

III 総合研究報告書

研究要旨

中隔視神経異形成症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。統一された診断基準はなく、難治性疾患である一方、重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していない。文献調査を主とするケースシリーズによる予備調査を行ない、小児眼科、小児神経、小児内分泌の専門家により SOD の診断基準と重症度分類を作成した。

さらに過去に国内で報告された症例の診療科責任者 90 施設に疫学調査票を送付し、有効回答の得られた 28 施設 51 例について、現行の診断基準と重症度分類の妥当性を検証した。なんらかの眼所見は全例に、神経所見は 39 例に、内分泌所見は 44 例に認められ、眼症状、神経症状、内分泌症状の三徴候が認められる例は 27 例であった。総合的な重症度分類は、重症が 40 例、中等症が 3 例、軽症が 5 例であった。診断基準については現行の基準で妥当と考えられた。重症度分類については、現行では重症度分類から漏れている併発症のない大島分類 10-16 および併発症のある大島分類 21 を軽症に加えることが当面妥当と思われた。

我々の調査では患者毎に症状と重症度に違いが認められることが明らかになった。3 年目においては、1072 例の脳形成異常の登録データベースを用い、本研究班で作成した診断基準と重症度分類について、主に神経学的項目に関する妥当性を細かく検証した。SOD の診断症例は 6 例で、全例透明中隔欠損と眼もしくは下垂体機能低下のいずれかまたは両者を併発し、現行の診断基準を満たしていた。重症度について検討し得た 1 例では、眼症状で重症と判断されたが、神経症状については大島分類を用いているために、最重度知的障害でてんかんを併発していても中等症と判断された。従って神経症状の重症度分類については、大島分類ではなく、知的障害、運動障害それぞれ単独に判断することが望ましく、今後改訂する必要がある。

指定難病名と本研究班の病名が異なっているため、今後中隔視神経異形成症に統一することが望ましい。さらに難病指定の診断基準と本研究班の診断基準が若干異なっているため、今後の検討が必要である。

A. 研究目的

1) 中隔視神経異形成症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。英国の調査では年間発生率は1/1万出生以下と推測されるまれな疾患である。脳と眼と下垂体の3症状をきたす典型例は30%のみで、国内・海外ともに統一された診断基準はなく、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺など難治性疾患である一方、知能障害は正常から重度まで重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していない。多くは原因不明で、若年出産、薬物中毒との関連も推測されており、疫学調査が必要である。下垂体症状については治療可能であり、早期診断による発達、発育と生命予後改善が期待されることから、実態調査が急務である。本研究では患者の実数調査と重症度分類を含む診断基準の作成を行なうことを目的とした。

2) 平成26年度の成果は平成27年度に小児慢性特定疾病、指定難病の診断基準、重症度分類として利用された。さらに詳細調査によって診断基準と重症度分類の妥当性を検証する必要がある。また、小児慢性特定疾病および指定難病の指定によって、国内の患者実数は概ね把握できる体制が整ったが、臨床調査個人票は重症度判定を主目的としており、原因や病態、詳細な病状把握のために、過去に学会等で症例報告を行った施設に詳細な実態調査を依頼し、前年度作成した診断基準と重症度分類の妥当性を検討した。

3) 研究代表者は2002年から脳形成異常の臨床相談、画像診断、遺伝子解析、患者会の支援などによる包括的な相談を行い、全国から寄せられた脳形成異常の登録データベースを構築してきた。最終年度においては、SODの現行の診断基準と重症度分類を用いて、脳形成異常のデータベースに登録された症例を調査し、神経学的なSODの現行の診断基準と重症度分類の妥当性を再度検証した。

4) 現在の指定難病における病名、診断基準、小

児慢性疾病の診断の手引きと本研究班で作成した診断基準の差異を検証した。

B. 研究方法

1) 初年度は文献調査を主とするケースシリーズによる予備調査を行ない、次年度以降に層化無作為抽出による疫学調査につなげられるようにした。

文献調査

使用データベースシステム：医中誌

検索用語：septo-optic dysplasia or septo-optic dysplasia or 中隔視神経形成異常症 or 中隔視神経異形成 or de Morsier

検索対象年月日：2014年8月2日までの報告例。
絞り込み条件：なし

EndNote™で文献整理後に、excel™ファイルにデータを移行し、文献資料(pdf)はDropbox™のファイル共有機能を用いて研究分担者と研究協力者のみがアクセスできるようにした。

疫学調査用の調査項目選定は、各科共通する基本事項の他に、神経徴候、神経画像所見、内分泌徴候、眼症状について複数の項目を設定し、眼・内分泌・神経以外の症状については、自由記載として中隔視神経異形成症の辺縁群も広く拾えるようにした。

ケースシリーズで得られた知見をもとに診断基準と重症度分類を作成し、日本小児眼科学会、日本小児神経学会、日本小児内分泌学会に認可申請を行う。

患者会と連携し公開シンポジウムを開催し、疾患の理解を得るとともに、ホームページ作成を通して、患者とのコミュニケーションを広げる。

2) 昨年度の調査で明らかにされた過去の報告症例から、施設の現住所が確認できた90文献の診療科責任者宛てに疫学調査表を送付した。

回答の入力は、FileMaker Pro™を用いた入力フォーマットを作成し、Web上のサーバー(Fmhost.jp)に入力・閲覧ができるようにした。

眼症状については研究分担者の佐藤が、内分泌

症状については研究分担者の田島が、患者背景、神経症状、頭部画像所見、医療福祉政策の取得内容、自由記載については、研究代表者の加藤が調査結果をまとめ、診断基準と重症度分類の妥当性について検討した。

3) 自験例(1998年以降)および全国から相談(2002年以降)された1072例の脳形成異常の症例登録データベースから臨床診断としてのSODおよび画像所見として頭蓋内正中構造異常(透明中隔欠損、脳梁欠損、脳梁菲薄化、下垂体異常)、大脳皮質形成異常(多小脳回、裂脳症、孔脳症)の症例を抽出し、臨床診断、併発症、検査所見の概要を調査した。1072例中、1歳未満が360例、7歳未満が661例、7歳以上が184例、不明が227例である。

4) この2年間のデータを基に本研究班内のメール会議で本研究班、指定難病の病名、診断基準の改訂の必要性を検討した。

《倫理面への配慮》

1), 2)本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に則り、平成26年10月20日(受付番号278)に、山形大学医学部倫理審査委員会において倫理審査を受け、承認を受けた。

3) 本研究は研究課題「脳形成障害の原因解明と治療法開発」の一部として、昭和大学医学部の倫理審査(H27-220)で承認されている。

C. 研究結果

1) 文献調査検索結果：該当件数 160件
160件を抽出し最終的に93文献の135症例を解析した。診療科は小児科からの報告が多いが、眼科、内科、放射線科など多岐にわたっていた。性差は認められなかった。中隔視神経異形成症の家族内発症はなく、全例孤発例であった。患者出産時の母の年齢は、記載のある24家系については、

平均25.9歳(14-41歳)であった。22例に口唇裂/口蓋裂、小陰茎などの併発奇形を認めた。神経徴候の記載は57例で、平均3歳4か月に発症していた。神経徴候の初発症状は、視覚症状が35例ともっとも多く、発達遅滞と痙攣発作がそれぞれ13例であった。発達/知能の記載がある52例中、正常は19例、境界・軽度は10例、中等度以上が23例であった。運動機能は21例が正常で常時臥床は6例のみであったが、不明が93例と多かった。てんかん発作は24例で認められ、てんかん発作が認められない症例は41例であった。画像所見では、透明中隔欠損を65例に、脳梁欠損を19例に認めたが、透明中隔に異常のない症例が16例あり、うち12例は脳梁を含む脳正中構造にも異常を認めなかった。大脳皮質形成異常の併発例は23例で、裂脳症/孔脳症、多小脳回の併発が15例に認められ、非併発例は31例であった。

以上の結果を基に、班員間で検討し、診断基準と重症度分類を作成した(資料1)。2015年2月18日付けで日本小児神経学会ホームページの会員限定サイトに診断基準と重症度分類が掲載された(資料2)。日本小児内分泌学会、日本小児眼科学会および日本眼科学会にはおいても承認された。

患者、家族、患者会や一般市民への情報提供として、当班の研究内容(佐藤美保：小児の眼科診察、加藤光広：脳形成異常の最新医学知識、遠山潤：脳形成異常とてんかん)を、中隔視神経異形成症を含む脳形成障害の患者団体である滑脳症親の会の定例会との合同シンポジウム(浜松)において報告し、患者相談会(集団と個別)を行った。

2) 30施設(回収率30%)から返事あり、28施設51例の回答について検討した。

診療科は小児科からの報告が多く、眼科が7施設であった。何らかの家族歴を7例に認めたが、中隔視神経異形成症の家族内発症はなく、全例孤発例であった。患者出産時の母の年齢は、平均24.9歳(17-42歳)で19歳以下が4例であった。

41 例には妊娠中明らかなエピソードはなかった。出生時頭囲は 30cm 未満の症例(40 週 24cm, 30 週 26.5cm, 35 週 27.5cm)が 3 例みられた。16 例に口唇裂 / 口蓋裂、特異顔貌などの併発奇形を認めた。

画像所見では、透明中隔に異常のない症例は 13 例あったが、そのうち 11 例に下垂体の画像異常を認め、残り 2 例には脳梁菲薄化を認め、全例で何らかの頭蓋内正中構造の異常を認めた。大脳皮質形成異常の併発例は 20 例で、発達・知能レベル、運動機能異常、てんかん発作の併発とは相関していたが、眼症状や内分泌症状との相関は認められなかった。神経症状がない 11 例で大脳皮質形成異常併発例はなかった。ただし、7 例に透明中隔欠損を認め、1 例に脳梁菲薄化を認めた。

中隔視神経形成異常症の指定難病重症度分類について、神経症状に関する「重症児に関する大島分類」(以下、大島分類)と「精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分」(以下、てんかん障害等級)の解析結果を以下に示す。大島分類 1-4 は 9 例、大島分類 5-9 に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する例は 3 例、てんかん障害等級 1 級相当の発作は 4 例(3 例は大島分類 3-4 に該当)で、指定難病重症度分類の重症は合計 13 例であった。大島分類 5-9 は 3 例(3 例とも併発症状あり)、大島分類 10-16 に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する例は 2 例、てんかん障害等級 2 級相当の発作は 4 例(1 例は大島分類 1 に該当)で、指定難病重症度分類の中等症は合計 4 例であった。大島分類 17-20 もしくは大島分類 22-25 は 2 例(1 例はてんかん障害等級 1 級相当)、てんかん障害等級 3 級相当の発作は 6 例(2 例は大島分類 2 に該当、1 例は大島分類 6 に該当、1 例は大島分類 19 に該当)で、指定難病重症度分類の軽症は合計 5 例であった。内分泌症状の重症度分類では、重症が 7 例、中等症が 21 例、軽症が 10 例であった。眼症状の重症度分類では、重症が 20 例、中等症が 7 例、軽症が 8 例であった。重症度分類を評価できた 48 例の三症状を統合した総合的な重症度分類は、重症が 40 例、中等症が 3 例、軽症が 5 例であった。

小児慢性特定疾病もしくは指定難病の取得者は 28 名で、不明を除く 7 名は取得していなかった。ただし、その 7 名も身体障害者手帳もしくは特別障害者手当を取得・受給していた。

これらの情報を基に、中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類を改訂した(資料 3)。同時に難病情報センターホームページに診断基準と重症度分類を小児慢性疾病との整合性をとりつつ作成した(資料 4)。

3) SOD の臨床診断名(中隔視神経異形成症、中隔視神経形成異常症を含む)が付けられていた症例は 6 例であった。SOD と診断されていた 6 例は、いずれも透明中隔欠損を認め、4 例に眼の異常(小眼球、視神経低形成) 4 例に下垂体機能低下(TSH 低値、1 例は詳細不明)を伴っていた。三徴を満たす症例は 2 例であった。重症度については、6 例中 4 例が 1 歳未満で知能と運動機能、視力の判定が難しく、19 歳の 1 例は中等度知的障害と脳性麻痺、弱視を認めるが、それ以上の詳細な情報が不足し判定困難であった。21 歳の 1 例は重症児に関する大島分類が 10 (IQ<20 で歩行可能)に視覚障害(両眼の視力<0.05)とてんかん、成長ホルモン分泌不全症を併発し、重症と診断された。

頭蓋内正中構造異常として、透明中隔欠損 8 例、脳梁欠損 126 例、脳梁菲薄化 48 例(脳梁欠損との重複 1 例)、下垂体異常 2 例(透明中隔欠損との重複 1 例)を認めた。透明中隔欠損 8 例中、6 例が SOD と診断されていた。SOD と診断されていない透明中隔欠損の 2 例は 14 歳と 4 歳で内分泌異常の併発はなく、眼は 4 歳児に調節性内斜視を認めたが眼底異常はなかった。SOD の臨床診断で脳梁欠損を併発する症例は 2 例であった。

4) 指定難病病名は「中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群」であるが、本研究班の病名は「中隔視神経異形成症」である。今後の統一が望ましい(資料 5)。当研究班の診断基準においては脳形成異常の基準は透明中隔欠損であるが、現在の難病指定においては脳の形成異常として、透明中隔欠損または脳梁欠損または視交叉低形成のいずれか

とされている。今後はこの3年間の研究を通じてのエビデンスに基づき透明中隔欠損に統一してゆくのが望ましい。また臨床個人調査表に若干の修正を加えた(資料6)。

D. 考察

1) 文献調査を主とするケースシリーズによる予備調査を行い、中隔視神経異形成症として国内の報告は135例が確認された。神経徴候の初発症状は視覚症状がもっとも多く、眼科との連携が重要である。知能は正常から最重度知的障害まで幅が広いが、正常もしくは中等度以上の知的障害に二極化している傾向が認められた。運動機能も正常から常時臥床まで幅広く、眼以外の神経症状を伴わない1歳以上の症例が8例報告されており、診断基準の作成に際して、必ずしも神経症状を伴う必要はないと考えられた。神経の重症度は正常から重症心身障害まで幅広く、眼症状以外の神経症状は非特異的なものが多く、知能障害や運動障害、てんかん発作などの神経症状は重症度の判定には使用可能であっても、診断基準とすることは困難である。その一方、画像所見は透明中隔欠損が比較的特異的な所見で専門家以外にもわかりやすいため、「透明中隔欠損を認める」ことを神経学的な診断基準の項目とした。

画像所見では、透明中隔など脳正中構造異常を認めない症例が12例報告されており、病名との不一致が認められた。その多くは眼症状と内分泌症状の二徴候から診断されている。透明中隔欠損を認めない場合でも、原因や病態が明らかにされていない現状では、三徴候のうち二徴候を診断基準とするのもやむを得ないと考えられた。

2) 神経症状の幅は正常から大島分類1の重症児まで幅広く、神経症状単独で診断することは困難と考えられた。現行の神経所見の診断基準は、「透明中隔欠損を認める」であるが、透明中隔に異常のない症例が13例あった。しかし、全例で何らかの頭蓋内正中構造の異常を認め、眼症状と内分泌症状を併発し、重症度が不明の2例を除き11例中10例は重症と判断されており、神経症状

に関する現行の診断基準は妥当と考えられた。

重症例は神経症状が13例、眼症状が20例、内分泌症状が7例で、単独徴候で重症と判断された症例は23例、三徴候を統合して重症と判断された症例は40例であった。二徴候以上の併発を診断基準としており、重症例が単独徴候より増加することは予想されたが、単独での重症例の多くは眼症状であることが明らかにされた。今回の調査では該当例はなかったが、現行では併発症のない大島分類10-16および併発症のある大島分類21の群が重症度分類から漏れている。眼症状と内分泌症状の併発によっては重症と判定される可能性があり、併発症のない大島分類10-16および併発症のある大島分類21を神経症状の軽症に加えることが望ましいと考えられた。

3) 現行の診断基準が公表される前にSODと診断されていた6例は、いずれも現行の診断基準を満たし、診断から除外される例はなかった。重症度については、本研究で判定した症例は、神経症状は中等症、内分泌症状が軽症、眼症状が重症と判断される。神経症状については、知的障害が重度もしくは最重度でも歩行可能であればSODとしては中等症となり、逆に、運動障害が重度でねたきりであっても、知的に軽度以上であればSODとしては中等症もしくは軽症に分類される。SODの疾患特性としての重症度分類と、知的障害(療育手帳など)運動障害(身体障害者手帳)の重症度分類に齟齬があることが判明した。現行の重症度分類に用いられている重症児に関する大島分類は、日本独自の政策医療としての重複障害を有する重症心身障害児・者の判断に用いられる分類であり、知能もしくは運動機能単独障害の重症度判定に用いることには無理がある。今後はSODの重症度分類と知的障害、運動障害単独の神経症状の重症度分類に齟齬が生じないように改訂されることが望ましい。

E. 結論

1) 中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類を作成した。

2), 3) 初年度に作成した中隔視神経異形成症(形成異常症)の診断基準は妥当である。重症度分類に関しては重症例の判定は妥当であるが、重症度分類に関しては改訂が望ましい。

4) 病名は中隔視神経異形成症とし、今後の難病指定の診断基準においても、本研究班の診断基準を採用することが望ましい。

G. 研究成果発表

1. 論文発表

原著

1. Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito H: *AKT3* and *PIK3R2* mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. *Clin Genet* 85:396-8,2014.
2. Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, Fukasawa T, Saito H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins RM, Chow CW, Harvey AS, Jackson GD, Crino PB, Berkovic SF, Scheffer IE: Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia* 55:e22-6,2014.
3. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K: Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 88:288-292,2015.
4. Kato M. Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. *Front Neurosci* 9:e1-8, 2015.
5. 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* 5:9331, 2015.
6. 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* 5:15165, 2015.
7. Negishi Y, Miya F, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in *NF1A* causes brain malformation and urinary tract defects. *Human Genome Variation* 2:15007, 2015.
8. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 88:288-292, 2015.
9. Nakashima M, Saito H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H, Shiina M, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Zheng Y, Sato T, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N. Somatic Mutations in the *MTOR* gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol* 78:375-386, 2015.
10. 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* 52:e7-8, 2015.
11. Harada A, Miya F, Utsunomiya H, Kato M, Yamanaka T, Tsunoda T, Kosaki K, Kanemura Y, Yamasaki M. Sudden death in a case of

- megalencephaly capillary malformation associated with a de novo mutation in *AKT3*. *Childs Nerv Syst* 31:465-471, 2015.
12. Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Itoh M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Kato M, Natsume J, Watanabe K. Two siblings with cortical dysplasia: Clinico-electroencephalographic features. *Pediatr Int* 57:472-475, 2015.
 13. Takeshita S, Higuchi M, Suyama M, Koide W, Maki K, Ushijima K, Ban K, Saito M, Kato M, Saitoh S. Novel *DCX* mutation-caused lissencephaly in a boy and very mild heterotopia in his mother. *Pediatr Int* 57:321-323, 2015.
 14. Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saito H, Matsumoto N, Miyake N. *De novo EEF1A2* mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy. *Clin Genet* 87:356-361, 2015.
 15. Fukumura S, Kato M, Kawamura K, Tsuzuki A, Tsutsumi H: A Mutation in the Tubulin-Encoding *TUBB3* Gene Causes Complex Cortical Malformations and Unilateral Hypohidrosis. *Child Neurology Open* 3:e1-3,2016
 16. Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Tohyama J: Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation. *Brain Dev* 38:950-953, 2016
 17. Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H: Novel compound heterozygous variants in *PLK4* identified in a patient with

autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet* 24:1702-1706, 2016

総説

1. 加藤光広: 外性器異常を伴う X連鎖性滑脳症. 神経症候群(第2版)(IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:111-4,2014.
2. 加藤光広: Miller-Dieker 症候群. 神経症候群(第2版)(IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:108-10,2014.
3. 加藤光広: 古典型滑脳症(無脳回・厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質). 神経症候群(第2版)(IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:104-7,2014.
4. 加藤光広. てんかんの遺伝型と分子病態. 最新医学 70:33-39, 2015.
5. 加藤光広. 新生児・乳児てんかん性脳症. 医学のあゆみ 253:555-560, 2015.
6. 加藤光広. 滑脳症. クリニカルニューロサイエンス 33:390-393, 2015.
7. 加藤光広: 脳形成異常. (監修) 福義, (編集) 櫻晃, 遺伝カウンセリングマニュアル 改訂第3版: 南江堂:96-97, 2016

3. 学会発表

1. Kato M: Interneuronopathies and genetics of the epileptic encephalopathies. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress: Singapore, August 7-10, 2014 (invited lecture)
2. Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki: Next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. European Society of Human Genetics 2014: Milan, Italy May 31 - June 3, 2014

3. Naoko Ishihara, Setsuri Yokoi, Hiroyuki Yamamoto, Jun Natsume, Makiko Tsutsumi, Tamae Ohye, Mitsuhiro Kato, Shinji Saito, Hiroki Kurahashi: Two cases of lissencephaly with marked hydrocephalus caused by *TUBA1A* mutation. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego, CA October 18-22, 2014
4. Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh: Truncating mutation of *NF1A* causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego, CA October 18-22, 2014
5. 加藤光広：脳形成異常の分子病態と臨床．第56回日本小児神経学会学術集会 教育講演：浜松 2014年5月29-31日(招待講演)
6. 加藤光広：次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後．第117回日本小児科学会学術集会：名古屋 2014年4月11-13日(招待講演)
7. 加
8. 加藤光広：脳形成障害の分子診断．シンポジウム7：脳形成障害の臨床、画像、病理、遺伝子の最新の知見．第57回日本小児神経学会学術集会：大阪 2015年5月28-30日(招待講演)
9. 加藤光広：中枢神経系の発生異常の見分け方．実践教育セミナー1：小児科医のための神経画像2015．第57回日本小児神経学会学術集会プレコングレス：大阪 2015年5月27日(招待講演)
10. 里龍晴、加藤光広、井上大嗣、原口康平、才津浩智、松本直通、森内浩幸： *TUBA1A* 遺伝子変異を認めた孔脳症、多小脳回、小脳低形成の軽症例．第58回日本小児神経学会学術

集会：新宿 2016年6月2-5日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

