

201510019B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発

(H26-難治等(難)-一般-023)

平成 26 年度～27 年度 総合研究報告書

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

平成 28 (2016)年 3 月

目 次

I. 総合研究報告 進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発 山本俊至 3
II. 本研究で作成した診断基準 21
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 31
IV. 研究成果の刊行物・別刷 47

I . 総合研究報告

進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発

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

研究要旨

研究目的:

本研究においては、希少難病である進行性大脳白質障害についての本邦における実態把握を行い、疾患概念の確立を行うとともに、正確かつ効率的な鑑別診断法を開発し、より効率的に診断して医療レベルを向上させることが目的である。

研究方法:

本症患者においては、感染症による高熱や頭部外傷を契機に、突然運動機能障害やてんかんなどを生じ、階段状に症状が進行して数カ月のうちに寝たきりの状態となってしまうこともある。小児期に発症する場合もあれば、壮年期までまったく普通に日常生活を送ることができる場合もある。疾患背景としてミトコンドリア異常などの代謝異常によるものも含まれるが、臨床症状や画像パターンだけで鑑別が困難な疾患が複数含まれる。このように希少である上に多様性があり、根本的な原因に辿り着くことが困難な例も多く、実際さまざまな解析を行っても既知の診断に合致せず、原因不明のままである例も少なくない。

そこで本研究では、日本小児神経学会に協力を依頼して本邦における実態を把握するための全国調査を行い、各疾患患者の臨床情報と画像データを収集し、疾患概要と診断基準を策定する。既知の疾患概念に合致しない患者については新たな疾患概念を確立し、その原因遺伝子の探索も行う。策定した疾患概要と診断基準は研究班のホームページでも広く公開するとともに学会においても提言する。このような活動により、厚生労働行政の向上に資することを目指す。

結果と考察:

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、全577施設を対象に一次調査を行った。その結果、324施設より回答があった(56%)。この結果を集計したところ、8例の「白質消失病」症例と7例の「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」例を確認した。これらの症例の二次調査により、より詳細な臨床情報を収集して論文としてまとめるとともに、疾患概要・診断基準としてまとめた。一方、全国一次調査では25例の未診断例が存在することが明らかになったが、これら未診断例のうち、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うことができた。その結果、3例について、既知の疾患に合致する結果が得られ、2例は論文として報告した。残り1例は「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」であり、この症例の詳細な情報に基づいて診断基準を作成し報告した。

結論:

本研究班の全国実態調査によって把握できた症例の二次調査を通じて詳細な情報を収集し、疾患概要・診断基準をまとめた。一次調査で未診断であることが明らかになった症例のゲノム解析により、新たな疾患概念を確立することができた。

研究組織**研究代表者:**

東京女子医科大学統合医科学研究所

山本俊至

研究分担者:

京都府立医科大学小児科

森本昌史

岐阜大学医学部小児科

折居建治

横浜市立大学医学部神経内科学

土井 宏

筑波大学医学医療系小児科・小児神経学

田中竜太

京都大学医学部神経内科

山下博史

A. 研究目的

近年の頭部画像診断法の進歩により、進行性の脳白質障害を的確に見出すことが可能となった。そしてその多くは、画像所見のパターンにより鑑別診断を行うことができるようになった。進行性に脳白質に障害を生じる疾患には、副腎白質ジストロフィーやミトコンドリア異常による疾患など、代謝異常によるものも含まれるため、画像所見のパターンからの的確な代謝スクリーニング検査を選択して実施し、最終的な診断を得ることができるものもある一方、白質消失病 (leukoencephalopathy with vanishing white matter; VWM) のように、遺伝子診断以外に最終的な結論が得られない疾患も含まれる。研究代表者らは長年にわたり進行性の脳白質障害の遺伝学的診断を行ってきたが (Shimada S, et al. Am J Med Genet A 158A: 1771-1777, 2012.)、鑑別に挙がる疾患の遺伝子解析を行っても診断がつかない症例に多く遭遇してきた。

そこで本研究においては、進行性に脳

白質障害を来す疾患に関して、効率良く鑑別診断を進めるためのアルゴリズムを確立させるとともに、白質消失病のように発症年齢が小児期から成人期にまで及び、未だに疾患概念が確立していない疾患に関して疾患概念を確立させ、さらに本邦における患者の実態把握を行い、より良い治療方針を提言して医療水準の向上に資することを目的とする。本研究においては、小児から成人に至るまでの患者を対象とするため、小児神経学会と神経学会に協力を依頼するとともに、研究班の分担研究者は、両学会と関連が深い研究者により構成した。

疾患概要と診断基準を策定するため、初年度の平成26年度に全国規模の患者実態把握調査 (一次調査) を行った。対象患者については平成27年度にかけて二次調査を行い、患者の詳細な臨床情報を収集するとともに画像情報も収集した。集積した患者情報を基に疾患概要と診断基準を策定した。

研究班の活動状況を公開するためホームページを立ち上げて情報提供を開始した。策定した疾患概要・診断基準はホームページで公表し、パブリック・コメントを募集している。疾患概要・診断基準は、最終的には日本小児神経学会と日本神経学会に提言する。

本研究においては、研究代表者らのこれまでの独自の研究がベースになっており、これをさらに全国規模に発展させようというところに特徴がある。本研究が対象とする進行性脳白質障害は希少難病であり、患者数などの実態すら把握されてこなかった。これは小児期から成人期に至るまで幅広い年齢で発症するという特徴にもよる。これまでの研究によっても診断がつかない症例に関しては、次世代シーケンサーによる遺伝子解析の拠点研究施設と協力して診断を

進め、これまでに明らかになっていない新たな疾患概念の確立を目指す。

B. 研究方法

(1) 実態調査と診断基準策定

平成26年度において日本小児神経学会の協力を得て全国一次調査を行い、本邦における患者の実態調査を行った。一次調査は本症患者の有無の把握を目的として行った。平成27年度は、当該患者の臨床症状をさらに詳細に把握するため、患者のいる施設ないし主治医に対して二次調査を行った。患者特に既に診断が確定している症例の詳細な臨床症状・臨床経過・画像診断データ・長期予後などの情報を集約して後方視的に考察し、より早期に診断するための臨床的な特徴、また、年齢とともに変化する可能性のある特徴を抽出した。これらの情報に基づき、分担研究者が協力して疾患概要・診断基準を取りまとめた。

(2) 患者の自然歴の収集

二次調査で可能な限り詳細な患者情報を収集し、疾患の自然歴の理解に努める。これらの情報を基に疾患概要・診断基準を策定した。

(3) 画像データの集約

二次調査で集約した画像所見に関しては、診断の根拠となる最も重要な知見であるため可能な限り収集した。

(4) 診断支援

研究代表者はこれまでも多くの進行性大脳白質障害患者の遺伝子診断に係わっており、日本において過去に報告された大

部分の症例の診断は本研究者らによるものである。そこで、日本における本疾患患者の診断を集約的にできるシステムを整備し、より効率的な診断体制を整える。診断が得られた患者の情報から、後方視的に考察して診断アルゴリズムを構築して公開する。また、上記の全国調査で回答のあった施設と協力して、診断未確定症例の診断を支援し、診断率の向上を図る。

(5) 新規遺伝子の同定

既知の遺伝子に変異が認められない症例に関しては、次世代シーケンサーによる遺伝子解析の拠点研究施設と協力して診断を進め、これまでに明らかになっていない新たな疾患概念の確立を目指す。

(6) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく研究を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。ゲノム解析においては書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施した。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

C. 研究結果

(1) 実態調査と診断基準策定

初年度の平成26年度中に計画通り、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、あるいは重症心身障害児施設、全 577 施設を対象に一次調査を行った。その結果、324 施設より回答があった(56%)。この結果を集計したところ、①皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts; MLC)は 7 例、②白質消失病(Childhood ataxia with central hypomyelination/vanishing white matter; CACH/VWM)は 8 例、③乳酸上昇を伴い、脳幹・脊髄を含む白質障害(Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation; LBSL)は 0 例を把握することができた。

表 1 ; 全国 1 次調査の集計結果

Disease	
Vanishing white matter (VWM)	8
Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)	7
Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL)	
Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD)	7
Adrenoleukodystrophy (ALD)	5
Alexander disease	4
Metachromatic leukodystrophy (M)	3
TUBB4A-related	2
Canavan disease	1
Krabbe disease	1
Neuronal ceroid lipofuscinosis (N)	1
HEPACAM related	1
Giant axonal neuropathy	1
Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (HABC)	1
Unknown	19

平成27年度は、初年度に行われた一次調査で把握できた症例を対象に二次調査を行った。可能な限り詳細は臨床情報と画像データを収集し、疾患概要・診断基準の策定のための基礎資料とした。

(2) 患者の自然歴の収集

診断が確定した症例に関しては、可能な限り詳細な臨床情報を収集し、疾患概要と診断基準策定に供した。

(3) 画像データの集約

画像データに関しては、診断のきっかけになる重要なデータであるため、診断確定・未確定に限らず可能な限り収集した。診断確定症例の所見は疾患概要・診断基準の策定に供した。

(4) 診断支援

平成26年度に行った全国一次調査で明らかになった25例の未診断例に関して、二次調査を行って鑑別診断の支援を行った。患者から同意が得られた症例に関しては、ゲノム解析拠点と協力して遺伝子診断を行った。

(5) 新規遺伝子の同定

これまでに診断が得られていなかった症例のうち9例において、患者から同意が得られたため、ゲノム解析拠点での遺伝子解析が行われた。その結果、「L-2-水酸化グルタール酸血症」と「非ケトン性高グリシン血症」および「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」であることが明らかになった。「L-2-水酸化グルタール酸血症」と「非ケトン性高グリシン血症」については本邦における症例報告が稀であったため、論文報告した。「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」は近年海外で報告された新しい白質ジストロフィーであり、この症例の詳細な情報に基づいて疾患概要と診断基準を作成し報告した。

D. 考察

平成26年度に行った進行性大脳白質障害患者について全国調査を行い、本邦における患者数把握を行った。その結果、「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」の7例、「白質消失病」の8例を確認した。これらの患者の詳細な臨床情報・画像データを収集し、疾患概要・診断基準を策定した(別紙参照)。また、内容を広く公開するため、英語論文にまとめ国際医学雑誌で公表し

た(Shimada S, et al. MLC1 mutations in Japanese patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Hum Genome Variation 1: 14019, 2014./ Shimada S, et al. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. Brain Dev 37: 960-6, 2015.)。

平成26年度に行われた一次調査では、25例の未診断例の存在が明らかになったが、患者の詳細な臨床経過や画像所見だけでは診断が得られなかったため、このうち解析の同意が得られた9例について、ゲノム解析拠点におけるゲノム解析が行われた。その結果、3例について「L-2-水酸化グルタール酸血症」と「非ケトン性高グリシン血症」および「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」であることが明らかになった。「L-2-水酸化グルタール酸血症」と「非ケトン性高グリシン血症」に関しては、以前から知られている疾患であったが、いずれも稀な疾患であるため、国際医学雑誌に症例報告をすることにより、情報公開した(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.)。

もう1例新たに明らかになった「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」は近年海外で報告された新しい白質ジストロフィーである。本研究においては、さらにもう1例、「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィ

一」が強く疑われる症例の存在が明らかになったが、ゲノム解析の同意が得られなかった。複数例の同一疾患の存在は、この疾患が比較的多く存在する可能性を示唆するものと考えられた。そのため、今回明らかになった症例の詳細な情報に基づいて疾患概要と診断基準を作成し報告した。現在症例報告を投稿中である。

なお、ゲノム解析拠点において解析を行った9例中6例は未だに診断が得られていない。このことは、進行性白質障害には多様性があり、未だに未分類なものが存在するということを示唆するものである。今後未診断例についてさらに患者を集積し、新たな疾患概念を確立させる必要があると考える。

E. 結論

進行性大脳白質障害患者について全国調査を行い、本邦における患者数把握を行った。この結果を元に疾患概要・診断基準を策定した。さらに、これまで知られていなかった新たな進行性大脳白質障害を明らかにし、疾患概要・診断基準を策定した。

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 *STXBPI* 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, Kinoshita 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 *BRC A2* 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.
 45. Irahara K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Nakata Y, Sato N, Baba K, Yamamoto T, Chan WM, Andrews C, Engle EC, Sasaki M. Pontine malformation, undecussated pyramidal tracts, and regional polymicrogyria: a new syndrome. *Pediatr Neurol* 50: 384-8, 2014.
 46. Shimada S, Maegaki Y, Osawa M, Yamamoto T. Mild developmental delay and obesity in two patients with mosaic 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 164A: 415-420, 2014.
 47. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Okamoto N. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including *PAX6*, *WT1*, and *PRRG4*. *Am J Med Genet A* 164A: 634-638, 2014.
 48. Sangu N, Shimojima K, Shimada S, Ando T, Yamamoto T. Growth patterns of patients with 1p36 deletion syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* 54: 82-86, 2014.
 49. Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H, Inoue K. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *J*

- Neurol 261: 752-758, 2014.
50. Yamamoto T, Mencarelli MA, Di Marco C, Mafalda M, Vascotto M, Balestri P, Gérard M, Mathieu-Dramard M, Andrieux J, Breuning M, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Umezu R, Kawame H, Matsuo M, Saito K, Renieri A, Mari F. Overlapping microdeletions involving 15q22.2 narrow the critical region for intellectual disability to *NARG2* and *RORA*. *Eur J Med Genet* 57: 163-168, 2014.
 51. Yamamoto T, Wilsdon A, Joss S, Isidor B, Erlandsson A, Suri M, Sangu N, Shimada S, Shimojima K, Le Caignec C, Samuelsson L, Stefanova M. An emerging phenotype of Xq22 microdeletions in females with severe intellectual disability, hypotonia, and behavioral abnormalities. *J Hum Genet* 59: 300-306, 2014.
 52. Shimojima K, Shimada S, Tamasaki A, Akaboshi S, Komoike Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T. Novel compound heterozygous mutations of *POLR3A* revealed by whole-exome sequencing in a patient with hypomyelination. *Brain Dev* 36: 315-321, 2014.
 53. Shimojima K, Narita A, Maegaki Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing identifies a de novo *TUBA1A* mutation in a patient with sporadic malformations of cortical development: a case report. *BMC Res Notes* 7: 465, 2014.
 54. Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K. *SLC16A2* mutations in two Japanese patients with Allan–Herndon–Dudley syndrome. *Hum Genome Variation* 1: 14010, 2014.
 55. Shimada S, Shimojima K, Masuda T, Nakayama Y, Kohji T, Tsukamoto H, Matsubasa T, Oka A, Yamamoto T. *MLC1* mutations in Japanese patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Genome Variation* 1: 14019, 2014.
 56. Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Child Neurol* 29: 818-22, 2014.
 57. Kobayashi S, Onuma A, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Shimojima K, Yamamoto T, Haginoya K. Clinical course and images of four familial cases of Allan-Herndon-Dudley syndrome with a novel monocarboxylate transporter 8 gene mutation. *Pediatr. Neurol* 51: 414-6, 2014.
 58. Ogura K, Takeshita K, Arakawa C, Shimojima K, Yamamoto T. Neuropsychological profiles of patients with 2q37.3 deletion associated with developmental dyspraxia. *Am J Med Genet B* 165B: 684-90, 2014.
 59. Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S,

- Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Okamoto N. Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28. *Hum Genome Variation* 1: 14001, 2014.
60. Shimada S, Hirano Y, Ito S, Oguni H, Nagata S, Shimojima K, Yamamoto T. A novel *KCNT1* mutation in a Japanese patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Hum Genome Variation* 1: 14027, 2014.
61. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. *Pediatr Neurol* 51: 730-3, 2014.
62. Okoshi Y, Hayashi M, Kanda S, Yamamoto T. An autopsy case of microencephaly, bizarre putaminal lesion, and cerebellar atrophy with heart and liver diseases. *Brain Dev* 36: 707-10, 2014.
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.
13. 山本俊至, 下島圭子. iPS 細胞(幹細胞)を用いる医療の近未来. 遺伝子医学 MOOK 別冊「今さら聞けない『遺伝医学』」. pp173-181, メディカルドゥ, 大阪, 2014.

14. 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-. 産婦人科の実際. 63; 1185-90, 2014.
3. 学会発表
 1. 下島圭子, 岡本伸彦, 玉崎章子, 山本俊至. 19番染色体p13.2の微細欠失を示す3女児例. 第37回日本小児遺伝学会学術集会, 2014.4.10, 名古屋.
 2. 山本俊至. 希少疾患研究においては症例報告の積み重ねが重要である. 研究活性化シンポジウム, 第117回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11~13, 名古屋.
 3. 山本俊至. 微細なゲノムコピー数異常が中枢神経の発達に及ぼす影響. 知的障害シンポジウム, 第117回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11~13, 名古屋.
 4. 山本俊至. [シンポジウム]ゲノムコピー数異常が自閉症スペクトラム障害の原因となる. 第56回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 5. 山本俊至. [教育講演]小児神経科医が知っておくべき遺伝学的検査の現状と倫理社会的諸問題. 第56回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 6. 島田姿野, 久保田雅也, 下島圭子, 山本俊至, 永田 智. *HEPACAM*を含む11q23.3-24.2の微細欠失により発症した Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst (MLC). 第56回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 7. 山崎佐和子, 池野観寿, 遠山潤, 下島圭子, 山本俊至. 16q12.2-21 微細欠失により精神運動発達遅滞・焦点性てんかん・特徴的所見を示した1男児例. 第56回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 8. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至. 乳児良性部分てんかんの遺伝子診断の有用性と課題. 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26~29, 東大阪.
 9. 下島圭子, 三宮範子, 島田姿野, 影山優子, 沼部博直, 山本俊至. 非医療系学部学生への遺伝学教育とボランティア体験の重要性~出張講義の感想から見えてきたこと~. 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26~29, 東大阪.
 10. 下島圭子, 奥村彰久, 池野充, 才津浩智, 松本直通, 山本俊至. エクソーム解析により *TUBB4A* に点突然変異を認めた Pelizaeus-Merzbacher 病類似の先天性白質脳症. 第54回日本先天異常学会学術集会, 2014.7.26~27, 相模原.
 11. 三宮範子, 下島圭子, 酒井規夫, 岡本伸彦, 安藤智博, 山本俊至. 精神運動発達遅滞、難聴、耳介変形など CHARGE 症候群類似の症状を示した 10q26 微細欠失の1例. 第54回日本先天異常学会学術集会, 2014.7.26~27, 相模原.
 12. 山本俊至. [シンポジウム7;てんかん症候群原因遺伝子の探求—臨床へのメッセージ:あなたの症例が新たな発見につながる時—]どのようなてんかん症例でアレイCGHを進めるべきか? 第

- 48 回日本てんかん学会学術集会
2014.10.1～3, 東京.
13. 山本俊至, 下島圭子. [シンポジウム疾患 iPS 細胞]小児難病研究における疾患 iPS 細胞利用. 第 87 回日本生化学会大会, 2014.10.15～18, 京都.
 14. 山本俊至. [シンポジウム 2: 次世代医療と先天代謝異常]マイクロアレイ染色体検査による先天代謝異常の診断. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会/第 12 回アジア先天代謝異常症シンポジウム, 2014.11.13～15, 仙台.
 15. 下島圭子, 奈良井哲, 山本俊至. 7p22.1 微細欠失を認め低身長を呈する男児; *ACTB* ハプロ不全との関わり. 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, 2014.11.19～22, 東京.
 16. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至. *PRRT2* 変異による乳児良性部分てんかん患者の遺伝学的特徴. 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, 2014.11.19～22, 東京.
 17. 島田姿野, 山本俊至, 平野嘉子, 小国弘量, 永田智. 新規 *KCNT1* 変異を確認した Epilepsy of infancy with migrating focal seizures の 1 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, 2014.11.19～22, 東京.
 18. 山本俊至, 下島圭子, 荒川千賀子. *PLPI* を含む Xq22 の微細欠失は女兒における重度精神運動発達遅滞と行動異常の原因となる. 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, 2014.11.19～22, 東京.
 19. 山本俊至. [シンポジウム; 乳幼児てんかん性脳症の遺伝子診断]マイクロアレイ染色体検査による乳幼児てんかん性脳症のゲノム診断. 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, 2014.11.19～22, 東京.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015.9.25-26, Tokyo.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.

37. 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.
38. 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.

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

II. 本研究で作成した 診断基準