

<特集「胎児脳形成障害の診断における最新の知見」>

脳形成障害の分子診断

加 藤 光 広*

昭和大学医学部小児科学講座

Molecular Diagnosis of Brain Malformations

Mitsuhiro Kato

Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

抄 録

遺伝子解析技術の進歩により脳形成障害の原因遺伝子同定が加速しており、脳形成障害の分類は形態的特徴に加えて分子病態を考慮して再編されている。臨床においても分子診断が求められる時代が到来したが、日本の保険システムでは適用範囲は限られている。疾患によっては、皮質下帯状異所性灰白質と *DCX*、外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症と *ARX* のように、疾患と原因遺伝子が 1 対 1 で対応しており、臨床所見と画像所見に基づき Sanger 法による塩基配列解析が有用である。多小脳回や小頭症、小脳低形成のように遺伝子座異質性が強い疾患では次世代シーケンス技術を用いた全エクソーム解析もしくはターゲットキャプチャー法の費用対効果が高い。滑脳症の主要な原因遺伝子である *LIS1* と *DCX* はエクソン単位の変異検出のための MLPA 法の追加が望ましい。脳形成障害の分子診断には、正確な画像診断、最新の情報収集、疾患毎の解析方法の選択が必要である。

キーワード：滑脳症、多小脳回、介在ニューロン、微小管、チューブリン。

Abstract

Identification of the responsible gene for the brain malformations is rapidly advancing by virtue of a recent development of the gene analysis technique. Classification scheme of the brain malformation is reorganizing in consideration of molecular mechanism in addition to traditional morphological aspects. Molecular diagnosis of the brain malformations is becoming indispensable to medical examination, but health insurance system in Japan limits its application. If the relationship between a disease and a causative gene is one-on-one, such as subcortical band heterotopia and *DCX*, X-linked lissencephaly with abnormal genitalia and *ARX*, Sanger sequencing is the best way to detect a mutation based on the clinical and neuroradiological findings. Whole exome sequencing or custom target sequencing using next-generation sequencer are reasonable for diseases showing locus heterogeneity, such as polymicrogyria, microcephaly, cerebellar hypoplasia, in terms of cost-effectiveness ratio. MLPA method is useful to identify exon-deletion of *LIS1* and *DCX*, both are major causative genes for classical lissencephaly. Molecular diagnosis of brain malformations relies on accurate neuroradiological diagnosis, the cutting edge of molecular genetics and biology, and correct choice of gene analysis tool for each disorder.

Key Words: Lissencephaly, Polymicrogyria, Interneuron, Microtubulus, Tubulin.

平成28年3月3日受付

*連絡先 加藤光広 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

ktmt-hro@umin.ac.jp

はじめに

脳形成障害は、胎児期の正常な脳形成過程が何らかの原因によって障害され、形態的な異常をきたした疾患である。歴史的にまず病理所見に基づいて診断及び分類がなされ、気脳写・CT・MRIと画像診断の精度が上がるにつれて画像所見が重要視されるようになった。さらに近年は遺伝子解析技術の進歩によってヒトの脳形成障害の原因遺伝子が明らかにされ、原因遺伝子と脳の発生機構の解明と相まって、分子病態に応じて分類されるようになった。臨床においても、具体的な遺伝相談が技術的には可能になり、分子診断が求められる時代になっている。特にこの数年間は次世代シーケンサーを用いた網羅的解析により、原因解明が急速に進んでいる。滑脳症について言えば、1988年にMiller-Dieker症候群において17番染色体長腕の微細欠失が報告され、1993年にMiller-Dieker症候群において認められる古典型滑脳症において*LIS1*変異が同定され、1998年に皮質下帯状異所性灰白質もしくは二重皮質症候群において*DCX*変異が同定されたように、原因遺伝子の同定は5年間隔だった。現在では月単位で脳形成障害の新しい原因遺伝子が報告されており、当時とは隔世の感がある。分子診断の急速な進歩は脳形成障害に限ったことではなく、また脳科学全体の進歩も著しく、一人の臨床医が最先端の知識をくまなくカバーすることは困難な時代が到来している。本論文では、筆者が脳形成障害の画像診断と分子診断の研究のために留学していたシカゴ大学在職中から開始した脳形成障害の臨床相談・画像診断・遺伝子解析・親の会支援を含む包括的な診療支援を介して得られた情報に基づき、滑脳症、多小脳回、裂脳症、チューブリン病などの分子診断の現状について、筆者らの研究成果を交えながら述べる。

遺伝子座異質性と多面変異

MRIの普及と次世代シーケンサーを代表とする遺伝子解析技術の進歩により、脳形成異常についても数多くの原因遺伝子が同定され

ている。以前は原因遺伝子と疾患との対応は1対1でわかりやすかったが、現在ではひとつの遺伝子が複数の疾患の原因となる多面変異pleiotropyや複数の原因遺伝子が同じ表現型を示す遺伝子座異質性を考慮する必要がある。遺伝子と疾患との関連性は複雑になっている(図1)。脳形成障害の場合は、画像診断、特に頭部MRIが原因遺伝子の推定に有用である。ただし、多小脳回にみられるように遺伝子座異質性の顕著な例では表現型から原因遺伝子を推定することは必ずしも容易ではない。図に例示した以外にも小頭症や全前脳胞症、小脳形成異常症は遺伝子座異質性が顕著であり、ひとつひとつの遺伝子を概ねエクソン単位で調べるDHPLC法やHRM法による変異スクリーニングやSanger法によるシーケンスは効率が悪い。また、非特異的な脳形成異常や水頭症、髄膜瘤では、原因不明例がいまだに多い。次世代シーケンサーは、網羅的なりシーケンシングが可能であり、欧米では既に臨床目的で使用されている。

滑 脳 症

大脳新皮質の6層構造は、脳室帯および基底核原基で産生された神経細胞が、脳表に向かい脳室帯からは放射状に、基底核原基からは接線方向に移動して脳表の皮質に到達し層構造が形成される。滑脳症の基本病態は、何らかの原因による神経細胞の移動障害である。サイトメガロウイルスなどの胎内感染でも神経細胞の移動障害をきたすが、多くは遺伝子変異もしくはゲノムの構造異常が原因である(表1)。肉眼的には脳回の異常をきたし、無脳回、厚脳回、異所性灰白質に分類される(図2)。無脳回、厚脳回の古典型滑脳症では正常な6層構造を失い、*DCX*、*LIS1*変異では4層構造、*ARX*変異では3層構造、*CDK5*変異では2層構造を呈する。異所性灰白質では皮質への移動が完遂しなかった神経細胞集団が上衣下層もしくは白質に存在する。広義の滑脳症(神経細胞移動異常症)には細胞が脳表を越えて移動する丸石様異形成と、細胞移動後の分化異常が病態とされる多小脳回も包含される。

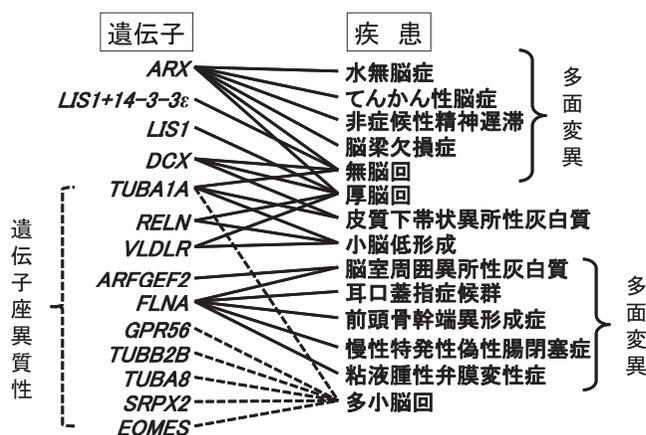


図1 主な脳形成障害の原因遺伝子と疾患との因果関係
 黒実線 (ARX, FLNA) が多面変異を表し、破線 (多小脳回) が遺伝子座異質性を表す。

表1 古典型滑脳症の原因遺伝子

遺伝子	座位	遺伝形式	主な表現型
LIS1	17p13.3	優性	無脳回・厚脳回・SBH
DCX	Xq23	X連鎖性(男)	無脳回・厚脳回・SBH
DCX	Xq23	X連鎖性(女)	SBH・厚脳回
ACTB	7p22.1	優性	Baraitser-Winter 症候群
ACTG1	17q25.3	優性	Baraitser-Winter 症候群
CDK5	7q36.1	劣性	無脳回・脳梁欠損・小脳低形成
KATNB1	16q21	劣性	小頭・無脳回・厚脳回・SBH
TUBA1A	12q13.12	優性	小頭・無脳回・厚脳回・脳梁欠損・小脳低形成
TUBB2B	6p25.2	優性	小頭・多小脳回・厚脳回 (傍シルビウス裂)・基底核異常・小脳低形成
TUBG1	17q21.2	優性	厚脳回・SBH
KIF2A	5q12	優性	厚脳回・SBH
RELN	7q22.1	劣性	厚脳回・小脳低形成
VLDLR	9p24.2	劣性	厚脳回・小脳低形成
ARX	Xp22.13	X連鎖性(男)	無脳回・厚脳回・脳梁欠損・基底核異常

SBH 皮質下帯状異所性灰白質

古典型滑脳症の原因遺伝子としてもっとも頻度が高い LIS1 は微小管依存性モータータンパク質のダイニンなどと結合し、微小管の調節を介して核移動と細胞移動に関与する。LIS1 の単独変異では前頭が厚脳回で後頭が無脳回を呈することが多いのに対し、滑脳症の代名詞ともなっている Miller-Dieker 症候群は、LIS1 遺伝

子から YWHAE (14-3-3ε) と CRK の両遺伝子を含む 17p13.3 領域の微細欠失が原因であり、8 の字形を呈する最重度の無脳回 (グレード 1) に特異顔貌や内臓奇形を伴う隣接遺伝子症候群である。YWHAE のノックアウトマウスは、LIS1 のノックアウトマウスと同様に大脳皮質と海馬の形成障害と神経細胞の移動障害を呈

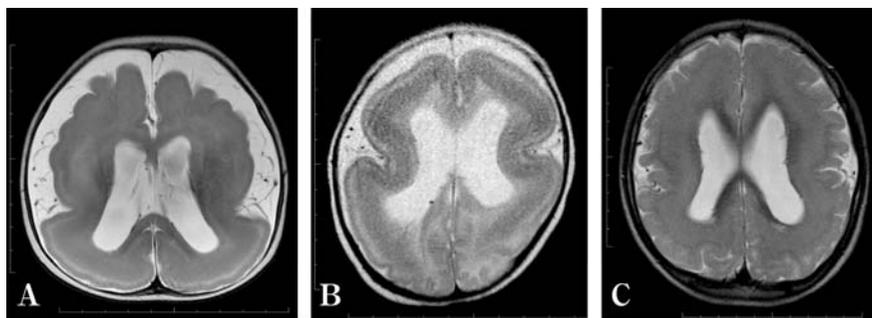


図2 古典型滑脳症の重症度

T2強調画像軸状断. *LIS1* 変異による前頭が厚脳回, 後頭が無脳回を呈するグレード3の古典型滑脳症 (A). *DCX* 変異による前頭が無脳回, 後頭の一部が厚脳回を呈するグレード3の古典型滑脳症 (B). *DCX* 変異によるグレード6の広汎性の皮質下帯状異所性灰白質 (C).

し, *YWHAЕ* と *LIS1* の二重変異ヘテロ接合体では, より強い移動障害を認めることが知られている. Miller-Dieker 症候群は FISH 法で診断可能であるが, *LIS1* 単独変異が疑われる併発奇形のない古典型滑脳症では, FISH 法で微細欠失が同定されない場合は Sanger 法による塩基配列解析もしくは MLPA 法によるエクソン単位の解析が必要となる.

皮質下帯状異所性灰白質は, 皮質直下の深部白質に神経細胞集団が帯状に存在し, 主に *DCX* 変異が原因である. *DCX* はリン酸化により微小管の構成分子であるチューブリンの重合を促進して安定化させ細胞移動に関与する. *DCX* は X 連鎖性であり, 皮質下帯状異所性灰白質の約 9 割は女であり, *DCX* 変異の男では皮質下帯状異所性灰白質よりも重度な無脳回もしくは厚脳回を呈する. *DCX* の体細胞モザイク変異によって男でも皮質下帯状異所性灰白質を呈することがある. 皮質下帯状異所性灰白質があっても無症状もしくは軽症の *DCX* 変異保因者となりうるため慎重な遺伝相談が必要である.

介在ニューロン病

外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症 X-linked lissencephaly with abnormal genitalia (XLAG) は, 後頭優位の古典型滑脳症もしくは単純脳回に脳梁欠損を伴い, 重症例では水無脳症を呈する. 全例男 (46, XY) だが, 外性器の低形成の

ために女兒とまちがわれることがあるため慎重な性別判断が求められる. GABA 作動性大脳介在ニューロンの発生に関与する *ARX* の機能喪失変異 (フレームシフト変異やナンセンス変異, ホメオドメインの非保存性ミスセンス変異, 等) が原因であり, XLAG の脳病理標本では非錐体細胞 (介在ニューロン) の欠落が認められる. XLAG 症例は生後 24 時間以内にミオクロヌスを主とする難治性のけいれん発作を頻回に起こし, あらゆる疾患の中でもっともてんかん発症が早い. *ARX* の機能喪失によって GABA が介在する大脳の抑制系が失われ, 相対的に興奮系が優位となるためと推測される. その一方, *ARX* の機能喪失変異の女性保因者の約半数は脳梁欠損のみを示す. また, *ARX* の機能獲得変異 (ポリアラニン配列の伸長変異, *aristaless* ドメインの喪失変異, 等) は脳形成障害をきたさないが, 知的障害や運動障害 (主にジストニア), てんかん発作などの大脳の機能障害を引き起こす (表 2). 重症度と発症時期はポリアラニン配列の伸びた長さに, それぞれ比例・反比例し, トリプレットリピート (三塩基反復配列) 病の特徴を示す. *ARX* の機能獲得変異による中枢神経系症状も介在ニューロンの機能異常が原因と推測される. *ARX* 変異による多様な表現型 (多面効果 pleiotropy) を包括し, 「介在ニューロン病」の概念が提唱されている.

表2 ARX 関連介在ニューロン病

奇形群 (機能喪失変異)
・外性器異常を伴う水無脳症
・外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症 (XLAG)
・外性器異常と脳梁欠損症(Proud 症候群)
・脳梁欠損症 (女)
非奇形群 (機能獲得変異)
・大田原症候群
・ジストニアを伴うウエスト症候群
・アテトーゼ型脳性麻痺
・X連鎖性ウエスト症候群 (ISSX)
・痙性と知的障害を伴うX連鎖性ミオクローニーてんかん
・ジストニアを伴うX連鎖性精神遅滞(Partington 症候群)
・非症候性X連鎖性精神遅滞 (MRX)

多小脳回・裂脳症

多小脳回は、皮質表層の過剰な折りたたみの特徴とし、皮髄境界が鮮明な新生児期にはMRIでもたくさんの小さい脳回が典型的に示される。乳児期後半以降、多小脳回は厚脳回や丸石様異形成と画像所見が類似してくる。胎内でのサイトメガロウイルス感染症や低酸素性虚血性脳症、1p36.3欠失症候群、22q11.2欠失症候群などの染色体異常、Aicardi症候群や中隔視神経異形成症、先天代謝異常症など多彩な基礎疾患に併発してみられ、原因遺伝子も多様である(遺伝子座異質性)。無脳回や厚脳回と原因遺伝子の共通性があり、多小脳回・丸石様異形成・古典型滑脳症の病態は重なり合っている。多小脳回の病変は中心溝とシルビウス裂の周辺に偏在することが多い。シルビウス裂近傍の構造異常を伴わない機能異常として、非定型良性小児部分てんかん、Landau-Kleffner症候群、先天性核上性球麻痺が挙げられ、総称して傍シルビウス裂症候群とよばれる。

裂脳症は大脳皮質が脳室に到達し、くも膜下腔と脳室が交通した先天的な脳形成異常であり、病変部位の皮質は多小脳回を呈する。多小脳回を伴わず、くも膜下腔と脳室が交通した状態、もしくは、最近では脳実質の欠損による側脳

室の拡大を含めた状態が孔脳症とよばれる。裂脳症と孔脳症に共通する原因遺伝子としてCOL4A1変異が同定された。裂脳症と孔脳症の病態は共通で、両者の違いは脳血管の破綻による出血時期(裂脳症は神経細胞の移動中で、孔脳症は移動後)と考えられていたが、COL4A1変異によって丸石様異形成を生じることがヒトとマウスで報告された。COL4A1変異の頻度は、画像上多小脳回(上述の如く丸石様異形成との鑑別は困難)を伴わず孔脳症と判断した群(61例中10例)よりも多小脳回を伴い裂脳症と判断した群(10例中5例)で高く、出血時期以外の分子病態の関与が示唆される。

チューブリン病

微小管はアクチンとともに細胞内の主要な構造タンパク質であり、有糸分裂、細胞運動、細胞内輸送に関わる。チューブリン tubulinは微小管の構成タンパク質であり、 α と β の2種類が存在し、ヘテロ二量体として規則的に共重合して管状となり微小管を構成する。微小管の制御を行うLISIとDCXの変異が古典型滑脳症をきたすように、チューブリン自体の異常でもさまざまな疾患をきたすことが明らかになり、総称してチューブリン病と呼ばれる(表3)。TUBA1Aは、小頭症、無脳回、脳梁欠損、橋小

表3 チューブリン病の原因遺伝子と表現型

遺伝子	遺伝様式	無脳回・厚脳回	異所性灰白質	多小脳回	出生時小頭	脳梁欠損	小脳低形成	基底核形成異常	脳幹形成異常	眼
<i>TUBA1A</i>	AD	+	+	+	+	+	+			視神経
<i>TUBA8</i>	AR			+		+			+	低形成
<i>TUBB2A</i>	AD						+			(軽度)
<i>TUBB2B</i>	AD			+	+		+	+	+	外眼筋 麻痺
<i>TUBB3</i>	AD			+			+	+		外眼筋 麻痺
<i>TUBB</i>	AD		+	+	+	+		+		小眼球
<i>TUBG1</i>	AD	+	+							

AD:常染色体優性、AR:常染色体劣性

脳低形成を特徴とする小滑脳症の主要な原因遺伝子である。この他に、*TUBB4A* は捻転ジストニー (DYT4)、基底核と小脳萎縮を伴う髄鞘低形成白質変性症 (HABC) の原因遺伝子でもある。

おわりに

脳形成障害の原因は多岐にわたるが、古典型滑脳症や丸石様異形成、橋小脳低形成など疾患によっては遺伝子変異が主要な原因であることが明らかになってきた。いまだ国内では遺伝子診断に対する保険適応は狭い範囲に限られ、研究目的としての解析が主体だが、欧米では遺伝子診断が遺伝カウンセリングとセットになり日常臨床として行われている。脳形成障害の診療の基本は画像診断であり、画像所見に基づき分子病態・原因遺伝子を推定し、遺伝子解析を行

うことが理想的である。いずれにしても症状や画像との臨床所見と原因遺伝子との間に存在する分子メカニズムを理解することが求められる。本稿では紙幅の関係で述べなかったが、一部の脳形成障害では分子標的治療が試みられようとしている。分子診断から分子病態の解明、分子標的治療へと一連の流れは加速しており、診療においても最新の情報収集が欠かせない。

謝辞

本稿の執筆に際してご協力いただきました患者様と御家族、および症例をご紹介いただきました主治医の方々、執筆機会を与えていただきました京都府立医科大学分子病態病理学教授伊東恭子先生に深謝申し上げます。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012; 135: 1348-1369.
- 2) Kato M: Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. *Front Neurosci* 2015; 9: e1-8.
- 3) Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the

- molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2003; 12 Spec No 1: R89-96.
- 4) 加藤光広：神経細胞移動障害の分子機構。日本小児科学会雑誌 2007; 111: 1361-1374.
 - 5) Forman MS, Squier W, Dobyns WB, Golden JA: Genotypically defined lissencephalies show distinct pathologies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 847-857.
 - 6) Magen D, Ofir A, Berger L, Goldsher D, Eran A, Katib N, Nijem Y, Vlodavsky E, Tzur S, Behar DM, Fellig Y, Mandel H: Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with a loss-of-function mutation in *CDK5*. *Hum Genet* 2015; 134: 305-314.
 - 7) Cardoso C, Leventer RJ, Ward HL, Toyo-Oka K, Chung J, Gross A, Martin CL, Allanson J, Pilz DT, Olney AH, Mutchinick OM, Hirotsune S, Wynshaw-Boris A, Dobyns WB, Ledbetter DH: Refinement of a 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 918-930.
 - 8) Toyo-oka K, Shionoya A, Gambello MJ, Cardoso C, Leventer R, Ward HL, Ayala R, Tsai LH, Dobyns W, Ledbetter D, Hirotsune S, Wynshaw-Boris A: 14-3-3epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker syndrome. *Nat Genet* 2003; 34: 274-285.
 - 9) Haverfield EV, Whited AJ, Petras KS, Dobyns WB, Das S: Intragenic deletions and duplications of the *LISI* and *DCX* genes: a major disease-causing mechanism in lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 911-918.
 - 10) Kato M, Kanai M, Soma O, Takusa Y, Kimura T, Numakura C, Matsuki T, Nakamura S, Hayasaka K: Mutation of the doublecortin gene in male patients with double cortex syndrome: somatic mosaicism detected by hair root analysis. *Ann Neurol* 2001; 50: 547-551.
 - 11) Kato M, Das S, Petras K, Kitamura K, Morohashi K, Abuelo DN, Barr M, Bonneau D, Brady AF, Carpenter NJ, Cipero KL, Frisone F, Fukuda T, Guerrini R, Iida E, Itoh M, Lewanda AF, Nanba Y, Oka A, Proud VK, Saugier-veber P, Schelley SL, Selicorni A, Shaner R, Silengo M, Stewart F, Sugiyama N, Toyama J, Toutain A, Vargas AL, Yanazawa M, Zackai EH, Dobyns WB: Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2004; 23: 147-159.
 - 12) Kato M, Dobyns WB: X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol* 2005; 20: 392-397.
 - 13) Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M, Omichi K, Suzuki R, Kato-Fukui Y, Kamiirisa K, Matsuo M, Kamijo S, Kasahara M, Yoshioka H, Ogata T, Fukuda T, Kondo I, Kato M, Dobyns WB, Yokoyama M, Morohashi K: Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002; 32: 359-369.
 - 14) Bonneau D, Toutain A, Laquerriere A, Marret S, Saugier-veber P, Barthez MA, Radi S, Biran-Mucignat V, Rodriguez D, Gelot A: X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG) : clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 2002; 51: 340-349.
 - 15) Kato M, Saitoh S, Kamei A, Shiraishi H, Ueda Y, Akasaka M, Tohyama J, Akasaka N, Hayasaka K: A longer polyalanine expansion mutation in the *ARX* gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome) . *Am J Hum Genet* 2007; 81: 361-366.
 - 16) Skorput AG, Gupta VP, Yeh PW, Yeh HH: Persistent Interneuronopathy in the Prefrontal Cortex of Young Adult Offspring Exposed to Ethanol In Utero. *J Neurosci* 2015; 35: 10977-10988.
 - 17) Golden JA, Harding BN: Cortical malformations: Unfolding polymicrogyria. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 471-472.
 - 18) Jansen AC, Oostra A, Desprechins B, De Vlaeminck Y, Verhelst H, Regal L, Verloo P, Bockaert N, Keymolen K, Seneca S, De Meirleir L, Lissens W: *TUBA1A* mutations: from isolated lissencephaly to familial polymicrogyria. *Neurology* 2011; 76: 988-992.
 - 19) Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT, Stoodley N, Marini C, Dubeau F, Malone J, Mitchell LA, Mandelstam S, Scheffer IE, Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Guerrini R, Dobyns WB: Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. *Brain* 2010; 133: 1415-1427.
 - 20) 加藤光広：先天性両側性傍シルビウス裂症候群。

- In: 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎 eds, 稀少難治てんかん診療マニュアル 東京: 診断と治療社; 2013: 60-61
- 21) Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H: Phenotypic Spectrum of *COL4A1* Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. *Ann Neurol* 2013; 73: 48-57.
- 22) Labelle-Dumais C, Dilworth DJ, Harrington EP, de Leau M, Lyons D, Kabaeva Z, Manzini MC, Dobyns WB, Walsh CA, Michele DE, Gould DB: *COL4A1* mutations cause ocular dysgenesis, neuronal localization defects, and myopathy in mice and Walker-Warburg syndrome in humans. *PLoS genetics* 2011; 7: e1002062.
- 23) Bahi-Buisson N, Poirier K, Fourniol F, Saillour Y, Valence S, Lebrun N, Hully M, Bianco CF, Boddaert N, Elie C, Lascelles K, Souville I, Beldjord C, Chelly J: The wide spectrum of tubulinopathies: what are the key features for the diagnosis? *Brain* 2014; 137: 1676-1700.
- 24) Oegema R, Cushion TD, Phelps IG, Chung SK, Dempsey JC, Collins S, Mullins JG, Dudding T, Gill H, Green AJ, Dobyns WB, Ishak GE, Rees MI, Doherty D: Recognizable cerebellar dysplasia associated with mutations in multiple tubulin genes. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 5313-5325.
- 25) Poirier K, Keays DA, Francis F, Saillour Y, Bahi N, Manouvrier S, Fallet-Bianco C, Pasquier L, Toutain A, Tuy FP, Bienvenu T, Joriot S, Odent S, Ville D, Desguerre I, Goldenberg A, Moutard ML, Fryns JP, van Esch H, Harvey RJ, Siebold C, Flint J, Beldjord C, Chelly J: Large spectrum of lissencephaly and pachygyria phenotypes resulting from de novo missense mutations in tubulin alpha 1A (*TUBA1A*). *Hum Mutat* 2007; 28: 1055-1064.
- 26) Kumar RA, Pilz DT, Babatz TD, Cushion TD, Harvey K, Topf M, Yates L, Robb S, Uyanik G, Mancini GM, Rees MI, Harvey RJ, Dobyns WB: *TUBA1A* mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2817-2827.
- 27) Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi J, Haginoya K, Wada T, Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H: Expanding the phenotypic spectrum of *TUBB4A*-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology* 2014; 82: 2230-2237.

著者プロフィール



加藤 光広 Mitsuhiro Kato

所属・職：昭和大学医学部小児科学講座・講師

略 歴：1988年3月 山形大学医学部卒業

1988年5月 山形大学医学部小児科

1990年10月～1991年3月 松戸市立病院新生児科

1991年4月～1992年7月 鳥取大学医学部脳神経小児科

1992年7月～1993年3月 北九州市立総合療育センター小児科

1993年4月～1995年3月 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第2部

1995年4月 山形大学医学部小児科

2001年9月～2003年8月 シカゴ大学人類遺伝学講座研究員

2003年9月 山形大学医学部小児科

2015年4月～現職

専門分野：小児神経学

最近興味のあること：脳形成障害・てんかんのトランスレーショナル研究, 神経伝達物質病の遺伝子治療, mTOR 関連疾患の分子標的治療

- 主な業績：1. Nakashima M, Saitu 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* 2015; 78: 375-386.
2. Kato M, Saitu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Miya K, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Kinoshita T, Matsumoto N. *PIGA* mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology* 2014; 82: 1587-1596.
3. Saitu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, Matsumoto N: De novo mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 2013; 45: 445-449, 449e441.
4. Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitu H: De Novo mutations in *GNAO1*, encoding a Galphao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 496-505.
5. Saitu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, Uruno K, Kumada S, Nishiyama K, Nishimura A, Okada I, Yoshimura Y, Hirai S, Kumada T, Hayasaka K, Fukuda A, Ogata K, Matsumoto N. *De novo* mutations in the gene encoding *STXBP1* (*MUNC18-1*) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008; 40: 782-788.
6. Kato M, Saitoh S, Kamei A, Shiraishi H, Ueda Y, Akasaka M, Tohyama J, Akasaka N, Hayasaka K. A longer polyalanine expansion mutation in the *ARX* gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007; 81: 361-366.