒト神経系培養細胞である SH-SY5Y 細胞 1×10^5 cell に AAV9-SLC2A1 (myc-DDK タグ付) を 3×10^9 vg 感染させ免疫染色を行う。

3) Glu1(+/-)への AAV9-SLC2A1 導入
ウイルスベクターの投与経路として、経静脈投与もしくは髄腔内/脳室内投与の比較検討をおこなう。GLUT1 は、赤血球や脳の血管内皮細胞、神経細胞に発現を認める。今回ニューロン特異的プロモーターであるシナプシン 1 プロモーターを用い神経細胞で発現効率を上げる。

生後 1 週間前後の新生児マウスは、乳幼児に対応し、脳血液関門の脆弱性があり、腹腔内投与でも薬剤が高率に脳移行するため、日齢 7 にヘテロマウス Glu1 (+/-) に AAV9-SLC2A1 1.5×10^{10} vg 腹腔内投与する。

C . 研究結果

1) ヒト培養細胞への SLC2A1 導入

一過性発現後の細胞を用いたウェスタンブロット法にて、正常型およびミスセンス変異を有する SLC2A1 の発現を確認した。免疫染色では、SLC2A1 正常型およびミスセンス変異で細胞膜近傍に myc 染色陽性を確認した。フレームシフト変異では、ウェスタンブロットングおよび免疫染色法いずれもタンパク発現はみられず、蛋白が安定せず小胞体で分解していることが考えられた。また GLUT の細胞内の糖取込み機能を 2-デオキシグルコース(2DG)取込試験で評価した。SLC2A1-正常型、ミスセンス変異、フレームシフト変異、コントロールベクター導入細胞の順に糖取込み能は低下しており重症度との相関を認めた。

2) ヒト神経系培養細胞への AAV9-SLC2A1 導入
AAV9-SLC2A1 を導入した SH-SY5Y 細胞膜近傍に SLC2A1 の発現を確認した。

3) Glu1+/-1 への AAV9-SLC2A1 導入

生後 6 週で、脳組織を採取し採取した脳組織で免疫染色(anti-GLUT1, anti-myc-tag)、ウェスタン

ブロット法(anti-GLUT1, anti-myc-tag)でタンパク発現確認を行ったところ ~ 1 % の中枢神経細胞で発現を認めた。

D . 考察

SLC2A1 遺伝子導入による、糖輸送機能の獲得を、2DG 取込試験で評価する系を作成した。GLUT1DS の重症度と相関しており、GLUT1 の機能評価として適切であることが示された。また Glu1 KO マウス、Glu1(+/-)に AAV-SLC2A1-9 を腹腔内に投与したところ、脳内での発現を確認した。導入効率が低いため、今後は脳室内投与を行い、導入効率や Glu1(+/-)に認められる、失調症状、小頭症等の臨床症状の改善が認められるか観察する。

5 . 結論

AADC 欠損症に対する遺伝子治療を国内における難治性神経疾患のさきがけとして、更に治療対象を拡大するため GLUT1DS を対象とした研究を行っている。小児期遺伝性神経疾患は、それぞれの症例数は 100 例前後(希少で)の数多くの(種類の多い)疾患からなる。AADC のように発現が、脳内の基底核に限られた疾患は、少なく、GLUT1DS のように、欠損蛋白が、広く脳内に分布するものが多いため、GLUT1DS の治療法の確立により、クレアチントランスポーター症に対しても根本治療を提供することになる。

G . 研究発表

1 . 論文発表

Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. Brain Dev. In press.

Osaka H, Inoue K. Pathophysiology and emerging therapeutic strategies in Pelizaeus-Merzbacher Disease. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2015 in press. DOI:10.1517/21678707.2015.1106315

Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Hashizume O, Nagatoishi S, Matsuo A, Sato T, Kudo T, Matsunashi T, Murayama K, Ohba Y, Watanabe S, Kanno SI, Minaki D, Saigusa D, Shinbo H, Mori N, Yuri A, Yokoro M,

Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki C, Ichimura T, Anzai JI, Kohzuki M, Mano N, Kure S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Tohyomizu M, Tsumoto K, Nakada K, Bonventre JV, Ito S, Osaka H, Hayashi KI, Abe T. Mitochondrial Acid 5 Binds Mitochondria and Ameliorates Renal Tubular and Cardiac Myocyte Damage. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 25. pii: ASN.2015060623. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26609120.

Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Matsushita T, Matsuo A, Sato T, Oba Y, Watanabe S, Minaki D, Saigusa D, Shimbo H, Mori N, Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Takeuchi Y, Yuri A, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki C, Kohzuki M, Anzai J, Mano N, Kure S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Toyomizu M, Ito S, Osaka H, Hayashi K, Abe T. Mitochondrial Acid 5 (MA-5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(3):225-32. doi: 10.1620/tjem.236.225. PubMed PMID: 26118651.

Kodera, H., H. Osaka, M. Iai, N. Aida, A. Yamashita, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, H. Saitsu and N. Matsumoto (2015). "Mutations in the glutamyl-tRNA synthetase gene cause early-onset epileptic encephalopathy." *J Hum Genet* 60(2): 97-101.

Kouga, T., H. Shimbo, M. Iai, S. Yamashita, A. Ishii, Y. Ihara, S. Hirose, K. Yamakawa and H. Osaka (2015). "Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome." *Brain Dev* 37(2): 243-249.

Miyatake, C., S. Koizumi, H. Narazaki, T. Asano, H. Osaka, K. Kurosawa, J. Takanashi and O. Fujino (2015). "Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case." *J Nippon Med Sch* 82(2): 74-75.

Nakamura, S., H. Osaka, S. Muramatsu, S. Aoki, E. F. Jimbo and T. Yamagata (2015). "Mutational and functional analysis of Glucose transporter I deficiency syndrome." *Mol Genet Metab*.

Ohba, C., K. Haginoya, H. Osaka, K. Kubota, A. Ishiyama, T. Hiraide, H. Komaki, M. Sasaki, S. Miyatake, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, H. Saitsu and N. Matsumoto (2015). "De novo KIF1A mutations cause intellectual deficit, cerebellar atrophy, lower limb spasticity and visual disturbance." *J Hum Genet*.

Ohba, C., M. Kato, N. Takahashi, H. Osaka, T. Shiihara, J. Tohyama, S. Nabatame, J. Azuma, Y. Fujii, M. Hara, R. Tsurusawa, T. Inoue, R. Ogata, Y. Watanabe, N. Togashi, H. Kodera, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, H. Saitsu and N. Matsumoto (2015). "De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy." *Epilepsia* 56(9): e121-e128.

Okada, H., G. Hasegawa, M. Tanaka, T. Osaka, Y. Shiotsu, H. Narumiya, M. Inoue, K. Nakano, N. Nakamura and M. Fukui (2015). "Association between Hemoglobin Concentration and the Progression or Development of Albuminuria in Diabetic Kidney Disease." *PLoS One* 10(5): e0129192.

Saitsu, H., R. Fukai, B. Ben-Zeev, Y. Sakai, M. Mimaki, N. Okamoto, Y. Suzuki, Y. Monden, H. Saito, B. Tziperman, M. Torio, S. Akamine, N. Takahashi, H. Osaka, T. Yamagata, K. Nakamura, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, M. Shiina, K. Ogata and N. Matsumoto (2015). "Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe

developmental delay." *Eur J Hum Genet.*

Sasaki, M., C. Ohba, M. Iai, S. Hirabayashi, H. Osaka, T. Hiraide, H. Saitsu and N. Matsumoto (2015). "Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene." *J Neurol* 262(5): 1278-1284.

Tada, H., J. I. Takanashi, H. Okuno, M. Kubota, T. Yamagata, G. Kawano, T. Shiihara, S. I. Hamano, S. Hirose, T. Hayashi, H. Osaka and M. Mizuguchi (2015). "Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)." *J Neurol Sci.*

Takano, K., Y. Tsuyusaki, M. Sato, M. Takagi, R. Anzai, M. Okuda, M. Iai, S. Yamashita, T. Okabe, N. Aida, Y. Tsurusaki, H. Saitsu, N. Matsumoto and H. Osaka (2015). "A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy." *Brain Dev* 37(6): 638-642.

Tamura, M., H. Shimbo, M. Iai, S. Yamashita and H. Osaka (2015). "Seizure recurrence following pyridoxine withdrawal in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy." *Brain Dev* 37(4): 442-445.

Wada, T., K. Takano, Y. Tsurusaki, N. Miyake, M. Nakashima, H. Saitsu, N. Matsumoto and H. Osaka (2015). "Japanese familial case of myoclonus-dystonia syndrome with a splicing mutation in SGCE." *Pediatr Int* 57(2): 324-326.

Yamamoto, T., J. Takanashi, K. Kurosawa, K. Deguchi, H. Osaka and K. Inoue (2015). "Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720." *Brain Dev*

37(10): 988-989.

2. 学会発表

SURF1 遺伝子異常をみとめた Leigh 脳症の経過
佐藤睦美 1,2, 露崎悠 1, 新保裕子 3, 渡邊肇子 1, 安西里恵 1, 市川和志 1, 金子かおり 4, 小坂仁 1,5, 井合瑞江 1, 山下純正 1, 後藤知英 1

1 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2 小田原市立病院小児科, 3 神奈川県立こども医療センター臨床研究所, 4 藤沢市民病院こども診療センター, 5 自治医科大学小児科学

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

One female case of AADC deficiency

Karin Kojima¹, Hitoshi Osaka¹, Chihiro Ohba³, Rie Anzai², Tomohide Goto², Ayumi Matsumoto¹, Sachie Nakamura¹, Akihiko Miyauchi¹, Hirotomo Saitsu³, Naomichi Matsumoto³, Takanori Yamagata¹

1 自治医科大学小児科, 2 神奈川県立こども医療センター神経内科, 3 横浜市立大学医学部遺伝学

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

急性脳症を反復した Sotos 症候群の 2 症例

桑島真理, 長嶋雅子, 中野祐子, 門田行史, 小坂仁, 山形崇倫

自治医科大学小児科

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

生直後より呼吸障害を認め、気管切開術を要した

Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の 1 例

植田綾子 1, 小池泰敬 1, 矢田ゆかり 1, 河野由美 1, 新保裕子 2, 小坂仁 1, 山形崇倫 1

1 自治医科大学小児科 2 神奈川県立こども医療センター

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

「脳クレアチン欠乏症候群の臨床研究班」の取り組み

和田敬仁 1, 小坂仁 2, 相田典子 3, 後藤知英 4, 露崎悠 4, 新保裕子 4, 加藤秀一 5, 高野亨子 6, 大槻純男 7, 伊藤慎悟 7, 立川正憲 8, 黒澤裕子 9

1 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野, 2 自治医科大学小児科, 3 神奈川県立こども医療センター放射線科, 4 神奈川県立こども医療センター神経内科, 5 神奈川県立精神医療センター, 6 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座, 7 熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野, 8 東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野, 9 立命館大学

総合科学技術研究機構

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発

山本俊至 1, 下島圭子 1,2, 金子博之 1, 岡本伸彦 3, 齋藤潤 4, 北畠康司 5, 永田浩一 6, 矢田俊彦 7, 小坂仁 8, 山形崇倫 8

1 東京女子医科大学統合医科学研究所 2 科学技術振興機構さきがけ, 3 大阪府立母子保健総合医療センター-遺伝診療科, 4 京都大学 iPS 細胞研究所, 5 大阪大学小児科学, 6 愛知県コロニー発達障害研究所神経制御学部, 7 自治医科大学統合生理学部門, 8 自治医科大学小児科

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

磁化率強調画像で早期に病変を検出し得た

beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) の同胞例

露崎悠 1, 高野亨子 2, 佐藤睦美 1, 渡邊肇子 1, 市川和志 1, 井合瑞江 1, 山下純正 1, 後藤知英 1, 相田典子 3, 小坂仁 4, 中島光子 5, 才津浩智 5, 松本直通 5

1 神奈川県立こども医療センター神経内科 2 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座, 3 神奈川県立こども医療センター放射線科, 4 自治医科大学小児科学講座, 5 横浜市立大学医学部遺伝学

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

GNA01 遺伝子変異を認めた精神運動発達退行と舞踏アテトーゼを呈する 1 例

坂本沙織 1, 門田行史 1, 深井綾子 2, 三宅紀子 2, 齋藤洋 1, 小坂仁 1, 長嶋雅子 1, 松本直通 2, 山形崇倫 1

1 自治医科大学小児科 2 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

持続的な振戦, 動作性ミオクローヌス, てんかんと知的障害を示す, 新規疾患と考えられる女性例

小林瑞, 宮内彰彦, 小坂仁, 山形崇倫

自治医科大学小児科

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

レベチラセタムの治療効果と副作用の検討

中野祐子 1, 池田尚広 1,2, 宮内彰彦 1, 長嶋雅子 1, 門田行史 1, 桑島真理 1, 小坂仁 1, 山形崇倫 1

1 自治医科大学小児科 2 国際医療福祉リハビリテーションセンターなす療育園小児科

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

QARS 遺伝子変異を認めた早期発症てんかん性脳症の兄弟例

井合瑞江 1, 小坂仁 2, 小寺啓文 3, 才津浩智 3, 露崎悠 1, 安西里恵 1, 市川和志 1, 佐藤睦美 1, 渡邊肇子 1, 山下純正 1, 松本直通 3, 後藤知英 1

1 神奈川県立こども医療センター神経内科 2 自治医科大学小児科学, 3 横浜市立大学医学部遺伝学

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

SEPN1 新規変異を認めたマルチミニコア病の女児例
宮内彰彦 1, 宮武聡子 2, 輿水江里子 2, 小島華林 1, 門田行史 1, 西野一三 3, 松本直通 2, 小坂仁 1, 山形崇倫 1

1 自治医科大学小児科 2 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学, 3 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

DDX11 遺伝子に新規 compound hetero 変異をもつ Warsaw Breakage Syndrome と考えられる

女児例

A female case with possible Warsaw Breakage Syndrome harboring novel compound heterozygous mutations in DDX11.

小島華林(Karin Kojima)1, 黒岩裕梨(Yuri Kuroiwa)1, 若林慶(Kei Wakabayashi)1, 長嶋雅子(Masako Nagashima)1, 才津浩智(Hiroto Saito)2, 松本直通(Naomichi Matsumoto)2, 荻朋男(Tomoo Ogi)3, 加藤光広(Mitsuhiro Kato)4,5, 小坂仁(Hitoshi Osaka)1, 山形崇倫(Takanori Yamagata)1

1 自治医科大学医学部小児科 (Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Shimotsukeshi, Tochigi, Japan), 2 横浜市立大学医学部大学院遺伝学 (Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa, Japan), 3 名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野 (Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine (RIEM), Nagoya University, Nagoya, Japan) 4 昭和大学医学部小児科学講座 (Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan), 5 山形大学医学部小児科学講座 (Department of Pediatrics, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan)

(C)

日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17.
新宿

Phenotypic spectrum of GNAO1 variants : epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay

才津浩智 (Hiroto Saito) 1, 深井綾子 (Ryoko Fukai) 1, 酒井康成 (Yasunari Sakai) 2, 三牧正和 (Masakazu Mimaki) 3,4, 岡本伸彦 (Nobuhiko Okamoto) 5, 鈴木保宏 (Yasuhiro Suzuki) 6, 門田行史 (Yukifumi Monden) 7, 齊藤洋 (Hiroshi Saito) 7, 鳥尾倫子 (Michiko Torio) 2, 赤峰哲 (Satoshi Akamine) 2, 高橋長久 (Nagahisa Takahashi) 3, 小坂仁 (Hitoshi Osaka) 7, 山形崇倫 (Takanori Yamagata) 7, 中村和幸 (Kazuyuki Nakamura) 8, 中島光子 (Mitsuko Nakashima) 1, 鶴崎美德 (Yoshinori Tsurusaki) 1, 三宅紀子 (Noriko Miyake) 1, 椎名政昭 9 (Masaaki Shiina) 9, 緒方一博 (Kazuhiro Ogata) 9, 松本直通 (Naomichi Matsumoto) 1

1 横浜市立大学医学部遺伝学 (Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan), 2 九州大学医学部小児科 (Department of Pediatrics), Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan) 3 東京大学医学部小児科 (Department of Pediatrics, University of Tokyo, Tokyo, Japan), 4 帝京大学医学部小児科 (Department of Pediatrics, Teikyo University, Tokyo, Japan), 5 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科 (Department of Medical Genetics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan), 6 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科 (Department of Pediatric Neurology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan), 7 自治医科大学小児科 (Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan), 8 山形大学医学部小児科 (Department of Pediatrics, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan), 9 横浜市立大学医学部生化学 (Department of Biochemistry, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan)

日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17.
新宿

乳児期早期からミグlustat療法を開始した早期乳児型 Niemann-Pick 病 C 型の 1 例

柴原みほ 1, 宮内彰彦 1, 中野祐子 1, 小太刀豪 1, 中村幸恵 1, 板村真司 3, 成田綾 2, 小坂仁 1, 山形崇倫 1

1 自治医科大学小児科 2 鳥取大学医学部脳神経小児科, 3 広島市民病院神経小児科

第 57 回日本先天代謝異常学会総会 2015.11.12-14.
大阪

難治性てんかんと退行を示した MECP2 重複症候群兄弟例の発作型と脳波の経年的変化」

若林慶, 長嶋雅子, 宮内彰彦, 小島華林, 後藤昌英, 安済達也, 植田綾子, 門田行史, 小高淳, 横山孝二, 小坂仁, 山形崇倫

自治医科大学小児科

第 49 回日本てんかん学会 2015.10.30-31. 長崎

Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.

Sachie Nakamura¹, Hitoshi Osaka¹, Shinichi Muramatsu², Naomi Takino, Shiho Aoki¹, Eriko F. Jimbo¹, Kuniko Shimazaki, Tatsushi Onaka, Sumio Ohtsuki, Takanori Yamagata¹

1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 2 Division of Neurology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 3 Department of Neurosurgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 4 Division of Brain and Neurophysiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 5 Department of Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 6 Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan.

第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会
2015.7.24-26. 大阪

A case of Leigh syndrome with atypical spinal cord involvement due to NDUFA1 mutation

Akihiko Miyauchi¹, Yukifumi Monden¹, Masato Mori¹, Hideo Sugie¹, Hitoshi Osaka¹, Kei Murayama², Akira Ohtake³, Takanori Yamagata¹

1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, 2 Division of Metabolism, Chiba Children's Hospital, 3 Department of Pediatrics, Saitama Medical University

第 15 回日本ミトコンドリア学会 2015.11.19-20.

福井

2015年11月19日(木)~20日(金)日本ミトコン
ドリア学会福井県国際交流会館.

ミトコンドリア DNA m.3243A>T 変異を認めた MELAS
の1例

池田尚広¹, 小坂仁¹, 山崎雅世¹, 鈴木峻¹, 門田
行史¹, 新保裕子², 山形崇倫¹

¹自治医科大学小児科 ²神奈川県立こども医療セン
ター臨床研究所

第15回日本ミトコンドリア学会 2015.11.19-20.
福井

m.G4450A 変異を認めた MELAS の一症例

桑島真理, 長嶋雅子, 小坂仁, 山形崇倫

自治医科大学小児科

第15回日本ミトコンドリア学会 2015.11.19-20.
福井

Gene therapy for a mouse model of glucose
transporter-1 deficiency syndrome.

Sachie Nakamura^a, Hitoshi Osaka^a, Shinichi
Muramatsu^{b,f}, Naomi Takino^b, Shiho Aoki^a, Eriko F.
Jimbo^a, Kuniko Shimazaki^c, Tatsushi Onaka^d, Sumio
Ohtsuki^e, Takanori Yamagata^a.

^aDepartment of Pediatrics, ^bDivision of Neurology,
^cDepartment of Neurosurgery, ^dDivision of Brain
and Neurophysiology, Department of Physiology,
Jichi Medical University, Tochigi, Japan;

^eDepartment of Pharmaceutical Microbiology,
Faculty of Life Sciences, Kumamoto University,
Kumamoto, Japan; ^fCenter for Gene and Cell
Therapy, The Institute of Medical Science, The
University of Tokyo, Japan.

American Society of Human Genetics Annual Meeting
2016.10.6~10 Baltimore,MD

American Society of Human Genetics Annual Meeting
2016.10.6~10 Baltimore,MD