

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

「中隔視神経形成異常症」

分担研究者 加藤 光広

昭和大学医学部小児科学講座・教授

研究要旨

中隔視神経形成異常症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。SODの国内の診療実態を追跡調査し、SODの診療に関する課題を明らかにするために、初年度は、眼科診療におけるSODの現状に関して専門の眼科医にアンケート調査を、2年度は新規登録症例の解析を、3年度は脳形成異常と眼病変の併発例の特徴を明らかにするために、1338家系の脳形成異常で、眼の異常を伴う症例を抽出し、疾患背景と遺伝学的な原因を調査した。

眼科の調査では40例中、3徴候を示すのは15例（37.5%）、眼と神経症状が16例（40.0%）、眼と内分泌症状が8例（20.0%）、検眼鏡的な視神経低形成を伴わないものが1例（2.5%）であった。SOD疑いの3症例中、診断確定は1例のみであった。眼の異常が認められた71家系の脳形成異常の分類は、Aicardi症候群が30家系、SODが6家系であった。遺伝学的原因としてTUBA1A変異が4家系、DYNC1H1、PLK4、SOX2、4q24微細欠失の各変異がそれぞれ1家系で認められた。

SODの診断基準は、医療従事者、特に小児神経専門医等には周知されつつある。SODの臨床像の組み合わせはさまざまであり、眼科、小児神経科、小児内分泌科の連携が重要である。逆に一般の人にとっては耳慣れない病名であり、情報が不足していると考えられ、わかりやすい情報提供が必要である。脳形成異常を併発するSODでは4割で眼病変を併発しないため、内分泌異常の確認が重要である。その他の脳形成異常でも、眼の異常を伴う症例が数%存在し、潜在的なSODを留意する必要がある。TUBA1A変異は多様な表現型を示し、SOD類似症状を示し、SODの病因である可能性がある。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

佐藤美保・浜松医科大学眼科学講座・病院教授

里龍晴・長崎大学病院小児科・助教

北條彰・昭和大学医学部小児科学講座・講師

小林梢・昭和大学医学部小児科学講座・講師

日隈のどか・昭和大学医学部小児科学講座・大学院生

宮武聡子・横浜市立大学附属病院遺伝子診療科・講師

松本直通・横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学・教授

中島光子・浜松医科大学医学部医化学講座・准教授

才津浩智・浜松医科大学医学部医化学講座・教授

A. 研究目的

中隔視神経形成異常症 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。以前は、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かった。平成26から28年度にかけて、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の採択を

受けて SOD の国内報告例の網羅的な文献調査とアンケート調査および専門施設における実態調査を行った。その成果として SOD の診断基準と重症度分類を作成し、それらの妥当性を検証し、現在、指定難病の診断基準に活かされている。本研究では、SOD の国内の診療実態を追跡調査し、現状の診断基準と重症度分類が実地臨床に則しているか、SOD の診療体制に不備はないかなど、SOD の診療に関する課題を

明らかにする。また、一部の SOD は遺伝学的背景を有しており、SOD および SOD 類似例における遺伝学的原因診断と遺伝型と表現型の関係を明らかにする。

初年度は、SOD の国内の診療実態を追跡調査し、現状の診断基準と重症度分類が実地臨床に則しているか、SOD の診療体制に不備はないかなど、SOD の診療に関する課題を明らかにすることを目的とした。一部の SOD は遺伝学的背景を有しており、2 年度は SOD および SOD 類似例における診断実態の解明と共に、遺伝学的原因診断と遺伝型と表現型の関係を明らかにすることを目的とした。透明中隔欠損の他に脳梁欠損、視交叉低形成などの正中脳構造の異常が全例に認められる事から、3 年度は、脳形成異常と眼病変の併発例の特徴を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

初年度：脳形成異常データベースに、SOD と診断され平成 29 年度に新たに登録された症例の臨床情報と画像を収集し、現行の指定難病診断基準と重症度分類に照らし合わせて、SOD としての診断と重症度を検証した。小児眼科、神経眼科に精通している約 200 名の眼科医に e-mail で SOD の眼科診療の実態調査の協力を依頼し、現在診療中の SOD あるいは SOD 類縁疾患と思われる症例を集積した。

2 年度：脳形成異常データベースに、SOD と診断され平成 30 年度に新たに登録された症例の臨床情報と画像を収集し、現行の指定難病診断基準と重症度分類に照らし合わせて、SOD としての診断と重症度を検証した。SOD および SOD 類似例において、Sanger 法による候補遺伝子解析もしくは次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行った。

3 年度：患児もしくは保護者から同意を得て血液（一部唾液）と臨床情報（病歴および頭部 MRI）を収集した。臨床情報は脳形成異常症例登録データベースに入力した。これまでに集積した脳形成異常データベース（1338 家系 1375 例）で、眼の異常を伴う症例を抽出し、疾患背景と原因を調査した。血液から DNA を抽出し、Sanger 法もしくはエクソーム解析を行った。エクソーム解析は横浜市立大学院医学研究科遺伝学講座もしくは浜松医科大学医化学講座で行われた。

（倫理面への配慮）

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

初年度：平成29年度に登録された脳形成異常138例中、SODは4例(女3例)であった。SODの診断基準である2項目以上を満たす症例は3例であった。いずれの症例も透明中隔欠損は認められなかった。重症度分類ではSODの指定難病の診断基準を満たす3例とも、①知的障害、②知的障害、視覚障害、内分泌症状、③内分泌所見の項目を満たし、対象に該当した。眼科の調査では、14施設から48例の報告があった。眼所見のみの8例を除き、40例を分析した。視神経低形成、透明中隔欠損、内分泌異常の3徴候がそろっているものは15例(37.5%)で、眼と神経症状が16例(40.0%)、眼と内分泌症状が8例(20.0%)、検眼鏡的な視神経低形成を伴わないものが1例(2.5%)であった。透明中隔欠損を伴わない12例のうち、2例は脳梁欠損であった。透明中隔の有無で眼科初診時期、診断時期、視力障害の重症度やその他の症状に有意差は見られなかった。

2 年度：新規に紹介、登録された脳形成異常 93 例中、SOD 疑い例は 3 例であった。1 例は SOD の診断基準三徴を満たすことが確認された。1 例は MRI 所見と眼科所見が異なるため、現時点では判定が保留された。もう 1 例は患者の親族からのメールによる問い合わせであった。全エクソーム解析を行った孔脳症、脳梁低形成、視覚障害、斜視を呈する 3 歳女児で *TUBA1A* に新規の *de novo* ミスセンス変異を認めた。

3 年度：71 家系 73 例が何らかの眼の異常を併発していた。71 家系中 30 家系は Aicardi 症候群、SOD は 6 家系 6 名であった。他に、裂脳症 4 家系、脳室周囲結節性異所性灰白質 3 家系などが認められた。データベースの登録症例数は、Aicardi 症候群が 35 家系、SOD が 10 家系、多小脳回 232 家系、小頭症 111 家系、裂脳症 53 家系であった。眼の異常を伴う脳形成異常で同定された原因遺伝子は、*TUBA1A* が 4 家系、*DYNC1H1*、*PLK4*、*SOX2*、4q24 微細欠失が各 1 家系で認められた。*SOX2* は SOD で同定された既報告の 1 家系であった。

## D. 考察

新規登録症例4例中SODの指定難病診断基準に合致する症例は3例であった。4例中もっともSODの中核群に位置すると考えられた症例は、海外で診断されて紹介された。指定難病の診断基準は、海外での報告も参考にして作成されており、国際的にも大きな齟齬はないと考えられる。4例中、透明中隔欠損を示す例はなかった。病名に基づき以前は透明中隔欠損を重視して診断されていたが、透明中隔欠損が必須ではない診断基準の概念が理解され始めたと考えられる。

眼科診療の調査では、SODでは視神経低形成がほぼ必発であること、視力および全身所見の重症度が多彩であることが再確認された。全身症状の明らかでない視神経低形成症例であっても、将来、知的障害や内分泌障害が出現する可能性を考慮して小児科医による全身検査を行うのが妥当であると考え。一方、重篤な発達遅延を伴う症例や、片眼のみの視力障害や視力障害が軽症な症例は、小児科医から眼科への紹介が遅れる可能性がある。眼科医、小児神経科、小児内分泌科で連携した診療を行う必要がある。

SODの内分泌異常は初期には認められないことが多く、透明中隔欠損もしくは視神経低形成のみの症例では、内分泌異常が顕在化する思春期まではSODと診断されない可能性がある。また、視神経低形成の診断は一般的には眼科診察においてなされるが、発達遅滞やてんかん発作の精査で頭部MRIを撮影した際に、視神経低形成の併発に気づかれる場合もある。眼科とMRIの眼の所見が一致しない場合の取扱については診断基準作成に際して想定しておらず、判定を保留せざるを得なかった。今後は、眼科診察の意見を重視しつつもMRIの所見を眼科医と共有し、慎重に判断する必要がある。SODの診断基準は医療従事者、特に小児神経専門医、小児眼科医には周知されつつある一方、一般の人にとってはいまだに耳慣れない病名である。一般向けの情報も難病情報センターのウェブサイトに掲載されているが、まだ不足していると考えられ、一般向けの情報提供をさらに充実させる必要がある。SODの類似例でTUBA1A変異が同定されたことから、SOD例においてもTUBA1A変異が病因となる可能性がある。脳形成異常に眼の異常を伴う症例として、Aicardi症候群がもっとも多く、SODが次ぎに多かった。Aicardi症候群とSODの眼病変併発率は、Aicardi症候群が86%に対し、SODは

60%であった。SODでは眼病変を必須としおらず、脳形成異常と内分泌異常の2つでもSODの診断が可能であり、眼病変の併発率にAicardi症候群との差が生じた理由と考えられる。逆に脳形成異常併発例ではSODの4割では眼病変を併発しないと言え、内分泌異常の確認が重要であることを示唆する。

Aicardi症候群とSOD以外の脳形成異常でも頻度と比率(2.6%-7.5%)は少ないが、眼の異常を伴う症例の存在を確認できた。これらは、SODの典型例ではないが、SODの内分泌異常は思春期に発現することもあり、潜在的なSODがないか注意する必要がある。SOD類似例ではTUBA1A変異の同定が多いことが裏付けられた。TUBA1AはSODの原因遺伝子の可能性があり、SODおよびSOD類似例における変異スクリーニングが望ましい。

## E. 結論

SODの臨床像の組み合わせはさまざまであり、眼科、小児神経科、小児内分泌科の連携が重要である。SODの診断基準は、医療従事者には周知されつつあるが、一般人向けにわかりやすい情報提供が必要である。SODの脳形成異常併発例では眼病変の併発が60%であった。ほかの脳形成異常でも眼病変を数%に認め、内分泌異常などを精査し、潜在的なSODの存在に留意が必要である。TUBA1A変異はSOD類似病変をきたす。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) T. Mizuguchi, M. Nakashima, M. Kato, N. Okamoto, H. Kurahashi, N. Ekhilevitch, M. Shiina, G. Nishimura, T. Shibata, M. Matsuo, T. Ikeda, K. Ogata, N. Tsuchida, S. Mitsushashi, S. Miyatake, A. Takata, N. Miyake, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, H. Saito, and N. Matsumoto, .Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. *Pediatr Blood Cancer*. vol. 65 no. 6, e26959,2018
- 2) T. Osumi, S. I. Tsujimoto, K. Nakabayashi, M. Taniguchi, R. Shirai, M. Yoshida, T. Uchiyama, J. Nagasawa, S. Goyama, T. Yoshioka, D. Tomizawa, M. Kurokawa, Y. Matsubara, N. Kiyokawa, K. Matsumoto, K. Hata, and M. Kato, .Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality. *Interv Neuroradiol*. vol. 23 no. 2, 206-210,2017
- 3) N. Hamada, Y. Negishi, M. Mizuno, F. Miya, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, H. Tabata, S. Saitoh, and K. I. Nagata, .Role of a heterotrimeric G-protein. Gi2. in the

- corticogenesis: possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* vol. 108, 125-131,2018
- 4) D. Shigemizu, F. Miya, S. Akiyama, S. Okuda, K. A. Boroevich, A. Fujimoto, H. Nakagawa, K. Ozaki, S. Niida, Y. Kanemura, N. Okamoto, S. Saitoh, M. Kato, M. Yamasaki, T. Matsunaga, H. Mutai, K. Kosaki, and T. Tsunoda, .IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. *日本医事新報.* no. 4846, 29-31,2017
  - 5) T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H. Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, .Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome. *Brain Dev.* vol. 40, no. 4, 353-356,2018
  - 6) T. Shiohama, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Fujii, D. Oba, T. Takatani, M. Kato, and N. Shimojo. l-Thyroxine-responsive drop attacks in childhood benign hereditary chorea: A case report *産婦人科の実際.* vol. 66 no. 4, 491-496,2017
  - 7) Y. Miyoshi, T. Yorifuji, R. Horikawa, I. Takahashi, K. Nagasaki, H. Ishiguro, I. Fujiwara, J. Ito, M. Oba, H. Fujisaki, M. Kato, C. Shimizu, T. Kato, K. Matsumoto, H. Sago, T. Takimoto, H. Okada, N. Suzuki, S. Yokoya, T. Ogata, and K. Ozono, .Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf).* vol. 87 no. 1, 10-19,2017
  - 8) T. Hiraide, M. Nakashima, K. Yamoto, T. Fukuda, M. Kato, H. Ikeda, Y. Sugie, K. Aoto, T. Kaname, K. Nakabayashi, T. Ogata, N. Matsumoto, and H. Saitsu, .De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Clin Endocrinol (Oxf).* vol. 88 no. 3, 351-359,2018
  - 9) N. Okamoto, Y. Tsuchiya, F. Miya, T. Tsunoda, K. Yamashita, K. A. Boroevich, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and D. Kitagawa, .A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology. *Am J Med Genet A.* vol. 173 no. 6, 1644-1648,2017
  - 10) N. Okamoto, F. Miya, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, .Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. *BMC Med Genet.* vol. 18 no. 1,4,2017
  - 11) N. Okamoto, F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, .Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation. *J Hum Genet.* vol. 62 no. 8, 741-746,2017
  - 12) Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, M. Nakanishi, and S. Saitoh, .A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. *Clin Pediatr Endocrinol.* vol. 26 no. 2, 89-98,2017
  - 13) T. Kimizu, Y. Takahashi, T. Oboshi, A. Horino, T. Koike, S. Yoshitomi, T. Mori, T. Yamaguchi, H. Ikeda, N. Okamoto, M. Nakashima, H. Saitsu, M. Kato, N. Matsumoto, and K. Imai, .A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy. *Sci Rep.* vol. 7 no. 1,3552,2017
  - 14) K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, .A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate. *Hum Genome Var.* vol. 4,17050,2017
  - 15) I. Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, N. Okamoto, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, M. Kato, T. Tsunoda, H. Saitsu, Y. Kanemura, M. Yamasaki, K. Kosaki, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and S. Saitoh, .Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement. *Sci Rep.* vol. 7 no. 1,5996,2017
  - 16) 佐藤美保、加藤光広、田島敏広、川村孝、仁科幸子、根岸貴志、柿原寛子、初川嘉一、松村望、三木淳司、寺井朋子、横山利幸、森田由香、三原美晴、野村耕治、富田香、林思音、磯貝正智、堀田喜裕. 中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究医学のあゆみ .266 (5) ,416-420,2018
  - 17) K. Ohki, N. Kiyokawa, Y. Saito, S. Hirabayashi, K. Nakabayashi, H. Ichikawa, Y. Momozawa, K. Okamura, A. Yoshimi, H. Ogata-Kawata, H. Sakamoto, M. Kato, K. Fukushima, D. Hasegawa, H. Fukushima, M. Imai, R. Kajiwara, T. Koike, I. Komori, A. Matsui, M. Mori, K. Moriwaki, Y. Noguchi, M. J. Park, T. Ueda, S. Yamamoto, K. Matsuda, T. Yoshida, K. Matsumoto, K. Hata, M. Kubo, Y. Matsubara, H. Takahashi, T. Fukushima,

- Y. Hayashi, K. Koh, A. Manabe, A. Ohara and G. Tokyo Children's Cancer Study. Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNP1 gene fusion *Hum Genome Var.*5,8,2018
- 18) 占部良介, 早川格, 上田菜穂子, 武井剛, 鈴木智, 神岡哲治, 寺嶋宙, 久保田雅也, 小崎里華 and 加藤光広. 新生児期発症の難治性てんかん性脳症をきたした SCN2A 変異の男児例 *Clin Case Rep.*6 (7) ,1202-1207,2018
- 19) P. J. Van Der Sluijs, S. Jansen, S. A. Vergano, M. Adachi-Fukuda, Y. Alanay, A. Alkindy, A. Baban, A. Bayat, S. Beck-Wodl, K. Berry, E. K. Bijlsma, L. A. Bok, A. F. J. Brouwer, I. Van Der Burgt, P. M. Campeau, N. Canham, K. Chrzanowska, Y. W. Y. Chu, B. H. Y. Chung, K. Dahan, M. De Rademaeker, A. Destree, T. Dudding-Byth, R. Earl, N. Elcioglu, E. R. Elias, C. Fagerberg, A. Gardham, B. Gener, E. H. Gerkes, U. Grasshoff, A. Van Haeringen, K. R. Heitink, J. C. Herkert, N. S. Den Hollander, D. Horn, D. Hunt, S. G. Kant, M. Kato, H. Kayserili, R. Kersseboom, E. Kilic, M. Krajewska-Walasek, K. Lammers, L. W. Laulund, D. Lederer, M. Lees, V. Lopez-Gonzalez, S. Maas, G. M. S. Mancini, C. Marcelis, F. Martinez, I. Maystadt, M. Mcguire, S. Mckee, S. Mehta, K. Metcalfe, J. Milunsky, S. Mizuno, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl-Jaschkowitz, N. Okamoto, S. N. M. Olminkhof, C. Orellana, L. Pasquier, C. Pottinger, V. Riehmer, S. P. Robertson, M. Roifman, C. Rooryck, F. G. Ropers, M. Rosello, C. a. L. Ruivenkamp, M. S. Sagiroglu, S. Sallevelt, A. S. Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeche, F. M. Sonmez, M. Splitt, D. Steenbeek, A. P. A. Stegmann, C. Stumpel, S. Tanabe, E. Uctepe, G. E. Utine, H. E. Veenstra-Knol, S. Venkateswaran, C. Vilain, C. Vincent-Delorme, A. T. Vulto-Van Silfhout, P. Wheeler, G. N. Wilson, L. C. Wilson, B. Wollnik, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen. Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome *J Neurol Sci.*399 (214-216,2019,
- 20) Takata, N. Miyake, Y. Tsurusaki, R. Fukai, S. Miyatake, E. Koshimizu, I. Kushima, T. Okada, M. Morikawa, Y. Uno, K. Ishizuka, K. Nakamura, M. Tsujii, T. Yoshikawa, T. Toyota, N. Okamoto, Y. Hiraki, R. Hashimoto, Y. Yasuda, S. Saitoh, K. Ohashi, Y. Sakai, S. Ohga, T. Hara, M. Kato, K. Nakamura, A. Ito, C. Seiwa, E. Shirahata, H. Osaka, A. Matsumoto, S. Takeshita, J. Tohyama, T. Saikusa, T. Matsuishi, T. Nakamura, T. Tsuboi, T. Kato, T. Suzuki, H. Saitsu, M. Nakashima, T. Mizuguchi, F. Tanaka, N. Mori, N. Ozaki and N. Matsumoto. Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder *Am J Med Genet A.*179 (6) ,896-899,2019
- 21) I. Hori, F. Miya, Y. Negishi, A. Hattori, N. Ando, K. A. Boroevich, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki and S. Saitoh. A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome *Gene.*655,65-70,2018
- 22) A. Fassio, A. Esposito, M. Kato, H. Saitsu, D. Mei, C. Marini, V. Conti, M. Nakashima, N. Okamoto, A. Olmez Turker, B. Albuz, C. N. Semerci Gunduz, K. Yanagihara, E. Belmonte, L. Maragliano, K. Ramsey, C. Balak, A. Siniard, V. Narayanan, C. R. R. Group, C. Ohba, M. Shiina, K. Ogata, N. Matsumoto, F. Benfenati and R. Guerrini. De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy *Brain Dev.*41 (3) ,257-262,2019
- 23) T. Mushiroda, Y. Takahashi, T. Onuma, Y. Yamamoto, T. Kamei, T. Hoshida, K. Takeuchi, K. Otsuka, M. Okazaki, M. Watanabe, K. Kanemoto, T. Oshima, A. Watanabe, S. Minami, K. Saito, H. Tanii, Y. Shimo, M. Hara, S. Saitoh, T. Kinoshita, M. Kato, N. Yamada, N. Akamatsu, T. Fukuchi, S. Ishida, S. Yasumoto, A. Takahashi, T. Ozeki, T. Furuta, Y. Saito, N. Izumida, Y. Kano, T. Shiohara, M. Kubo and G. S. Group. Association of HLA-A\*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population *Brain Dev.*40 (9) ,819-823,2018
- 24) T. Sato, M. Kato, K. Moriyama, K. Haraguchi, H. Saitsu, N. Matsumoto and H. Moriuchi. A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the TUBA1A gene *Ann Clin Transl Neurol.* 6(11),2334-2339.,2019
- 25) 加藤光広. 新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常 *Oncol Rep.* 42(6),2303-2308.,2019
- 26) 山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝. 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討. *JOHNS.* Vol. 35 No.10,1452-1454,2019
- 27) P. J. Van Der Sluijs, S. Jansen, S. A. Vergano, M. Adachi-Fukuda, Y. Alanay, A. Alkindy, A. Baban, A. Bayat, S. Beck-Wodl, K. Berry, E. K. Bijlsma, L. A. Bok, A. F. J. Brouwer, I. Van Der Burgt, P. M. Campeau, N. Canham, K. Chrzanowska, Y. W. Y. Chu, B. H. Y. Chung, K. Dahan, M. De Rademaeker, A. Destree, T. Dudding-Byth, R.

- Earl, N. Elcioglu, E. R. Elias, C. Fagerberg, A. Gardham, B. Gener, E. H. Gerkes, U. Grasshoff, A. Van Haeringen, K. R. Heitink, J. C. Herkert, N. S. Den Hollander, D. Horn, D. Hunt, S. G. Kant, M. Kato, H. Kayserili, R. Kersseboom, E. Kilic, M. Krajewska-Walasek, K. Lammers, L. W. Laulund, D. Lederer, M. Lees, V. Lopez-Gonzalez, S. Maas, G. M. S. Mancini, C. Marcelis, F. Martinez, I. Maystadt, M. Mcguire, S. Mckee, S. Mehta, K. Metcalfe, J. Milunsky, S. Mizuno, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl-Jaschkowitz, N. Okamoto, S. N. M. Olminkhof, C. Orellana, L. Pasquier, C. Pottinger, V. Riehmer, S. P. Robertson, M. Roifman, C. Rooryck, F. G. Ropers, M. Rosello, C. a. L. Ruivenkamp, M. S. Sagiroglu, S. Sallevet, A. Sanchis Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeche, F. M. Sonmez, M. Splitt, D. Steenbeek, A. P. A. Stegmann, C. Stumpel, S. Tanabe, E. Uctepe, G. E. Utine, H. E. Veenstra-Knol, S. Venkateswaran, C. Vilain, C. Vincent-Delorme, A. T. Vulto-Van Silfhout, P. Wheeler, G. N. Wilson, L. C. Wilson, B. Wollnik, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen.. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Am J Hum Genet.* 105(2),403-412.,2019
- 28) K. Yoshida, S. Yamaoka, M. Yoshida, K. Nakabayashi, R. Shirai, T. Osumi, C. Kiyotani, S. Akutsu, T. Miyamoto, K. Hata, N. Kiyokawa, Y. Yoza, K. Matsumoto, S. Matsuura and M. Kato.. OS25-1-3 Familial rhabdomyosarcoma due to germline bi-allelic variants of BUB1B.Placenta..84,4-8.,2019
- 29) 加藤光広. 先天性核上性球麻痺 *Eur J Hum Genet.* 27(3),378-383,2019
- 30) 加藤光広. 神経系発達のメカニズム *Neurology.* 93(3),e237-e251,2019
- 31) T. Hiraide, H. Kaba Yasui, M. Kato, M. Nakashima and H. Saitsu.. A de novo variant in RAC3 causes severe global developmental delay and a middle interhemispheric variant of holoprosencephaly...,
- 32) K. Hamanaka, Y. Sugawara, T. Shimoji, T. I. Nordtveit, M. Kato, M. Nakashima, H. Saitsu, T. Suzuki, K. Yamakawa, I. Aukrust, G. Houge, S. Mitsuhashi, A. Takata, K. Iwama, A. Alkanaq, A. Fujita, E. Imagawa, T. Mizuguchi, N. Miyake, S. Miyatake and N. Matsumoto.. De novo truncating variants in PHF21A cause intellectual disability and craniofacial anomalies...,
- 33) Fujita, T. Higashijima, H. Shirozu, H. Masuda, M. Sonoda, J. Tohyama, M. Kato, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, S. Mitsuhashi, T. Mizuguchi, A. Takata, S. Miyatake, N. Miyake, M. Fukuda, S. Kameyama, H. Saitsu and N. Matsumoto.. Pathogenic variants of DYNC2H1, KIAA0556, and PTPN11 associated with hypothalamic hamartoma.
2. 学会発表
- 1) Mitsuhiro Kato: The Genetic Bases of cortical development and its disorders. The 14th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2017): Fukuoka, Japan, May 11-14, 2017 (invited lecture)
  - 2) 加藤光広: 新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常. 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会: 横浜 2017年7月18日
  - 3) 加藤光広, 佐藤美保, 田島敏広, 川村孝: 中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究. 第59回日本小児神経学会学術集会(共同研究支援委員会主催セミナー): 大阪 2017年6月15日
  - 4) 佐藤美保, 加藤光広, 田島敏広, 川村孝: 中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究. 第42回日本小児眼科学会総会: 金沢 2017年6月16-17日
  - 5) 加藤光広: 大脳形成にかかわる遺伝子の異常と画像診断 up-to-date. 第12回小児神経放射線研究会: 京都 2017年11月24日
  - 6) 加藤光広: 脳発生障害の分子病態と構造異常. 第29回臨床MR脳機能研究会: 東京 2017年4月8日
  - 7) 小林梢, 北條彰, 加藤光広: 完全脳梁欠損と皮質形成異常を伴う Epileptic spasms without hypsarrhythmia の1例. 第3回城南小児神経懇話会: 東京 2017年11月1日
  - 8) 加藤光広: 脳形成異常の基礎と臨床: 分子標的治療の実現に向けて. 2017年滑脳症親の会定例会: 大阪 2017年6月17日
  - 9) 加藤光広: 大脳発生障害の基礎と臨床の架け橋. 愛知県心身障害者コロニーセミナー: 春日井 2017年1月6日
  - 10) 加藤光広: 小児神経疾患の遺伝子解析最前線: 脳形成異常とてんかん性脳症. 日本人類遺伝学会第64回大会: 長崎 2019年11月6日-9日
  - 11) Mitsuhiro Kato: Perspective of treatment of brain malformation based on its etiology. 第61回日本

小児神経学会学術集会：名古屋 2019年5月  
31日-6月2日

- 12)宮冬樹、加藤光広、齋藤伸治、岡本伸彦、金村米博、鎌谷高志、小崎健次郎、角田達彦：  
Prediction analysis of transcriptome abnormalities using AI for WES and WGS data of Mendelian disease. 日本人類遺伝学会第64回大会：長崎 2019年11月6日-9日
- 13)遠山潤、小松原孝夫、小林悠、眞柄慎一、放上萌美、中山有美、松井亨、加藤光広、下島圭子、山本俊至：石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第41回日本小児遺伝学会学術集会：名古屋 2019年1月11-12日
- 14)大吉由希美、竹下絵里、南成祐、本橋裕子、石山昭彦、齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、加藤光広、黒子由梨香、足洗美穂、梅原直、小澤美和、佐々木征行：重症な臨床経過、中

枢神経病変を認め 3kb 挿入変異と deep intron の点変異をヘテロ接合性に認めた福山型先天性筋ジストロフィーの女兒例. 第70回日本小児神経学会関東地方会：大宮 2019年3月16日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし