

- 編. 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 47 巻増刊号, pp184-190.
10. 山本俊至. 染色体検査とアレイ CGH. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 [編] こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 診断と治療社, 東京, pp237-40, 2015
 11. 山本俊至(訳). 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. 衛藤義勝[監修] ネルソン小児科学第 19 版(日本語訳), エルゼビアジャパン pp1802, 2015.
 12. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ 253; 543-7, 2015.
3. 学会発表
 1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える子どもの診断. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 2016.2.28, 大阪.
 2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞による小児発達障害の病態解析. 再生医療実現化研究事業・再生医療実現化拠点ネットワークプログラム合同シンポジウム「科学者たちによる挑戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究～」, 2015.12.14, 東京.
 3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析によって明らかになった *CLCN6* 変異はてんかん関連である. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の結果良性バリエーションと考えられた large CNV の検討. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLC1* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015.9.25-26, Tokyo.
 9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015.7.20, 東京.
 10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の 2 例-既報告例 18 例との比較-. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会/第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによ

- る網羅的遺伝子解析で *EFNB1* 変異が認められた craniofacial syndrome の女児例. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会／第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会／第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の 3 例. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北島康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. 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. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A, Abe S, Takasu M, Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A, Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An update of phenotype of infantile epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患 iPS 細胞による小児神経疾患の病態解析. JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム [疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST [iPS 細胞領域] 合同シンポジウム「科学者たちによる難病への挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究～」. 2015.2.23, 東京.
- #### H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他

その他の進行性大脳白質障害の本邦における実態

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授
研究分担者 森本昌史 京都府立医科大学小児科・准教授
折居建治 岐阜大学医学部小児科・准教授
土井 宏 横浜市立大学医学部神経内科学・講師
田中竜太 筑波大学医学医療系小児科・小児神経学・講師
山下博史 京都大学医学部神経内科・助教

研究要旨

研究目的:

進行性大脳白質障害は希少疾患であり、本邦における患者の実態は明らかでない。本研究においては、疾患概念の診断基準の策定や疾患概念の確立を行うために、その基礎となる情報収集のために本邦における実態把握を行った。

研究方法:

日本小児神経学会の共同研究支援を受け、全国の小児神経専門医の在籍する医療機関と重症心身障害児施設を対象に調査を行った。

結果と考察:

全国一次調査で 25 例の未診断例が存在することが明らかになったが、そのうち 2 例は既知の代謝疾患によるものであることが明らかになった。

結論:

既知の代謝疾患の中には進行性大脳白質障害の症状を示す患者がいることを示す結果となった。さらに症例を蓄積し、このような希少疾患の存在を認識する必要がある。

A. 研究目的

本研究においては、進行性に大脳白質障害を来す疾患に関して、本邦における実態を明らかにすることにある。平成26年度に行った実態調査で25例の未診断例の存在が明らかになった。そのうち9例についてゲノム解析拠点と協力してゲノム解析を行ったところ、2例において、既知の代謝疾患であることが明らかになった。これらの疾患は、進行性大脳白質障害を来すことがあまり知られていないことが、診断が遅れた要因として考えられた。

本邦における実態を明らかにするため、

症例の存在を報告する。

B. 研究方法

本研究は、東京女子医科大学遺伝子解析倫理委員会の承認に基づいて行われている。患者やその家族から書面による同意を得た後、ゲノム解析拠点と協力して全エクソーム解析を行った。

C. 研究結果

症例1

33歳の日本人女性。神経発達は8歳ま

で正常範囲内であった。8歳で無熱性けいれんを発症し、その後徐々に発達の遅れを示すようになった。現在知的障害のため福祉施設に入所中である。

33歳の時、突然てんかん重積を発症し、入院した。頭部MRI検査で白質の信号異常が認められた。全エクソーム解析により、*L2HGDH*の複合ヘテロ変異が認められた。これらの変異はそれぞれ、両親から受け継がれていた。事後に行われた尿代謝スクリーニング検査でL-2-HGAの診断が確定した。

症例2

21歳日本人女性。19ヶ月の時、上気道感染症に罹患し、その3日後、急激に昏睡に陥った。当初MRI検査では異常が認められなかった。2週間後の血液中の高グリシンレベルが(1545 nmol/ml)と上昇していた。3ヶ月後、MRI所見は、深部白質に広がっており、尾状核と被殻で高強度領域を示していた。その後寝たきり状態となり、経管栄養が行われている。

全エクソーム解析により*LIAS*に複合ヘテロ変異が認められた。2つの変異は両親双方から受け継がれていた。

D. 考察

症例1はL-2-ヒドロキシグルタル酸尿症(L-2-HGA、MIM#236792)であることがエクソーム解析で初めて明らかになった。この疾患は、尿中の酸のレベルの増加をもたらすL-2-ヒドロキシグルタル酸の代謝に欠陥を伴う代謝のまれな先天異常である。最初の症例が、1980年に報告されて以来、世界中から報告されている。2004年に染色体

14q22.1上に位置するこの疾患の原因遺伝子、*L2HGDH*が同定された。患者はMRIで皮質下白質異常の所見を示す。

症例2は*LIAS*の複合ヘテロ変異を示しており、非ケトン性高グリシン血症(non-ketotic hyperglycinemia)と診断した。

E. 結論

本研究において、未診断進行性大脳白質障害患者2例に対して全エクソーム解析を行ったところ、稀な2種類の代謝疾患を同定した(Tsurusaki Y, et al. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 60: 631-5, 2015./ Yamamoto T, et al. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Brain Dev* 38: 142-4, 2016.)。未診断症例においては、このような代謝疾患の診断が見過ごされている可能性があり、詳細に分析し、患者情報を蓄積する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2016. Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. *Am J Med Genet A* [in press].
2. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a *PRRT2* mutation. *Brain Dev* [in press]
3. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y,

- Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome with bromide. *Brain Dev* [in press]
4. Sumida K, Inoue K, Takanashi J-I, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus–Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev* [in press]
 5. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Nijima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. *Congenit Anom (Kyoto)* [in press]
 6. Yamamoto T. Characteristics of epileptic encephalopathy related to CDLK5 mutations. *J Pediatr Epilepsy* [in press].
 7. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel *HYLS1* homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. *Clin Genet* [in press].
 8. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A* [in press].
 9. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A* [in press].
 10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBP1* in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
 11. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Yamamoto T, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev* 38: 109-12, 2016.
 12. Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Brain Dev* 38: 142-4, 2016.
 13. Sangu N, Shimojima K, Okumura A, Ando T, Yamamoto T. Characteristics of patients with benign partial epilepsy in infancy without *PRRT2* mutations. *Epilepsy Res* 118: 10-13, 2015.
 14. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T.

- A de novo microdeletion involving *PAFAH1B (LIS1)* related to lissencephaly phenotype. Data in Brief 118: 488-91, 2015.
15. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. *Human Genome Variation 2*: 15048, 2015.
 16. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics 106*: 196-203, 2015.
 17. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Ninomiya S, Kubota M. Leukoencephalopathy associated with 11q24 deletion involving the gene encoding hepatic and glial cell adhesion molecule in two patients. *Eur J Med Genet 58*: 492-6, 2015.
 18. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. 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*: 988-9, 2015.
 19. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Rep Genet 2015*: 301264, 2015.
 20. Nishigaki S, Hamazaki T, Saito M, Yamamoto T, Seto T, Shintaku H. Periventricular heterotopia and white matter abnormalities in a girl with mosaic ring chromosome 6. *Mol Cytogenet 8*: 54, 2015.
 21. Yamamoto T, Shimojima K, Kimura N, Mogami Y, Usui D, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Recurrent occurrences of *CDKL5* mutations in patients with epileptic encephalopathy. *Human Genome Variation 2*: 15042, 2015.
 22. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*. 55: 125-32, 2015.
 23. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet 60*: 631-5, 2015.
 24. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients

- with vanishing white matter disease. *Brain Dev* 37: 960-6, 2015.
25. Yamamoto T. [Editorial] Epilepsy in numerical chromosomal abnormalities. *J Pediatr Epilepsy* 4: 2-3, 2015.
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. *J Pediatr Epilepsy* 4: 4-7, 2015.
 27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *J Pediatr Epilepsy* 4: 8-16, 2015.
 28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. *J Pediatr Epilepsy* 4: 23-9, 2015.
 29. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of *MECP2* and *GDII*. *J Pediatr Epilepsy* 4: 30-4, 2015.
 30. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. *J Pediatr Epilepsy* 4: 35-40, 2015.
 31. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting *KCNQ2* and *CHRNA4*. *Epileptic Disord* 17: 165-71, 2015.
 32. Yamamoto T, Shimojima K. A novel *MED12* mutation associated with non-specific X-linked intellectual disability. *Human Genome Variation* 2: 15018, 2015.
 33. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-8, 2015.
 34. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev* 37: 874-9, 2015.
 35. Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T, Shimizu T. Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 37: 978-82, 2015.
 36. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinosada Y, Fukao T. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification, and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in

- two patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-60, 2015.
37. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in *MLC1*, in patients with and without subcortical cysts in the brain. *J Neurol Sci* 351: 211-3, 2015.
 38. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saitsu H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo *TUBB4A* mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev* 37: 281-5, 2015.
 39. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 37: 515-26, 2015.
 40. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in *CLCN6* identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* 10: e0118946, 2015.
 41. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A* 167A: 724-30, 2015.
 42. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* 37: 171-4, 2015.
 43. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in *BRCA2* and *FAT* genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep* 5: 8829, 2015.
 44. Okami N1, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular

wall of juvenile Moyamoya disease.
Childs Nerv Syst 31: 399-404, 2015.

2. 著書

1. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集 周産期医学必修知識 第8版. 「周産期医学」46 巻増刊号 [in press]
2. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 検査と技術 [in press]
3. 山本俊至(訳). 染色体異常と大規模 DNA 変化を調べるための遺伝子検査技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義光 編. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 [in press]
4. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
5. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 小児内科 47: 1809-12, 2015.
6. 島田姿野, 山本俊至. 感染症をきっかけに退行が進行する1歳男児. 日本小児神経学会 編. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 診断と治療社, 東京, 2015, pp47-8.
7. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp182-3.
8. 山本俊至. Rett 症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp684-685.
9. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編. 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 47 巻増刊号, pp184-190.
10. 山本俊至. 染色体検査とアレイ CGH. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 [編] こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 診断と治療社, 東京, pp237-40, 2015
11. 山本俊至(訳). 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. 衛藤義勝[監修] ネルソン小児科学第 19 版(日本語訳), エルゼビアジャパン pp1802, 2015.
12. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ 253; 543-7, 2015.

3. 学会発表

1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える子どもの診断. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 2016.2.28, 大阪.
2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞による小児発達障害の病態解析. 再生医療実現化研究事業・再生医療実現化拠点ネットワークプログラム合同シンポジウム「科学者たちによる挑戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究～」, 2015.12.14, 東京.
3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析によって明らかになった *CLCN6* 変異はてんかん関連である. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の結果良性バリエーションと考えられた large CNV の検討. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1

- 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLC1* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015.9.25-26, Tokyo.
 9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015.7.20, 東京.
 10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の2例-既報告例18例との比較-. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *EFNB1* 変異が認められた craniofacial syndrome の女児例. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の3例. 第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北畠康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. 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. 第57回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第57回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M,

- Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p
interstitial deletion including
PRICKLE2 in identical twins with
autistic features. 第 57 回日本小児神
経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A,
Abe S, Takasu M, Kobayashi K,
Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A,
Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An
update of phenotype of infantile
epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第 57
回日本小児神経学会学術集会.
2015.5.28-30, 大阪.
19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患
iPS 細胞による小児神経疾患の病態
解析. JST-再生医療実現拠点ネット
ワークプログラム [疾患特異的 iPS
細胞を活用した難病研究]・
JST-CREST [iPS 細胞領域] 合同シン
ポジウム「科学者たちによる難病へ
の挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究
～」. 2015.2.23, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

Ⅲ. 本研究で作成した 診断基準

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症

○ 概要

1. 概要

乳児期より大頭を示し、運動発達の軽度遅れを示す。その後、頭部外傷や感染症による高熱などを契機に階段状に症状が悪化し、寝たきりになる場合もある。頭部 MRI 検査で大脳白質の T2W 高信号が特徴である。

2. 原因

MLC1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝を示すものと、HEPACAM 遺伝子の常染色体優性、あるいは劣性遺伝形式により発症する。両遺伝子に変異がなく、原因不明例も少なからず存在する。

3. 症状

乳児期からの大頭症、運動発達遅滞、階段状の退行現象、知的障害など。

4. 治療法

根本的な治療法はない。

5. 予後

進行の程度は予測できない。進行するとてんかん、痙性四肢麻痺、意識障害、球麻痺などを生じ、寝たきりになる場合がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

解明済み(遺伝子変異によるが、一部に変異が認められない例がある)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(症状は進行性であり、生涯続く)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS) を用いて判定する。

<診断基準(案)>

Definite、Probable を対象とする。

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症の診断基準

A 症状

1. 乳児期からの大頭症
2. 運動失調、あるいは痙性などの錘体路・錐体外路症状(緩徐に、あるいは感染症や頭部外傷などを契機に階段状に進行)
3. 知的退行(乳児期早期の発達は正常範囲内であり、初期には知的障害はない)
4. てんかん(症状の進行に伴いてんかん発作を生じることがある)

B 検査所見

1. MRI 画像所見: 大脳白質に瀰漫性・左右対称性の T2 高信号が認められ、主に前側頭部に皮質下嚢胞が認められる。その一方、皮質の所見は認められない

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

白質消失病、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど大脳白質障害を示す他の疾患

D 遺伝学的検査

1. MLC1 のホモ、あるいは複合ヘテロ変異
2. HEPACAM のホモ、あるいは複合ヘテロ変異ないしヘミ変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1の項目に加えもう1項目+Bの1の項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dの1あるいは2を満たすもの

Probable: Aのうち1の項目+Bの1の項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1の項目+Bの1の項目

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)を用いて2以上を対象とする。

白質消失病

○ 概要

1. 概要

頭部外傷や感染症による高熱などを契機に階段状に症状が悪化し、寝たきりになる場合もある。頭部MRI検査で大脳白質が脳室の信号強度と同等まで変化し、脳室拡大の所見を示す。

2. 原因

EIF2B 遺伝子の 1 から5までの亜型におけるホモ、あるいは複合ヘテロ変異による常染色体劣性遺伝を示す。遺伝子変異が不明な例も存在する。

3. 症状

階段状に進行する運動障害、小脳失調、てんかん、知的障害など。

4. 治療法

根本的な治療法はない。

5. 予後

進行するとてんかん、痙性四肢麻痺、球麻痺症状などを示し、次第に寝たきりとなることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

解明済み(遺伝子変異によるが、一部に変異が認められない例がある)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(症状は進行性であり、生涯続く)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)を用いて判定する。

<診断基準(案)>

Definite、Probable を対象とする。

白質消失病の診断基準

A 症状

1. 運動失調、あるいは痙性などの錘体路・錐体外路症状(緩徐に、あるいは感染症や頭部外傷などを契機に階段状に進行、時に昏睡を生じる)
2. 知的退行(乳児期早期の発達は正常範囲内であり、初期には知的障害はない)
3. てんかん(症状の進行に伴いてんかん発作を生じることがある)

B 検査所見

1. MRI 画像所見:大脳深部白質に瀰漫性・左右対称性の T2 高信号が認められる。進行とともに脳室と同じ信号強度を示すようになり、進行に伴い大脳は全体的に萎縮を示す。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど大脳白質障害を示す他の疾患

D 遺伝学的検査

1. 遺伝子診断による(EIF2B1-5 のいずれかのホモ、あるいは複合ヘテロ変異)

<診断のカテゴリー>

Definite:Aのうち1項目以上+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable:Aのうち1項目以上+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible:Bを認めたもの

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)を用いて2以上を対象とする。

乳酸上昇を伴い脳幹・脊髄を含む白質脳症

○ 概要

1. 概要

乳幼児期から精神運動発達遅滞・小脳失調を示し、その後痙性麻痺・末梢神経障害を来す。

2. 原因

DARS2 遺伝子のホモ、あるいは複合ヘテロ変異による常染色体劣性遺伝を示す。遺伝子変異が不明な例も存在する。

3. 症状

進行する運動障害、小脳失調、末梢神経障害、知的障害など。

4. 治療法

根本的な治療法はない。

5. 予後

緩徐に進行する場合と、急速に病態が悪化する場合があります、予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

解明済み(遺伝子変異によるが、一部に変異が認められない例がある)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(症状は進行性であり、生涯続く)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

7. modified Rankin Scale (mRS)を用いて判定する。

<診断基準(案)>

Definite、Probable を対象とする。

乳酸上昇を伴い脳幹・脊髄を含む白質脳症の診断基準

A 症状

1. 錐体路徴候;初期には筋緊張が低下し、進行とともに筋緊張亢進
2. 錐体外路障害;運動失調、小脳症状などが進行
3. てんかん発作
4. 認知機能の低下

B 検査所見

1. 画像検査所見;脳幹、脊髄、大脳白質の T2 高信号が認められる。
2. 髄液中の乳酸値の上昇
3. 生理学的所見;末梢神経伝導速度の遅れ

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失病、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど大脳白質障害を示す他の疾患

D 遺伝学的検査

1. *DARS2* 遺伝子のホモ、あるいは複合ヘテロ変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bの1の項目を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bの1の項目を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bの1の項目を認める

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)を用いて2以上を対象とする。

卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症

○ 概要

1. 概要

進行性の中枢神経障害を示し、徐々に痙性麻痺・末梢神経障害を来す。乳幼児期の発達の遅れで生じることもあれば成人期以降に行動障害などで発症することもある。

2. 原因

A ARS2 遺伝子のホモ、あるいは複合ヘテロ変異による常染色体劣性遺伝を示す。遺伝子変異が不明な例も存在する。

3. 症状

進行する運動障害、小脳失調、末梢神経障害、知的障害など。

4. 治療法

根本的な治療法はない。

5. 予後

緩徐に進行する場合と、急速に病態が悪化する場合があり、予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

解明済み(遺伝子変異によるが、一部に変異が認められない例がある)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(症状は進行性であり、生涯続く)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

7. modified Rankin Scale (mRS)を用いて判定する。

<診断基準(案)>

Definite、Probable を対象とする。

卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症の診断基準

A 症状

1. 乳幼児期からの発達の遅れ
2. 学童期からの学習障害、巧緻機能障害
3. 青年期以降からの抑うつ、行動障害、認知機能低下
4. 運動失調、あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状の進行
5. 女性の場合、卵巣機能障害による二次性月経不全

B 検査所見

1. 画像検査所見;大脳白質の斑状 T2 高信号

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失病、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど大脳白質障害を示す他の疾患

D 遺伝学的検査

1. AARS2 遺伝子のホモ、あるいは複合ヘテロ変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち5以外の1項目以上+Bの項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち5以外の1項目以上+Bの項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち5以外の1項目以上+Bの項目を満たしたもの

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)を用いて2以上を対象とする。