

診断基準作成と疫学調査に関する研究

研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部 室長

研究要旨

MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群は近年確立された疾患である。いずれも乳児期早期からの重度な精神運動発達障害と難治性てんかんを呈する。希少性が高く、疾患認知度が低いことから診断が遅れる。さらに、診断には遺伝子診断を要するが、実施施設は少なく経済的負担は大きい。本研究では、臨床調査研究と診断基準策定を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の登録を行なう。また、これらの疾患の遺伝子診断や診療支援、患者家族会の支援を行う。

MECP2 重複症候群では、成人例の臨床調査を行った。その結果、18歳以上になると学校教育を離れ、社会的自活を求められるのに対して、疾患の重症度から患者家族の経済的、精神的、体力的な負担が大きく、相当の支援を必要としていることが明らかになった。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。FOXP1 関連症候群と CDKL5 欠損症候群では、診断基準案を作成し全国の施設に一次調査を行った。その結果、回収率69.3を得て、FOXP1 症候群28例と CDKL5 症候群42例の患者数であった。今後、二次調査を行い、臨床実態を明らかにする。

A. 研究目的

MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群は近年確立された疾患である。いずれも乳児期早期からの重度な精神運動発達障害と難治性てんかんを呈する。また、有効な治療法がないために対症療法に頼らざるをえず、生後早期からの療育を必要とする。希少性が高く、疾患認知度が低いことから診断が遅れることが多く、社会生活を大きく制限する。さらに、診断には遺伝子診断を要するが、実施施設は少なく、経済的負担は大きい。

MECP2 重複症候群は、2019 年度より小児慢性特定疾病に認定されたが、指定難病認定は見送られ成人患者の支援が滞っている。FOXP1 症候群と CDKL5 症候群はレット症候群の非典型型とされていたが、世界的には独立した疾患として確立されている。各疾患とも特徴的な臨床像があり、その予後には違いがある。

本研究では、これまでの実績をもとに調査研究や診断基準策定を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の登録を行なう。また、これらの疾患の遺伝子診断や診療支援、患者家族会の支援を行う。

B. 研究方法

本研究では、MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の疫学調査を行っている。これらの結果から、臨床および遺伝学的実態を明らかにし、小児慢性特定疾病及び指定難病登録のためのデータを作成する。さらに、これらの解析結果を関連学会発表および公

開シンポジウム開催して公表し、MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の普及と啓発に努める。

疫学調査とその解析では、日本小児科学会の協力のもと、患者の有無とその診療状況について全国調査を行っている。MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の各疾患の文献資料（NIH、GeneReviews など）と患者家族会の協力により診断基準案を作成し、調査結果と合わせて診断基準を作成する。一次調査として診断基準案に合致する患者の有無について全国の施設にアンケート調査を行っている。

（倫理面への配慮）

全ての対象疾患において、国立精神・神経医療研究センターに設置されている倫理委員会において承認されたのちに調査研究を行なった。

C. 研究結果

MECP2 重複症候群では、成人患者5例について詳細な問診を患者家族会を通じて行なった。その結果、18歳以上になると学校教育を離れ、社会的自活を求められるのに対して、疾患の重症度から患者家族の経済的、精神的、体力的な負担が大きく、相当の支援を必要としていることが明らかになった。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。

FOXP1 症候群と CDKL5 症候群では、全国674施設を対象に一次調査を行なった。回収率69.6%を得て、FOXP1 症候群28例と CDKL5 症候群43例の患者数であった。さらに回収率を上げて、患者数調査を行い、有病率分析を行なう。

D. 考察

MECP2 重複症候群の成人患者の調査では、高等学校卒業後の療育訓練の機会が減ること、てんかんや感染

症などによる医療受診の機会が増えること、介護度が上がることで介護者の年齢が上がることによる介護負担が重くなることがわかった。

FOXG1症候群とCDKL5症候群の全国調査では、一次調査として469施設からの回答（回答率69.6%）を得た。この結果から、有病率、推定患者数を明らかにし、「遺伝子診断有り」の回答から臨床症状の頻度などを調べ、遺伝子の未診断例について遺伝子診断の案内を行う。また、二次調査として、遺伝子診断の出来た患者について、回答を得た主治医（担当医）に対して、家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等のアンケート調査を行う。これを基に、各疾患の自然歴と実態を明らかにする。

#### E. 結論

MECP2重複症候群の成人患者で顕在化する問題点が明らかになった。指定難病登録の早期実現が必要である。

FOXG1症候群とCDKL5症候群は、これまでレット症候群の亜型とされていたが、近年の臨床研究から独立した疾患であるとの認識が欧米豪諸国から定着されてきている。世界的な疾患認識を踏まえて、本邦での調査結果から医療・介護の適正なあり方を提唱し、病態解明と治療法開発に寄与することが求められて

いる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Ito M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:11732  
1. doi: 10.1016/j.jns.2021.117321

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

MECP2重複症候群患者家族会との交流会（2020年8月2日）を開催した（オンライン）。シンポジウム開催を2021年2月に予定していたが、COVID19により延期した。

診断基準作成と疫学調査に関する研究

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所・客員教授

研究要旨

MECP2重複症候群とFOXG1症候群、CDKL5症候群の各疾患の文献資料と患者家族会の協力により診断基準案を作成した。日本小児科学会と日本重症心身障害者（児）学会の協力のもと、患者の有無とその診療状況について全国調査を行った。一次調査として診断基準案に合致する患者の有無について全国の施設にアンケート調査を行い集計・分析した。

A. 研究目的

MECP2重複症候群（MECP2DS）とFOXG1症候群、CDKL5症候群の疫学調査を行い、臨床、遺伝学的実態を明らかにし、診断基準を作成、小児慢性特定疾病及び指定難病登録のためのデータを作成。3症候群の普及と啓発を行う。

B. 研究方法

3症候群の文献資料と患者家族会の協力により診断基準案を作成。一次調査として全国の施設にアンケート調査を行い有病率、患者数を明らかにする。

（倫理面への配慮）

研究対象が重度発達障害の児童である事を十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養育者に協力の申し込みを行う。個人情報保護に配慮し、協力頂けない場合も不利益を受けない事を伝える。

C. 研究結果

一次調査でMECP2DSは770施設中550から回答が得られた（回収率77%）。2次調査の結果、23人が確認され、臨床的な顔貌、発達歴、けいれん、神経放射線学的特徴などが確認され早期診断の手がかりが判明した。CDKL5、FOXG1も一次回答が集まった。

D. 考察

日本における、希少難病の3疾患の診断基準作成の基礎ができ、全国調査により有病率が把握できた。

E. 結論

患者会と協働で進める研究により、患者さん同士の情報の共有、連絡網もできて有意義である。疾患の実態が把握でき今後の国の政策にも有用である。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

1, Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome. *Brain Dev* 2020;42: 705-712.

2, Takeguchi R, Takahashi S, Abata Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of *MECP2* duplication syndrome: Insight from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021 422:1-7.

2. 学会発表 無

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 無

2. 実用新案登録 無

3. その他 無

FOXG1遺伝子異常症の遺伝学的検査

研究分担者 黒澤健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長

研究要旨

FOXG1遺伝子異常症は、重度の知的障害、発達遅滞、出生後の小頭症、脳梁低形成、痙攣などを特徴とする小児期の神経発達障害で、FOXG1遺伝子の機能喪失変異・ハプロ不全変異を原因とする。臨床的にレット症候群との鑑別に挙げられることが多い。遺伝学的にこの鑑別は明確に可能ではあるものの、臨床症状は重複する部分があり、遺伝学的検査の確立が疾患診断に有用である。今回、次世代シーケンス解析により一元的にゲノムのコピー数変異 (CNV) と点変異を検出する解析系を構築し、4例で正確な診断をえることができた。FOXG1遺伝子の遺伝学的検査の臨床応用は可能と考えられた。

A. 研究目的

FOXG1遺伝子異常症は、重度の知的障害、発達遅滞、出生後の小頭症、脳梁低形成、痙攣などを特徴とする小児期の神経発達障害で、FOXG1遺伝子の機能喪失変異ないしはハプロ不全変異を原因とする。臨床的にレット症候群との鑑別に挙げられることが多い。遺伝学的にこの鑑別は明確に可能ではあるものの、臨床症状は重複する部分が少なくなく、遺伝学的検査の確立が疾患診断に有用である。

今回我々は、FOXG1異常症の遺伝学的検査の確立を目指して、従来当研究室で行ってきた解析手法をFOXG1の遺伝学的診断に適用し、その効果を検討した。

B. 研究方法

対象は、知的障害および先天性の発達遅滞を特徴とするこども医療センター遺伝外受診中の症例で、いずれも、臨床症状の組み合わせおよび通常の診療で行われる生化学的検査及び染色体検査からは、特定の診断確定に至らない症例であった。次世代シーケンサーによる疾患原因遺伝子変異スクリーニングは、卓上型次世代シーケンサーMiSeq（イルミナ社）ないしはHiSeq3000（イルミナ社）を用い、ゲノム上のターゲット領域のキャプチャーは、MiSeqプラットフォームではTruSight One Sequencing Panel（イルミナ社）、HiSeq3000ではSureSelect（アジレント・テクノロジーズ社）を使用した。解析パイプラインは、GATK、BWA、snpeff を主軸として、病原性予測として CADD、PolyPhen-2、SIFT、PROVEAN を用い、参照データベースとして gnomAD、ToMMo (jMorp)、HGVD、ClinVar、HGMD などを用いた。この解析により得られた fastq ファイルデータは、外部アクセスのないストレージ機器に保管し、CNV 検出プログラムに使用した。この CNV 検出プログラムは、次世代シーケンサーによる読み取りデータファイル fastq からデータ処理による read depths を Log2 変換し、可視化表示するもので、相対

的にエクソン単位で欠失ある場合には、緑表示、コピー数増加から重複が推測される場合には赤色表示する。マイクロアレイ表示と違和感のない、視覚的に認識しやすい方法である (Enomoto et al., 2020)。しかも、解析による揺らぎが反映される Log の変動は、Log 値に反映され、その絶対値により色の濃さを表示することから、視覚的認識が可能となっている。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査については、施設内倫理承認を得、個人情報情報は連結可能匿名化として解析を進めた。解析は、保護者の文書による同意を得たうえでおこなった。

C. 研究結果

解析をおこなった約 1200 例中 4 例において、疾患発症の原因と考えられる FOXG1 遺伝子異常を検出した。4 例中 3 例は、FOXG1 遺伝子内点変異で、1 例は FOXG1 を含む 14q12 領域の欠失であった。この欠失例は、メンデル遺伝病パネル解析のデータ変換による CNV 評価で検出されたもので、FOXG1 解析においても、メンデル遺伝病パネル解析および全エクソーム解析のデータで、一元的に点変異と CNV が同時に検出できることを確認した。

D. 考察

FOXG1 欠失症候群は、遺伝子内変異による FOXG1 の機能喪失あるいは欠失によるハプロ不全により、FOXG1 遺伝子の発現や FOXG1 タンパクの機能が障害されることで発症する。この症候群は、出生後の成長障害、小頭症、知的障害、言語発達の遅れ、ジスキネジア、てんかん、睡眠障害、過敏性の亢進、過度の泣き叫び、再発性の誤嚥、胃食道逆流などを特徴とする。画像上の特徴的な所見としては、前頭優位の脳回の異常、白質容積の低下、および脳梁低形成が挙げられる。FOXG1 欠失症候群症例のてんかんの経過は、原因となる遺伝子の変異の種類により異なる。欠失や遺伝子内変異を

持つ患者は、複雑部分発作から全身性強直間代発作まで、幅広い発作タイプを持つ傾向がある。一方で、FOXG1 重複症候群では乳児期の痙攣を示すことが多いとされている。遺伝子内の点変異または数塩基の挿入・欠失変異、微細欠失など、さまざまな変異メカニズムにより、FOXG1 の機能喪失・ハプロ不全が生じ、FOXG1 欠失症候群になる。しかし、この変異の多様性のため、遺伝学的検査は困難を極める。

今回我々は、本症候群の遺伝学的検査をより確実に、一元的に行うことを目指し、次世代シーケンスデータから点変異と同時に CNV も検出できる体制を構築した。4 例中 3 例で点変異を、1 例で確実に CNV を検出することができた。このことは、今後、FOXG1 欠失症候群の遺伝学的検査の体制を構築するうえで重要な知見となった。理由は、臨床症状のみで、FOXG1 欠失症候群の診断は困難であるからである。実際、4 例はいずれも、発達遅滞精査としての解析適応であり、解析前に FOXG1 欠失症候群の診断は得ていなかった。つまり、網羅的ゲノム解析で、初めて診断される疾患であるからである。

今後、臨床応用を視野に、解析スキームの再検討が課題と思われる。

#### E. 結論

網羅的解析データから、FOXG1 欠失症候群の遺伝学的検査・診断の可能性を検討した。解析パイプラインの工夫により、点変異に加え、CNV も正確に評価することが可能であった。今後、臨床応用が期待される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ikeda S, Akamatsu C, Ijuin A, Nagashima A, Sasaki M, Mochizuki A, Nagase H, Enomoto Y, Kuroda Y, Kurosawa K, Ishikawa H. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome caused by novel variants of FREM2. Hum Genome Var. 2020 Oct 2;7:32.
2. Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Katsumata K, Toyoshima K, Kurosawa K. Arthrogryposis multiplex congenita with polymicrogyria and infantile encephalopathy caused by a novel GRIN1 variant. Hum Genome Var. 2020 Sep 25;7:29.

##### 2. 学会発表

1. 黒澤健司 難病の遺伝学的検査の体制 第 27 回日本遺伝子診療学会大会 2020.9.10-12 オンライン
2. 黒澤健司 拡大した難病の保険収載遺伝学的検査とマイクロアレイ染色体検査の臨床実装 難病医療における遺伝学的検査の現状と課題 2021.2.27 ウェビナー

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

診断基準作成と疫学調査、遺伝子診断に関する研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科

研究要旨

MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の遺伝子診断体制を確立し、診療支援と疫学調査を進めることを目的とした。MECP2重複症候群では、臨床症状に基づく診断基準に合致していた4例中、MECP2遺伝子の数的異常を確認できたのは2例のみであり、本症の診断のためには遺伝子診断が必須であると考えられた。一方、FOXG1症候群とCDKL5症候群の新規診断例はそれぞれ1例であり、感度・特異度の高い診断基準の策定にはさらに症例の蓄積が必要である。

A 研究目的

MECP2 重複症候群及び FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の診療支援に向けて、遺伝子診断体制を確立し、疫学調査・解析を行う。

B 研究方法

MECP2 重複症候群では、MLPA 法にて MECP2 遺伝子の数的異常のスクリーニングを行い、より詳細な重複範囲の決定のためにはアレイ CGH 法を用いて解析する。転座が疑われる場合には、FISH 法を行う。FOXG1 症候群と CDKL5 症候群については、サンガー法あるいは MLPA 法にて行う。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、旭川医科大学倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行われる（承認番号 775, 17145）。

C 研究結果

MECP2 重複症候群の遺伝子診断の依頼は4例あり、そのうち2例で MLPA 法により数的異常を検出した。1例は array CGH 法により重複範囲が決定され、もう1例は解析中である。FOXG1 症候群は、遺伝子診断を依頼された1例で診断が確定した。CDKL5 症候群は、依頼を受けた2例中1例で診断が確定した。

D 考察

MECP2 重複症候群の遺伝子診断を行った4例は、臨床症状の診断基準を満たしていたが、そのうち2例では遺伝子検査により診断は否定された。本症の診断には、遺伝子検査が必須であると考えられた。

FOXG1 症候群と CDKL5 症候群については、臨床症状と遺伝子診断結果の蓄積により、感度・特異度の高い診断基準の策定を目指す必要がある。

E 結論

MECP2 重複症候群、FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の遺伝子診断体制を確立した。

F 研究発表

1. 論文発表

1. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. J Neurol Sci 2021; 422: 117321, doi: 10.1016/j.jns.2021.117321.

2. Akaba Y, Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Nabatame S, Saito H, Matsumoto N. Phenotypic overlap between FOXG1 syndrome and PDH deficiency. Clin Case Rep 2021; 9: 1711-1715

2. 学会発表  
なし

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. なし

診断基準作成と疫学調査に関する研究

分担研究者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学・講師

研究要旨

MECP2 重複症候群は、難治てんかんを生じる。特異な発作誘発因子として食事動作を有する患者を経験した。食事をとろうとする直前に、強直発作が生じる。食事が近づく視覚刺激か、食事をとろうとする予期により発作が誘発されている可能性を想定して、食事摂取直前に目隠しをすることで、食事時の発作がほぼ消失して、完食できるようになった。誘因のあるてんかん発作がある場合には、その誘因を上手に除去する方法を探することで、発作コントロールが改善する可能性が考えられた。

A. 研究目的

MECP2重複症候群は、2005年に初めて報告された疾患で、Xq28に存在するMECP2遺伝子が重複することによって生じる疾患である。乳児期の筋緊張低下や便秘、重度の知的障害、反復性の呼吸器感染、難治性てんかん、進行性の痙性麻痺を呈する。これまでに230名を超える患者が報告されており、てんかんの合併率も、およそ50%とされている。今回、特徴的な発作誘発因子を認めたMECP2重複症候群の患者を経験したので、文献的考察とともに報告する。

B. 研究方法

患者の特徴について後方視的に検討する。

（倫理面への配慮）

1 例の症例検討であり、倫理委員会による審査は不要である。

C. 研究結果

【症例】13歳男児

【家族歴】特記事項なし

【周生期歴】41週、2688gで仮死なく出生。生後呼吸障害と不整脈が出現し入院

【発達歴】頸定6か月、寝返り18か月、座位18か月、四つ這い18か月、独歩2歳8か月

【既往歴】特記事項なし

【現病歴】乳児期から発達遅滞があり、18か月より療育開始。4歳3か月時の新版K式にてDQ22。7歳時にMECP2重複症候群と診断

11歳2か月頃よりてんかん性スパズム様の発作が出現。11歳7か月より抗てんかん薬開始。

これまでの観察から、食事前後に強直発作が集中していた。さらに細かく観察すると、食事を食べさせようとスプーンを口に近づけた時に、スプーンに下顎や顔がぶつかってスプーンをはね飛ばすことは多いが、スプーンをくわえてから脱力をきたすことは決して

なく、口腔内触覚や味覚、嚥下動作が誘因となっている脱力発作ではないと考えられた。スプーンが近づく視覚刺激、あるいはもうじき食べられるという予期により、発作が誘発されている可能性を考えて、食べる直前に目隠しをすると、食事の最中に起こる発作が激減し、ほとんどの食事機会時に完食できるようになった。

D. 考察

食事を誘因とするてんかん（Eating reflex epilepsy）は、反射てんかんの中でもまれなてんかんである<sup>1</sup>。食事に関連しててんかん発作が生じるが、発作を生じる食事側の要因は、様々な要素がある。朝食、昼食、夕食といった時間帯、食事の始まり、途中、終わりといった時相、また、食事の種類として、米食、スパイスの聞いた食事、肉や魚、油っぽい食べ物、ミルク、温かい食べ物、冷たい食べ物、パン、リンゴと梨など様々である。また、誘発される発作の発作型は、焦点意識減損発作、焦点意識保持発作、焦点起始両側強直間代発作、認知異常を生じる発作、恐怖発作、腹部感覚発作、眼球偏倚発作、一点凝視発作、など多彩である。

MECP2重複症候群で、1例、食事誘発性てんかんが報告されている<sup>2</sup>。食物のにおいや味で誘発される発作で、特にスパイシーな香りに誘発されやすく、頸部の筋収縮が反復して、徐々に覚醒度が低下した。バルプロ酸大量療法とクロバザムがやや有効ではあったが、難治性で、スパイシーな食品を避けることも有用であった。

本患者では、誘因を正確に突き止めることはできなかったが、目隠しをすることで、食事時の発作を予防ができた。他のMECP2重複症候群でも、同様の誘因のある発作があるかどうかは不明だが、本患者のように誘因がある場合には、その誘因を取り除こうとする工夫が有用な可能性はあり、てんかんの管理には有用と

考えられた。

(文献)

1. Girges C, Vijiaratnam N, Wirth T, Tjoakarfa C, Idaszak J, Seneviratne U. Seizures triggered by eating - A rare form of reflex epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2020;83:21-31.
2. de Palma L, Boniver C, Cassina M, et al. Eating-induced epileptic spasms in a boy with MECP2 duplication syndrome: insights into pathogenesis of genetic epilepsies. *Epileptic disorders* 2012;14:414-417.

## E. 結論

食事を誘因としててんかん発作が生じるMECP2重複症候群を経験した。誘因がある場合には、誘因を回避することがてんかん発作コントロールに有用な可能性があり、そのメカニズムや予防策を工夫する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.
2. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.
3. 第40回 日本骨形態計測学会 : 20. 6. 18-20, Web開催 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一, 山城 隆
4. 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20. 08. 18-20, Web開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性GPI欠損症の1女児例 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子
5. KCNA遺伝子変異を認めたepisodic ataxia type1の1家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藪恵一 脳と発達 52: S222, 2020
6. 第 68 回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20. 10. 17, 大阪 焦点発作の群発およびstroke-

Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.

2. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.

### 2. 学会発表

1. 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20. 04. 30, パリ The effect of additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K
2. 第123回 日本小児科学会学術集会 : 20. 4. 10-12, Web開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症の1例 浜野彰太, 青天目 信, 大藪恵一 日本小児科学会雑誌124: 401, 2020
- like episodeで発症した、不完全型Sturge-Weber症候群の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一
7. 第16回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21. 01. 17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成Type II bの一例 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藪恵一

## 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