

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究年次報告書

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 林 雅晴 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野  
分野長

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ構築に貢献するため、東京医科歯科大学大学小児科の協力を得て希少てんかん症候群患者の登録を開始した。また、関連学会と連携し「ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病および関連遺伝疾患」を三次指定難病候補として、厚生労働省に申請した。さらに分担テーマに関する総説を発表するとともに、第5回都医学研シンポジウム「てんかん研究の最前線 原因遺伝子から最新治療まで」を主宰した。

A. 研究目的

希少難治性てんかんのレジストリ構築に貢献するため、東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野（東京医歯大小児科）で希少てんかん症候群患者登録を進める。同時に希少難治性てんかんの原因疾患に関して、さらなる指定難病認定を目指す。

B. 研究方法

（1）希少てんかん症候群患者の登録に関して、東京医歯大小児科の森山剣光先生と馬場信平先生に研究協力者として参画してもらい、登録作業を進めた。

（2）日本小児科学会と日本小児神経学会の小慢委員会、成育医療研究センター、厚生労働省と連携しながら、希少難治性てんかんの原因疾患の指定難病・新小慢への認定に関与した。

（3）研究班内での分担テーマの結節性硬化症と進行性ミオクロノスに関する総説を執筆した。

（4）神経セロイドリポフスチン症 late

infantile form (CLN2) の国際共同治験にアドバイザーとして関与した。

（倫理面への配慮）

希少てんかん症候群の患者登録に関して、研究協力者が所属する東京医歯大倫理審査委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

（1）2014年12月倫理審査委員会からの承認を受け、東京医歯大小児科において2015年1月から患者登録が開始された。2015年末までの登録者は31名。てんかん症候群別では、West症候群3名、Dravet症候群2名、Lennox-Gastaut症候群2名、Angelman症候群5名、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん1名、PCDH19関連てんかん2名。原因疾患別では、神経皮膚症候群2名、皮質発達異常による奇形5名、ミトコンドリア病1名。

（2-1）京都大学神経内科の先生方による「ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病および関連遺伝疾患」の三次指定難病候補としての

厚生労働省申請をサポートした。

(2-2) 2015年5月第57回日本小児神経学会(大阪)において、医療関係者・患者への難病・小慢新制度の周知を目指したワークショップを開催した。

(3-1) 進行性ミオクロオヌステんかん、結節性硬化症に関する総説を論文発表した(下記G. 研究発表1. 論文発表の③⑤)。

(3-2) 国内の第一線の研究者を迎えて、難治てんかん研究がどこまで進んでいるか明らかにするとともに、今後の研究の進展も展望するため、平成27年11月12日一橋講堂で第5回都医学研シンポジウム「てんかん研究の最前線 原因遺伝子から最新治療まで」を主宰し、「小児の難治てんかんー臨床と研究」を講演した(下記G. 研究発表2. 学会発表)。

(4) Biomarin社によるCLN2の欠損遺伝子産物であるtripeptidylpeptidase 1(TPP1)(cerliponase alpha)の脳室内投与の国際共同治験において、アドバイザーとして調査活動に協力した。

#### D. 考察

東京医歯大小児科での希少難治てんかんレジストリを開始することができた。今後も、原因疾患の指定難病・小慢におけるさらなる認定を目指した活動を進める。さらにCLN2でのcerliponase alpha治験のごとく、希少難治てんかんに対する国際共同治験への関与を強めたい。

#### E. 結論

東京医歯大小児科で希少てんかん症候群患者31名を登録した。「ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病および関連遺伝疾患」を三次指定難病候補として厚生労働省に申請した。分担テーマの疾患に関する総説を発表する

とともに、第5回都医学研シンポジウム「てんかん研究の最前線 原因遺伝子から最新治療まで」を主宰した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

① Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015 Jul;86(7):820-2.

② Palmela P, Pereira P, Hayashi M, Brites D, Brito A. Histological findings in the kernicterus-associated vulnerable brain regions are linked to neurodegeneration, alterations in astrocyte and pericyte distribution, and vascular modifications. Int J Pathol Clin Res 1:003. 2015;1(1):11 pages, published in April 29, 2015

③ 林雅晴. 進行性ミオクロオヌステんかん. 小児内科 2015; 47(9): 1644-1648, 9月

④ 林雅晴. 神経線維腫症. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編集. 臨床てんかん学. 医学書院, 2015, pp449-450. 11月

⑤ 林雅晴. 結節性硬化症. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編集. 臨床てんかん学. 医学書院, 2015, pp448-449. 11月

##### 2. 学会発表

① 林雅晴. 小児の難治てんかんー臨床と研究. 第5回都医学研シンポジウム「てんかん研究の最前線 原因遺伝子から最新治療まで」, 2015.11.12, 東京.

② 林雅晴, 長澤哲郎, 久保田雅也. 微細な神経病理所見のみ呈した West 症候群で発

症した難治てんかん剖検例. 第 49 回日本てんかん学会. 2015, 10.31, 長崎

- ③ Hayashi M. Expression of PRRT2 protein in the developing human brains. The 13th Asia Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei (2015, 5.14-15) Taiwan

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

無し

##### 2. 実用新案登録

無し

##### 3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究年度報告書

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究  
～レット症候群

分担研究者	松石豊次郎	聖マリア病院 小児総合研究センター長・レット症候群 研究センター長
研究協力者	弓削康太郎	久留米大学医学部 小児科学講座・助手
	七種朋子	久留米大学医学部 小児科学講座・助手
	原 宗嗣	久留米大学医学部 小児科学講座・助手
	平田留美子	久留米大学医学部 小児科学講座・助手
	永光信一郎	久留米大学医学部 小児科学講座・准教授
	山下裕史朗	久留米大学医学部 小児科学講座・主任教授

研究要旨：レット症候群は、本邦での有病率調査で、20歳までの女兒10,000人あたり、0.9人でほぼ欧米の有病率と同じであり、20歳まででは1020人の女兒・女性の患者さんが把握された。レット症候群では、てんかんの発症が高く、海外の報告では67%から81%であり、約30%が抗けいれん薬抵抗性の難治性てんかんと考えられている。また、MECP2遺伝子変異のある典型例の患者ではT158M、R106C変異を持つ患者で、てんかん発症の頻度が高く、R255X、R306Cでは、てんかんの頻度が低く genotype-phenotype 相関がある事が報告されている。しかし、わが国の実態は不明で、将来の臨床研究のためのデータベース作成、レジストリ構築の早急な開発が望まれる。われわれは、レット症候群の難治性疾患への登録の為、レット症候群の概念、病因を紹介し、本症のレジストリ登録を進めてきたので報告する。

A. 研究目的

稀少難治性てんかんの一つであるレット研究の概念、病因、てんかんの発作型、諸外国でおこなわれているてんかんの薬物治療の現状を紹介し、日本独自のレジストリ作成の基盤を構築する。

B. 研究方法

概念：1966年ウィーンの小児神経科医の Andreas Rett 博士により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であるが、それらの

症状が軽微なため異常に気付かないことが多い。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。ほとんど女性に発症する。MECP2の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない

原因：本症の原因遺伝子としてXq28に連鎖する Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (MECP2)が発見され、臨床的典型例において、レット症候群の85-90%にMECP2遺伝子の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例では CDKL5、

FOXP1 遺伝子の変異がみつまっている。

症状：本症の発症は、典型例では乳児期早期より、筋緊張、姿勢運動の異常があり、ジストニア、側彎、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することが特徴である。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特徴的な手の常同運動が出現する。乳幼児期は自閉症との類似性があり、知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈する。また、頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には後天的な小頭を呈することが多い。てんかん発作の頻度は高く、海外の報告では 67%から 81%で、約 30%が抗けいれん薬抵抗性の難治性てんかんと考えられている。特異な過呼吸-無呼吸の頻度も高い。また、突然死の発生が一般女性と比べて高い事も知られている。

診断と鑑別診断：

現在まで、世界で統一した診断基準は確立されていない。近年、Nuel JF,等は 819 例の検討で、下記基準を提唱している。

診断は主要症状、除外診断で確定し、補助診断項目は参考にされる。

典型例女児の診断基準、以下の全てを満たす事が重要。

1. 部分的、または完全な手の機能の喪失
2. 部分的、または完全な話し言葉の喪失
3. 歩行の異常または歩行不能
4. 特有な手の常同行動を認める。

除外基準；頭部外傷、代謝性疾患、重症感染症、周産期異常や生後 6 か月以内の著明な発達異常

補助項目：覚醒時の呼吸異常、覚醒時の歯ぎしり、睡眠リズム障害、筋緊張異常、末梢血管運動反射異常、側彎・前弯、成長障害、小さく冷たい手足、不適切な笑い・叫び、痛覚への反応の鈍麻、目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさなどが挙げられている。

一時退行後の精神運動機能の回復、安定は RTT と矛盾しない。

発症年齢：典型例の RTT では、一見正常に見える時期を過ぎた 8 か月～1 歳前からの発症に気づく事が多い。2010 年に行われた本邦の全国調査では、乳児期からの筋緊張低下、生後 10 か月～1 歳 6 か月頃迄に、四つ這いの遅れ、独歩の遅れ等のロコモーションの異常に気付いている事が多かった。また 1～4 歳の合目的な手の運動機能の喪失が強調されている。非典型例とされている、早期からけいれんがあり最初から発達が遅れている群の CDKL5,FOXP1 遺伝子異常群では発症が早く、発語があり歩行できる軽症の Preserved speech variant (PSV) では発症は遅い。

鑑別診断（除外診断）：折れ線型自閉症、Angelman 症候群、Pitt-Hopkins 症候群、FMR1 関連脆弱 X 症候群、乳幼児セロイドリポフスチン症、脳性麻痺、周産期脳傷害で常同運動のあるもの、その他。

結果：レット症候群のデータベース調査を久留米大学病院だけでなく関連病院にも拡大した。データベースを 40 例程集積し、全国では 100 例程度集積することができた。そのうち希少てんかん症候群患者登録システム (RES-R) にレット症候群 25 名を登録した。4～35 歳、全例女性、全例 MECP2 遺伝子異常を認めた。その他に West 症候群 2 名(2～10 歳、男性)、Lennox Gastau 症候群 3 名(8～13 歳、男性 2 名・女性 1 名)、グルコーストランスポーター 1 (GLUT-1)欠損症 1 名(1 歳男性)を登録した。考察：データベースを集積することで患者数、病態や併存障害、治療、重症度などを把握することが可能となる。集積されたレット症候群のデータベースの統計・解析を行い、今後は MECP2 遺伝子変異によるてんかんの特徴を把握し、genotype-phenotype 相関を明らかにする。さらに登録症例の追跡調査を行って、障

害の程度、社会生活状況の推移を把握し、適切な医療支援・福祉対策、新規治療法開発に役立てることを目標とする。

治療法：

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みられてきているが、有効なものはない。小児神経、側彎の予防の整形外科、歯科的介入、理学療法、作業療法、栄養面の介入などの包括的ケアが必要である。

予後：精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎、不整脈による突然死などによる。

倫理面への配慮等

本研究では、静岡てんかんセンターと連携し、久留米大学の倫理委員会で審査後、実施の承認を既に受けている。

研究業績

論文

1. Hara M, Ohba C, Yamashita Y, Saitsu H, Matsumoto N, Matsuishi T: De novo SHANK3 mutation causes Rett syndrome-like phenotype in a female patient. *Am J Med Genet A*. 2015 Jul;167(7):1593-6. doi: 10.1002/ajmg.a.36775. Epub 2015 Apr 30.
2. Hara M, Takahashi T, Mitsumasu C, Igata S, Takano M, Minami T, Yasukawa H, Okayama S, Nakamura K, Okabe Y, Tanaka E, Takemura G, Kosai K, Yamashita Y, Matsuishi T. Disturbance of cardiac gene expression and cardiomyocyte structure predisposes *Mecp2*-null mice to arrhythmias. *Scientific Reports* 2015 | 5:11204 | DOI:10.1038/strep11024.
3. Tsuchiya Y, Minami Y, Umemura Y, Watanabe H, Ono D, Nakamura W, Takahashi T, Honma S, Kondoh G, Matsuishi T, Yagita K. Disruption of

*MeCP2* attenuates circadian rhythm in CRISPR/Cas9-based Rett syndrome model mouse. *Genes to Cells* 2015

DOI:10.1111/gtc. 12305.

4. Egami C, Yamashita Y, Tada Y, Anai C, Mukasa A, Yuge K, Nagamitsu S, Matsuishi T. Developmental trajectories for attention and working memory in healthy Japanese school-aged children. *Brain Dev* 2015;37:840-848.
5. Katayama K, Yamashita Y, Yatsuga S, Koga Y, Matsuishi T. ADHD-like behavior in a patient with hypothalamic hamartoma. *Brain Dev* 2015. doi:10.1016/j.braindev.2015.05.011
6. Nagamitsu S, Yamashita Y, Tanigawa H, Chiba H, Kaida H, Ishibashi M, Kakuma T, Croarkin PE, Matsuishi T. Upregulated GABA inhibitory function in ADHD children with child behavior checklist-dysregulation profile: 123I-iomazenil SPECT study. *Frontiers in Psychiatry* 2015;6:1-7, DOI: 10.3389/fpsy.2015.00084.

総説

- 1、松石豊次郎、弓削康太郎、七種朋子、山下裕史朗。Rett 症候群とてんかん。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31 神経症候群（第2版）－その他の神経疾患を含めて－ VI XIV てんかん症候群 その他の重要な病態。2014、頁 454－459.

著書

1. 松石豊次郎.小児脳神経外科学、12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識。小児神経内科領域、1. 知的障害、2015年、頁 959－960、改訂第2版、山崎麻美、坂本博昭編、金芳堂。

2. 松石豊次郎.自閉症スペクトラム症(障害)、小児脳神経外科学、1 2章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識。小児神経内科領域、2. 自閉症スペクトラム症(障害)、2015年、頁960-967、改訂第2版、山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂。
  3. 松石豊次郎.注意欠如/多動症(障害)、小児脳神経外科学、1 2章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識。小児神経内科領域、3. 注意力欠如/多動症(障害)、2015年、頁967-969、改訂第2版、山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂。
  4. 松石豊次郎.注意欠如/多動症(障害)、小児脳神経外科学、1 2章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識。小児神経内科領域、4. 発達性協調運動障害、2015年、頁969、改訂第2版、山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂。
  5. 松石豊次郎. ①レット症候群の概要 ②-1レット症候群の歴史 レット症候群 診療ガイドブック、2015年、頁9-13、青天目 信、伊藤雅之編、大阪大学出版会
  6. 松石豊次郎. ② よくある症状の解説と対処法. 16. 思春期・第二次性徴、内分泌 レット症候群 診療ガイドブック、2015年、頁189-193、青天目 信、伊藤雅之編、大阪大学出版会
- と今後の展望— 第483回日本小児科学会福岡地方会、特別講演、2015. 2.14(福岡)
4. 松石豊次郎. 神経疾患研究・治療の進歩. バイオマーカー、睡眠、モデル動物からのアプローチと今後の展望. 第9回福岡小児科医会セミナー. 2015. 2.20.
  5. 松石豊次郎. 発達障害をかかえる—バイオマーカー、睡眠からのアプローチ. 第7回筑後地区発達障害治療研究会. 2015.3.3(久留米)
  6. 松石豊次郎. 小児神経学からみた発達障害—自験例、研究を踏まえて— Lilly ADHD 全国学術講演会. 2015. 4.5(福岡)
  7. 松石豊次郎. 発達障害を考える—神経科学、睡眠の立場から— 八女筑後地区学校保健会. 2015. 6.3.
  8. 松石豊次郎. 発達障害の大切な知識—バイオマーカーと睡眠. 平成27年浮羽乳幼児保健会. 2015. 6.27.

#### 学会発表

1. 弓削康太郎、七種朋子、平田留美子、中村祐樹、岡村尚昌、原宗嗣、大矢崇志、永光信一郎、山下裕史朗、児島将康、伊藤雅之、松石豊次郎. グレリンはレット症候群の症状を改善するか?—レット症候群に対する新規治療開発の検討—. 第57回日本小児神経学会学術集会 2015.5.29(大阪)
2. 千葉比呂美、松岡美智子、永光信一郎、山下裕史朗、松石豊次郎、櫻井利恵子、角間辰之. 子どもの食行動異常評価尺度 Children's version of Eating Attitudes Test (ChEAT-26) ~日本語版作成と信頼性妥当性の検討~ 第485回日本小児科学会福岡地方会例会. 平成27年6月13日. 福岡市
3. 島さほ、寺澤藍子、下村豪、弓削康太郎、

#### 特別講演

1. 松石豊次郎.発達障害、子どものこころを科学する—脳科学、睡眠からのアプローチ. 第51回北九州地区小児科医会総会 2015.1.12(北九州)
2. 松石豊次郎. 発達障害児、子どものこころを科学する. 第192回筑豊小児科医会セミナー、特別講演. 2015. 1.30(飯塚)
3. 松石豊次郎. 小児神経疾患の謎に挑戦する—バイオマーカー、睡眠からのアプローチ

永光信一郎、山下裕史朗、松石豊次郎. 多臓器に症状を呈し、発達遅滞、てんかんのある4か月男児. 第79回日本小児神経学会九州地方会. 2015.8.2 (北九州)

4. Matsuishi T, Itoh M, Nabatame S, Tachimori H. Study of Rett syndrome epidemiology and database in Japan. 4<sup>th</sup> European Congress on Rett Syndrome. 2015.10.30-11.1 Roma, Italy

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得

発明の名称: グレリンを有効成分として含有するレット症候群(RTT)の予防・治療剤

出願人: 学校法人 久留米大学

発明者: 松石豊次郎、児島将康、弓削康太郎、原宗嗣、山下裕史朗

出願日: 平成27年10月14日

出願番号: 特許2015-202751

実用新案登録: 特記なし

その他: 特記なし

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

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

分担研究者 今井克美 国立病院機構 静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長

研究要旨

希少てんかん症候群、てんかんの稀少な原因疾患を有する患者の各種臨床データの登録を継続し、静岡てんかん・神経医療センターからは、横断的研究では12か月に654名の登録を行った。登録に当たって特に問題となることはなかった。来年度は症例登録を継続する。

A. 研究目的

研究目的は、希少てんかん症候群もしくは、てんかんの原因疾患が稀少とされる患者の臨床情報を集積することにより、希少てんかんの実態を把握し、診断基準の改良と新しい治療法の開発につなげることを目指すことである。各希少てんかん症候群ごとの二次調査による詳細な検討や、介入研究へと発展させることも念頭に置いている。そのためには該当症例を着実に登録していくことが必要であり、当院における登録状況を調査し、研究遂行上の問題点の有無を検討した。

B. 研究方法

21の希少てんかん症候群を含む24のてんかん症候群と、てんかんの原因となる23疾患について、患者から十分なインフォームドコンセントを書面で得て、様々な臨床情報を国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースにデータ入力した。

インフォームドコンセントを得るにあたっては、小児、知的障がい、記名不可能などの場合には保護者による代諾を得た。研究の内容については院内倫理委員会の承認を得た。

2014年11月1日から2015年11月30日までの間に当院から入力された各臨床データを集計した。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に基づく。研究対象者およびその代諾者に対して、研究の目的（希少難治性てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、治験の推進や治療法の開発にも有効であること）を説明し、登録内容や登録方法（匿名化しweb登録）、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書を用いて同意書を得た。

C. 研究結果

2014年11月1日から2015年11月30日までの間に当院から654名の希少てんかんが横断的研究として登録された。登録されたてんかん症候群とその原因疾患は表1のとおりである。

D. 考察と結論

横断的研究に関しては順調に登録が進んでおり、21 のてんかん症候群のうち未登録は3症候群となっている。登録にあたって特に問題は生じておらず研究継続が可能と考えられた。横断的研究と縦断的研究の登録は修了したが、各稀少てんかん症候群ごとの二次調査の対象を増やすための症例登録は今後も継続する。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1. 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
2. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Takahashi Y, Inoue Y, Higurashi N, Hirose S. Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy. *Epileptic Disord* 18: 26-33, 2016
3. 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* Mar 20;10(3):e0118946, 2015
4. 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
5. Fukuyama T, Takahashi Y, Kubota Y, Mogami Y, Imai K, Kondo Y, Sakuma H, Tominaga K, Oguni H, Nishimura S. Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-d-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome. *Epilepsy Res* 113: 34-43, 2015
6. Inoue K, Yamamoto Y, Suzuki E, Takahashi T, Umemura A, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Hirai K, Tsuji D, Itoh K. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol* [Epub ahead of print], 2016
7. Mori T, Imai K, Oboshi T, Fujiwara Y, Takeshita S, Saito H, Matsumoto N, Takahashi Y, Inoue Y. Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* [Epub ahead of print], 2016
8. Inoue K, Takahashi T, Yamamoto Y, Suzuki E, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Hirai K, Tsuji D, Itoh K. Influence of glutamine synthetase gene polymorphisms on the development of hyperammonemia during valproic acid-based therapy. *Seizure* Dec 33: 76-80, 2015

9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mishima N, Kagawa Y, Inoue Y. Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: expansion of new antiepileptic drugs reduces the risk of hyperammonemia. *Eur J Clin Pharmacol* 71: 1517-24, 2015
10. 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
11. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Ikeda H, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy. *Drug Metab Pharmacokinet* 30: 214-20, 2015
12. Yoshimura M, Zhang S, Ueda Y, Matsuda K, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y. An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography. *Epilepsy Res* 110: 139-45, 2015
13. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Inoue Y. Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy. *Epilepsy Res* 108: 1845-52, 2014
14. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Ikeda H, Ueda Y, Yamaguchi T, Nasu H, Ohtani H, Shigematsu H, Kagawa Y, Inoue Y. Individualized phenytoin therapy for Japanese pediatric patients with epilepsy based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes. *Ther Drug Monit* 37: 229-35, 2015
- F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

表 1 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センターから登録された横断的研究654名の概要

てんかん症候群別	てんかんの原因疾患別	N	細分類	N
早期ミオクローニー脳症	神経皮膚症候群	15	結節性硬化症	14
大田原症候群			その他	1
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	皮質形成異常	79	限局性皮質異形成	49
West症候群(点頭てんかん)			多少脳回・傍シルビウス裂・裂脳症	11
Dravet症候群(乳児重症ミオクローニーてんかん)			異所性灰白質	6
非進行性疾患のミオクローニー脳症			片側巨脳症	2
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん			その他	11
ミオクローニー欠神てんかん	糖代謝異常	2	Glut-1欠損症	2
Lennox-Gastaut症候群	アミノ酸代謝異常	1	フェニルケトン尿症	1
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	ライソゾーム病	2	ゴーシェ病	2
Landau-Kleffner症候群	変性疾患	8	ウンフェルルヒト・ルンドボルグ病	3
進行性ミオクローヌステんかん			BAFME	2
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん			歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症	1
Rasmussen症候群			その他	2
視床下部過誤腫による笑い発作	腫瘍	32	海綿状血管腫	8
片側痙攣片麻痺てんかん症候群			扁桃体腫大	7
Aicardi症候群			胚芽異型性神経上皮腫瘍	5
Angelman症候群			神経節腫	1
Rett症候群			その他	11
PCDH19関連症候群	脳血管障害	21	脳動静脈奇形	7
環状20番染色体症候群			もやもや病	1
その他の焦点てんかん			その他	13
その他の全般てんかん	低酸素性虚血性	14		
その他の未決定てんかん	感染症	42		
	免疫介在性	4	Rasmussen症候群	2
			その他	2
654	外傷	19		
	上記にあてはまらない	184	SCN1A遺伝子異常	24
			PCDH19遺伝子異常	3
			STXBP1遺伝子異常	2
			KCNT1遺伝子異常	2
			CDKL5遺伝子異常	1
			その他の遺伝子異常	9
			その他	143
	不明・なし	231		

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

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究  
～ 先天性代謝疾患による希少難治性てんかんのレジストリに関する総合的研究

分担研究者 酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授

研究要旨

先天代謝異常疾患を背景として発症する難治性てんかんは多く知られているが、発症初期に原疾患を診断することにより原疾患の治療がてんかんの治療としても本質的であり、その診断、治療は意義が大きい。その中で先天性代謝疾患の希少難治性てんかん発症するものが知られており、本研究ではその確定診断に対するアプローチの確立をめざした。

A. 研究目的

先天代謝異常疾患を背景として発症する難治性てんかんはその種類も多く、その診断、治療の基準を作成することは意義が大きい。また、そういう希少疾患の自然歴、治療効果に関するデータも今まではなかったため、このレジストリ構築により希少疾患の貴重な情報が一元的に収集し、よりよい治療法の基準作成をめざす。

B. 研究方法

昨年度に先天性代謝疾患でてんかんを合併する疾患の大分類、小分類を行い、患者登録の準備態勢を整えたので、今年度はてんかんを発症した患者における確定診断のための診断基準を策定することを目指した。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

C. 研究結果

当院で専門的に診断の可能な疾患群として下記の疾患がある。現在診療中の患者数を記

載する。

- 1) ミトコンドリア病
  - MELAS； 4
  - MERRF； 1
  - PDHC； 4
  - Leigh 脳症； 6
  - 呼吸鎖酵素欠損症； 3
- 2) ライソゾーム病
  - GM1 gangliosidosis； 1
  - GM2 gangliosidosis； 1
  - Gaucher 病； 4
  - Niemann-Pick 病 C 型； 4
  - Galactosialidosis； 1
  - Krabbe disease； 5
  - Metachromatic leukodystrophy； 5
- 3) ペルオキシソーム病
  - 副腎白質ジストロフィー； 6
- 4) グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症； 6
- 5) アミノ酸代謝異常症
  - フェニルケトン尿症； 5
- 6) 尿素サイクル異常症

- OTC 欠損症； 3  
 シトリン欠損症； 4
- 7) 有機酸代謝異常症  
 メチルマロン酸血症； 2  
 プロピオン酸血症； 4  
 グルタル酸血症 I 型； 1  
 L-2-ヒドロキシグルタル酸血症； 1
- 8) 銅代謝異常症  
 Wilson 病； 6
- 9) 脂肪酸代謝異常症  
 MCAD 欠損症； 2  
 VLCAD 欠損症； 3  
 CPTII 欠損症； 2  
 全身性カルニチン欠損症； 1
- 10) クレアチン代謝異常症
- 11) 糖代謝異常症  
 糖原病 I 型； 6
- 12) 神経伝達物質異常症
- 13) ビタミン／補酵素依存症
- 14) その他の代謝障害  
 Lesch-Nyhan 症候群； 1  
 DRPLA； 1

#### D. 考察

本研究が継続し、難治性てんかんの中の基礎疾患としての先天性代謝疾患の頻度、構成疾患、自然歴、治療法などについての情報がわかれば、今後の診断、治療のための貴重な情報源となり得ると考えられる。また、代謝疾患がてんかんの基礎疾患としてある場合には、てんかんの治療の前にまず正確な診断と、代謝疾患の治療を行うことがてんかん発症の場合によっては予防することもでき、発症したとしてもコントロールに関わるため、重要であることが改めて確認された。

#### E. 結論

希少難治性てんかんにおける原因疾患として、先天性代謝疾患の診断、治療を

行い、診療ガイドライン策定のための知見を得た。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Hossain MA, Higaki K, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N., Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations., *J Hum Genet.* 2015 Sep;60(9):539-45
- Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N., Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on  $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts., *Brain Dev.* 2016 Feb;38(2):175-80.
- Shibazaki T, Hirabayashi K, Saito S, Shigemura T, Nakazawa Y, Sakashita K, Takagi M, Shiohara M, Adachi K, Nanba E, Sakai N., Koike K., Clinical and laboratory outcomes after umbilical cord blood transplantation in a patient with mucopolipidosis II alpha/beta., *Am J Med Genet A.* 2016 Jan 20. doi: 10.1002/ajmg.a.37563.
- Kato S, Yabe H, Takakura H, Mugishima H, Ishige M, Tanaka A, Kato K, Yoshida N, Adachi S, Sakai N., Hashii Y, Ohashi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Tabuchi K., Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.,

*Pediatr Transplant.* 2016

Mar;20(2):203-14

5. 酒井規夫, ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き, 診断と治療社, 2015年3月
  6. 酒井規夫, これで OK 小児救急ケーススタディ, 大藺恵一, 金子一成編, 診断と治療社, 2015年3月
  7. 酒井規夫, 急性呼吸困難で救急外来受診氏診断されたゴーシェ病 II 型の 1 症例, ゴーシェ病症例集, 井田博幸編, Medical Tribune, 2015年5月
  8. 酒井規夫, 肝脾腫の特徴, カタプレキシー, ニーマンピック病 C 型の診断と治療, 大野耕策編, 医薬ジャーナル, 2015年6月
  9. 酒井規夫, 組織障害の軽症な時期から ERT を開始することの重要性を示唆する 1 症例, ファブリー病症例集, 衛藤義勝編, Medical Tribune, 2015年12月
2. 学会発表
- 1) 濱田悠介、近藤秀仁、苛原 香、香川尚己、酒井規夫、大藺恵一、水頭症の鑑別が困難であったムコ多糖症 II 型の兄弟例, 第 11 回近畿先天代謝異常症研究会, 2015年7月, 大阪
  - 2) 濱田悠介、近藤秀仁、苛原 香、馬殿洋樹、髭野亮太、三原聖子、長谷川泰浩、成田 淳、高橋邦彦、別所一彦、小垣滋豊、酒井規夫、大藺恵一、肥大型心筋症を合併し、診断・治療に難渋している糖原病の一例, 第 11 回近畿先天代謝異常症研究会, 2015年7月, 大阪
  - 3) 波田野希美、田辺芳美、土生舞、研谷美月、濱崎綾子、木口里菜、藤原彩子、古藤雄大、古川恵美、森瞳子、酒井規夫、永井利三郎, 東日本大震災被災地域の教員から見た生徒の心理面の変化とそれに対する支援の実態について～震災から 3 年半後の高等学校教員へのインタビュー調査から～, 第 62 回大阪小児保健研究会, 2015年9月, 大阪
  - 4) 衛藤義勝, 岩本武夫, 藤崎美和, 梅田稔子, 井田博幸, 高村歩美, 衛藤 薫, 酒井規夫, ニーマンピック C 病の非侵襲性診断法 : オキシステロール並びに lysoSM 測定の有用性, 第 57 回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
  - 5) 濱田悠介, 近藤秀仁, 苛原 香, 香川尚己, 酒井規夫, 大藺恵一, ムコ多糖症 II 型合併水頭症について～当院での経験～, 第 57 回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
  - 6) 苛原 香, 大友孝信, 近藤秀仁, 濱田悠介, Hossain Mohammad Arif, 大藺恵一, 酒井規夫, Krabbe 病患者の病型は 2 つの変異の COS7 細胞での発現実験における galactocerebrosidase 活性の総和と相関する, 第 57 回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
  - 7) 酒井規夫, 先天代謝異常症への酵素補充療法, 分野別シンポジウム, 第 118 回日本小児科学会学術集会, 2015年4月, 大阪
  - 8) 酒井規夫, 治療可能な疾患, ニーマンピック病 C 型の診断と治療の実際—肝脾腫, 発達遅滞, 眼球運動障害からの気づき—, 教育セミナー, 第 118 回日本小児科学会学術集会, 2015年4月, 大阪
  - 9) 酒井規夫, ゴーシェ病の診断と治療—新たな選択肢について, ランチョン, 第 3

9回日本遺伝カウンセリング学会学術集会，2015年5月，千葉

10) 酒井規夫，髄注による酵素補充療法の開発，シンポジウム，第57回日本小児神経学会学術集会，2015年5月，大阪

11) 酒井規夫，ゴーシェ病治療の新展開－経口ゴーシェ病治療薬，ランチョンセミナー，第42回小児臨床薬理学会，2015年，11月，熊本

#### G. 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

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

～大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科でのてんかん症候群遺伝学的検査

研究分担者 岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科 主任部長

研究要旨

大阪府立母子保健総合医療センターでは希少難治性の症例を含め、多数のてんかん患者の診療を行っている。背景に染色体異常や遺伝子変異が原因の症例も多数存在する。遺伝診療科ではこうした症例の遺伝学的検査や遺伝カウンセリングを行っている。当センターでの遺伝子解析状況を報告する。本年度から次世代シーケンサーを用いた解析も開始した。他施設からの解析も受け入れている。当センター遺伝診療科での解析状況をまとめた。

A. 研究目的

大阪府立母子保健総合医療センターでは主に小児神経科において多数のてんかん患者の診療を行っている。てんかんの原因には染色体異常や遺伝子変異が原因の症例も多数存在する。遺伝診療科では小児神経科からの院内コンサルトだけでなく、院外からの紹介もうけている。最近の遺伝子解析状況を報告する。

B. 研究方法

遺伝子解析には末梢血リンパ球からDNAを抽出し、PCR反応を行い、PCR産物から直接シーケンスを行った。SCN1A、GLUT1、CASK、ZEB2などはこの方法で解析を行った。

次世代シーケンサーでは下記の遺伝子を含むパネルを作成した。  
CASK、TCF4、CDKL5、SCN1A、FOXG1、SCN2A、GABRG2、KCNQ2、EFTUD2、EHMT1

マイクロアレイ染色体検査、全エクソンシーケンス（WES）は横浜市立大学遺伝学教室（松本直通教授）などの大学や研究機関に依頼した。

一般的な染色体検査は検査会社に外注した。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査実施にあたっては時間をかけて説明を行い、書面での意思確認を得た。全例に遺伝カウンセリングを実施した。

C. 研究結果

平成27年度は30症例についててんかんの遺伝学的検査を実施した。

3例 染色体異常症

2例 モワット・ウィルソン症候群

2例 アンジェルマン症候群

2例 MICPCH（CASK異常症）

2例 Dravet症候群（SCN1A異常）

3例は既知の先天異常症候群

9例 基礎疾患不明

## 7例 全エクソーム解析で検討中

てんかんを合併するが、知的障害や自閉症を主訴とする例も多数解析を行ったが、数から除外した。

### D. 考察

てんかんを生じる基礎疾患の鑑別ではまず臨床的評価を行い、検査の種類を決定している。アンジェルマン症候群やモワット・ウィルソン症候群では行動異常や特徴的顔貌が診断の決め手となる。GLUT1異常症やDravet症候群などでは臨床経過や検査データで疑いをもてば責任遺伝子を直接シーケンスする方法をとる。CASK遺伝子異常症（microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia : MICPCH）では画像診断を重視している。

臨床的に判断が困難な場合はマイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサー解析を検討する。

遺伝学的背景が確認された場合、患者家族が疾患の理解を深めるための工夫を行っている。全例に遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングを行い、遺伝子や染色体異常の発症機序について説明した。モワット・ウィルソン症候群やMICPCH（CASK異常症）については患者会を開催し、同じ疾患を持つ患者家族が会う機会を設けた。

マイクロアレイ染色体検査でも異常なく、パネル解析も異常が同定できない場合は、WESを行う。今年度は日本医療研究開発機構（AMED）のIRUD（未診断疾患診断イニシアチブ）研究班でも研究を行い、多数例の解析を行っている。来年度は得られた結果に基づいて疾患毎の特徴を掘り下げて検討予定である。

### E. 結論

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科における、てんかんを合併する症候群の遺伝学的検査の現状についてまとめた。来年度はさらに研究を発展させる予定である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Yokoi S, Ishihara N, Miya F, Tsutsumi M, Yanagihara I, Fujita N, Yamamoto H, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kojima S, Saitoh S, Kurahashi H, Natsume J. TUBA1A mutation can cause a hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis. *Sci Rep.* 2015 Oct 23;5:15165. doi: 10.1038/srep15165.
2. Nakajiri T, Kobayashi K, Okamoto N, Oka M, Miya F, Kosaki K, Yoshinaga H. Late-onset epileptic spasms in a female patient with a CASK mutation. *Brain Dev.* 2015;37:919-23.
3. Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Murakami Y, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel PIGN mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A.* 2015 Sep 30. doi: 10.1002/ajmg.a.37397.
4. Kuroda Y, Ohashi I, Enomoto Y, Naruto T, Baba N, Tanaka Y, Aida N, Okamoto N, Niihori T, Aoki Y,

- Kurosawa K. A postzygotic NRAS mutation in a patient with Schimmelpenning syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 ;167:2223-5.
5. Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:777-85.
  6. 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*. 2015;167A:724-30.
  7. Takeuchi A, Okamoto N, Fujinaga S, Morita H, Shimizu J, Akiyama T, Ninomiya S, Takanashi JI, Kubo T. Progressive brain atrophy in Schinzel-Giedion syndrome with a SETBP1 mutation. *Eur J Med Genet*. 2015 ;58:369-371.
  8. Naruto T, Okamoto N, Masuda K, Endo T, Hatsukawa Y, Kohmoto T, Imoto I. Deep intronic GPR143 mutation in a Japanese family with ocular albinism. *Sci Rep*. 2015 Jun 10;5:11334.
  9. Ueda K, Yamada J, Takemoto O, Okamoto N. Eight patients with Williams syndrome and craniosynostosis. *Eur J Med Genet*. 2015;58:355-7.
  10. Saitsu H, Fukai R, Ben-Zeev B, Sakai Y, Mimaki M, Okamoto N, Suzuki Y, Monden Y, Saito H, Tziperman B, Torio M, Akamine S, Takahashi N, Osaka H, Yamagata T, Nakamura K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Eur J Hum Genet*. 2016 Jan;24(1):129-34.
  11. Oiso N, Okamoto N, Akiduki-Yachi M, Tatebayashi M, Itoh T, Satou T, Kawada A. Human papilloma virus-infected genital warts in a girl with Costello syndrome. *Eur J Dermatol*. 2015 ;25:184-5.
  12. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2015 ;55:125-32.
  13. Miya F, Kato M, Shiohama T, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Boroevich KA, Kosaki K, Kanemura Y, Tsunoda T. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. *Sci Rep*. 2015 Mar 19;5:9331.
  14. Nakamura K, Inui T, Miya F, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Tsunoda T, Kosaki K, Tanaka S, Kato M. Primary Microcephaly With Anterior Predominant Pachygyria Caused by Novel Compound Heterozygous

- Mutations in ASPM. *Pediatr Neurol.* 2015 ;52:e7-8.
15. Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Jane Brown N, Yang Tan T, Jia Jiunn Yap P, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet.* 2015 Mar 25. doi: 10.1111/cge.12586. [Epub ahead of print]
16. Ohba C, Shiina M, Tohyama J, Haginoya K, Lerman-Sagie T, Okamoto N, Blumkin L, Lev D, Mukaida S, Nozaki F, Uematsu M, Onuma A, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Kato M, Ogata K, Saitsu H, Matsumoto N. GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia.* 2015;56:841-8.
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし