

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：83902

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21390319

研究課題名（和文）疾患モデルマウスを用いた PLEKHA5、SLC19A3 欠損症の病態解明

研究課題名（英文）The pathogenic mechanisms of severe intellectual disability caused by PLEKHA5 or SLC19A3 mutations studied using mouse models of the diseases.

研究代表者

若松 延昭 (WAKAMATSU NOBUAKI)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・遺伝学部・部長

研究者番号：60274198

研究成果の概要（和文）：重度知的障害が見られる 2 疾患から 2 個の病因候補遺伝子（*SLC19A3* と *PLEKHA5*）を同定し、同遺伝子に変異を導入した疾患モデルマウスを作製して疾患発症機序の解明を行った。1) 症例 1 には、*PLEKHA5* と *SFRS18* との間で相互転座が見られる。マウス海馬初代神経培養細胞を用いた発現実験より *PLEKHA5* が病因候補と示唆されたので、エクソントラップ法で作製した（熊本大学）ホモの *Plekha5* 欠失マウスを解析した。同マウスは 1 年以上生存し、脳にも明らかな異常は認められなかった。以上より、本症例では、*PLEKHA5* の欠損（ハプロ不全）だけではなく、染色体転座により作られる融合タンパク質の脳での発現が病態に関与していると考えられた。しかし、培養実験とマウス実験の結果が異なることより、Cre-loxP 系を用いた *Plekha5* ノックアウトマウスの解析が必要である。2) 症例 2 より同定した *SLC19A3* の E320Q 変異と相同の変異を持つ *Slc19a3* ノックイン (NI) マウスを作製した。通常の食餌である CE-2 では、ホモ NI マウスは野生型 (WT) と同様に 1 年以上生存したが、食餌中のビタミン B1 (以下、B1) 量を CE-2 の 35% まで減量すると全てのホモ NI マウスは 24 日前後で死亡した。以上より、症例では B1 に対する感受性が著しく亢進しており、大量の継続的な B1 投与が治療法になることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We identified mutations in candidate genes associated with 2 different diseases characterized by severe intellectual disability. Patient 1 had a balanced translocation t(6;12)(q16;p12). We analyzed the brains of homozygous *Plekha5* knockout mice produced using exon trap method at the Kumamoto University. The mice survived more than 1 year, and typical pathological findings were not noted by hematoxylin-eosin staining. The results suggested that haploinsufficiency of *PLEKHA5* and a fusion protein (c-terminal *PLEKHA5* expression driven by *SFRS18* promoter) caused by the translocation were involved in the pathogenesis of the disease in patient 1. Analysis of *Plekha5* knockout mice produced by conventional or Cre/loxP system is necessary to confirm the phenotype of *Plekha5* deficient mouse. Patient 2 had severe intellectual disability and specific magnetic resonance imaging findings, including abnormal density of basal ganglions and severe brain atrophy. We identified a missense mutation (E320Q) in *SLC19A3* encoding thiamine (vitamin B1) transporter in the patient and generated a knock-in (NI) mouse that had the equivalent mutation as in the patient. The NI mice survived more than 1 year when fed standard mouse chow, CE-2 (Clea Japan Inc., Tokyo, Japan). However, when the homozygous NI mice were provided special feed CE-2 containing 35% vitamin B1, they died after 24 days; however, the feed did not affect the survival of wild-type and heterozygous NI mice. These results suggest that the patients harboring E320Q mutation in *SLC19A3* have specific sensitivity for vitamin B1, and intake of high dose vitamin B1 is the possible treatment for the patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
平成22年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
平成23年度	3,200,000	1,230,000	4,430,000
平成24年度	900,000	0	900,000
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児神経学

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、重度知的障害を呈する2疾患の染色体と遺伝子解析を行い、以下の変異を同定した。1) 出生直後から點頭てんかんと著明な脳萎縮が出現する家族性疾患の病因遺伝子座を連鎖解析で染色体2q36近傍の14Mbの領域に限定し、その領域内の16個の病因候補遺伝子の全てのエクソンとその近傍のイントロン領域の変異解析を行った。その結果、*SLC19A3* にミスセンス変異(E320Q; 320番目のグルタミン酸がグルタミンに変化)を同定した(文献9)。また、2) 染色体6q16と12p12に均衡転座が見られ、海馬の低形成を伴った重度知的障害症例を解析し、12p12の転座断点部位は*PLEKHA5*の第21イントロン内、6番q16の転座断点部位は*SFRS18*の第1イントロンであることを明らかにした。その結果、患者ではこの2つの蛋白質の発現量が半減し、両遺伝子の相互転座により*SFRS18*のプロモーターで誘導される融合蛋白質が作られることが判明した。

2. 研究の目的

重度知的障害が見られる2疾患から同定した2個の病因候補遺伝子(*SLC19A3*と*PLEKHA5*)に変異を導入した疾患モデルマウスを作製して疾患発症機序の解明を行う。

3. 研究の方法

1) 熊本大学で作製した*Plekha5*エクソントラップマウスよりホモの*Plekha5*欠失マウスを作製し、脳の病理学的解析を行った。2) 症例より同定した*SLC19A3*のE320Q変異と相同の変異(XX)を持つ*Slc19a3*ノックイン(NI)マウスを作製し、様々な量のB1を含む食餌で飼育し、野生型との生存日数、血中B1量を測定した。

4. 研究成果

1) エクソントラップで作製したホモの

*Plekha5*欠失マウス脳の病理学的解析を行ったが、症例と同様の海馬の異常は認められなかった。以上より、本症例では、*PLEKHA5*の欠損(ハプロ不全)だけではなく、染色体転座により作られる融合タンパク質(*SFRS18*プロモーターによって発現するC末端部分の*PLEKHA5*)の脳での発現も症例の病態に関与していると考えられた。2) 通常の食餌であるCE-2では、ホモNIマウスは野生型(WT)と同様に1年以上生存したが、ホモNIマウスの血中のB1量は123ng/mLであり、WTの1/3以下に低下していた。B1量をCE-2の35%まで減量すると全てのホモNIマウスは24日前後で死亡した。以上より、症例ではB1に対する感受性が著しく亢進しているが、大量の継続的なB1投与が治療法になることが示唆された。高ビオチン食餌での飼育も行ったが、本NIマウスには、論文報告にあるような有効性は未だ認めていない。今後、本NIマウス以外にノックアウトマウスも用いたB1やビオチンの治療効果の判定など、本研究の継続が重要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件、すべて査読有)

- ① Fu R, Ceballos-Picot I, Torres R, Larovere L, Yamada Y, Nguyen KV, Hegde M, Visser JE, Schretlen DJ, Nyhan WL, Puig JG, O'Neill PJ, Jinnah HA, for the Lesch-Nyhan Disease International Study Group: Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain*, in press, 2013.
- ② Yamada K, Takado Y, Kato YS, Yamada Y, Ishiguro H, Wakamatsu N: Characterization of the mutant β -subunit of β -hexosaminidase for dimer formation responsible for the adult form of Sandhoff disease with the motor neuron disease

- phenotype. *J Biochem* 153: 111-119, doi:10.1093/jb/mvs131, 2013.
- ③ Yamada K, Nomura N, Yamano A, Yamada Y, Wakamatsu N: Identification and characterization of splicing variants of PLEKHA5 (Plekha5) during brain development. *Gene* 492: 270-275, doi:10.1016/j.gene.2011.10.018, 2012.
- ④ Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N: *MBTPS2* mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet A*, 158A: 97-102, doi: 10.1002/ajmg.a.34373, 2012.
- ⑤ Yamada Y, Wakamatsu N, Taniguchi A, Kaneko K, Fujimori S: Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) mutations in Asian population. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30: 1248-1255, doi:10.1080/15257770.2011.603714, 2011.
- ⑥ Yamada Y, Yamada K, Nomura N, Yamano A, Kimura R, Naiki M, Fukushi D, Wakamatsu N, Taniguchi A, Kaneko K, Fujimori S: Molecular analysis of X-linked inborn errors of purine metabolism: *HPRT1* and *PRPS1* mutations. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30: 1272-1275, doi:10.1080/15257770.2011.597369, 2011.
- ⑦ Mizuno S, Fukushi D, Kimura R, Yamada K, Yamada Y, Kumagai T, Wakamatsu N: Clinical and genomic characterization of sibling with a distal duplication of chromosome 9q [9q34.1-qter]. *Am J Med Genet A*, 155A: 2274-2280, doi: 10.1002/ajmg.a.34160, 2011.
- ⑧ Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki K, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N: Characterization of a *de novo* balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation. *Am J Med Genet A*, 152A: 3057-3057, doi: 10.1002/ajmg.a.33174, 2010.
- ⑨ Yamada K, Miura K, Hara K, Suzuki M, Nakanishi K, Kumagai T, Ishihara N, Yamada Y, Kuwano R, Tsuji S, Wakamatsu N: A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. *BMC Medical Genetics* 11:171 (22 December 2010), doi:10.1186/1471-2350-11-171, 2010.
- ⑩ Yamada Y, Yamada K, Nomura N, Yamano A, Kimura R, Tomida S, Naiki M, Wakamatsu N: Molecular analysis of two enzyme genes, *HPRT1* and *PRPS1*, causing X-linked inborn errors of purine metabolism. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 29: 291-294, doi: 10.1080/15257771003738691, 2010.
- [学会発表] (計 42 件)
- ① 山田裕一, 若松延昭: HPRT 欠損症の原因となる新たな *HPRT1* 遺伝子変異. 日本痛風・核酸代謝学会 (東京) 2013.2.15.
- ② 松田安史, 岸 慎治, 山内高弘, 吉田 明, 上田孝典, 山田裕一, 三澤美和, 江川克哉, 中村真希子, 市田公美: 若年発症の高尿酸血症・痛風により判明した Lesch-Nyhan-variant の一家系症例. 日本痛風・核酸代謝学会 (東京) 2013.2.15.
- ③ 内木美紗子, 越知信彦, 加藤有介, Jamiyan Purevsuren, 山田憲一郎, 原 紳也, 木村礼子, 山田裕一, 熊谷俊幸, 山口清次, 若松延昭: 末梢神経障害と副甲状腺機能低下症を伴ったミトコンドリア三頭酵素 (MTP) 欠損症. 東海臨床遺伝・代謝懇話会 (名古屋) 2013.2.12.
- ④ 山田裕一, 山田憲一郎, 福原弥生, 木村礼子, 福士大輔, 水野誠司, 黒澤健司, 岡本伸彦, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群の原因となる新たな *ZEB2* 遺伝子変異. 日本生化学会大会 (福岡) 2012.12.16.
- ⑤ 山田憲一郎, 福原弥生, 水野誠司, 内木美紗子, 木村礼子, 山田裕一, 中西圭子, 若松延昭: BRESEK/BRESHECK 症候群の原因遺伝子 (*MBTPS2*) の脳発達における機能解析. 日本生化学会大会 (福岡) 2012.12.16.
- ⑥ Yamada Y, Yamada K, Fukushi D, Miura K, Nomura N, Yamano A, Kumagai T, Wakamatsu N: Molecular analysis of benign familial neonatal-infantile convulsion in a Japanese family. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (San Francisco, USA) 2012.11.9.
- ⑦ 山田裕一, 山田憲一郎, 福原弥生, 木村礼子, 福士大輔, 水野誠司, 黒澤健司, 岡本伸彦, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群の原因となる新たな *ZEB2* 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会 (東京) 2012.10.26.
- ⑧ 福士大輔, 木村礼子, 山田憲一郎, 福原弥生, 内木美紗子, 石原尚子, 水野誠司, 熊谷俊幸, 山田裕一, 若松延昭: 異数性が見られる未知の知的障害の細胞遺伝学的解析. (財) 染色体学会 (旭川) 2012.10.6.
- ⑨ Mizuno S, Naiki M, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N: BRESEK/BRESHECK syndrome and IFAP syndrome are allelic disorder caused by mutation in *MBTPS2*. European Human Genetics Conference 2012 (Nürnberg, Germany) 2012.6.24.
- ⑩ 井上佳世, 三島裕子, 大町和美, 山本悠斗, 若松延昭, 岡本伸彦: Mowat-Wilson 症候群の遺伝カウンセリング症例報告. 日本遺伝カウンセリング学会 (松本) 2012.6.9.
- ⑪ 篠原佳彦, 野崎早弥子, 長谷川弘, 山田裕一, 市田公美: 赤血球中ホスホリピロリン酸の LC-MS/MS を用いた直接定量. 日本薬学会年会 (札幌) 2012.3.30.
- ⑫ 山田裕一, 若松延昭: 遺伝病診療: HPRT 欠

- 損症診断. シンポジウム 1 「核酸代謝の研究はいかに生命科学の発展に寄与したか」, 日本痛風・核酸代謝学会 (奈良) 2012.2.16.
- ⑬ 山田憲一郎, 山田裕一, 野村紀子, 山農亜里佐, 若松延昭: 運動ニューロン疾患を呈する成人型 Sandhoff 病の Hex A 活性に対する Pyrimethamine の効果. 日本人類遺伝学会/東アジア人類遺伝学会共同大会 (千葉) 2011.11.10.
- ⑭ 山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 西恵理子, 石原尚子, 今高城治, 鈴木由香, 鮫島希代子, 秋丸憲子, 松田圭子, 岡本伸彦, 平木洋子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群における *ZEB2* 遺伝子解析. 日本人類遺伝学会/東アジア人類遺伝学会共同大会 (千葉) 2011.11.10.
- ⑮ 富永牧子, 古谷憲好, 榎本啓典, 岩崎陽子, 今高城治, 鈴木 宏, 若松延昭, 黒澤健司: 欠失型 Mowat-Wilson 症候群の 2 症例. 日本人類遺伝学会/東アジア人類遺伝学会共同大会 (千葉) 2011.11.10.
- ⑯ Yamada K, Miura K, Hara K, Suzuki M, Nakanishi K, Kumagai T, Ishihara N, Yamada Y, Kuwano R, Tsuji S, Wakamatsu N: A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. International Congress of Human Genetics and Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Montreal, Canada) 2011.10.13.
- ⑰ Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Nishi E, Ishihara N, Akimaru N, Urano M, Matsuda K, Okamoto N, Hiraki Y⁴, Wakamatsu N: Molecular analysis of *ZEB2* responsible for the Mowat-Wilson syndrome. International Congress of Human Genetics and Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Montreal, Canada) 2011.10.13.
- ⑱ 山田憲一郎, 山田裕一, 若松延昭: 運動ニューロン疾患の症状を呈する成人型 Sandhoff 病の β -hexosaminidase 活性に対する pyrimethamine 効果. 日本生化学会大会 (京都) 2011.9.22.
- ⑲ 山田裕一, 山田憲一郎, 三浦清邦, 野村紀子, 山農亜里佐, 熊谷俊幸, 若松延昭: 新生児・乳児期に発症する良性の家族性けいれんの遺伝子解析. 日本生化学会大会 (京都) 2011.9.22.
- ⑳ 平木洋子, 山田裕一, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群の成長・発達における特性と課題. 日本小児神経学会 (岡山) 2011.7.23.
- ㉑ 水野誠司, 西恵理子, 村松友佳子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群の耳介形態. 日本先天異常学会学術集会 (東京) 2011.7.22.
- ㉒ Yamada Y, Wakamatsu N, Taniguchi A, Fujimori S: Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiencies in Asian population. 14th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, “Inborn errors of metabolism/Molecular mechanisms of disease” (Tokyo) 2011.2.20.
- ㉓ 山田憲一郎, 三浦清邦, 原 賢寿, 鈴木基正, 中西圭子, 熊谷俊幸, 石原尚子, 山田裕一, 桑野良三, 辻 省次, 若松延昭: 多様な臨床症状と脳 MRI 画像を呈する SLC19A3 異常症. 東海臨床遺伝・代謝懇話会 (名古屋) 2011. 2.1.
- ㉔ Yamada Y, Yamada K, Nomura N, Yamano A, Kimura R, Naiki M, Wakamatsu N, Taniguchi A, Kaneko K, Fujimori S: Molecular analysis of the X-linked inborn errors of purine metabolism: *HPRT1* and *PRPS1* mutations. 14th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Tokyo) 2011.2.19.
- ㉕ 谷口敦夫, 山田裕一, 関田千恵子, 川本 学, 金子裕隆, 山中 寿: *HPRT* 遺伝子 exon1 を含む、広範囲の欠失を認めた Lesch-Nyhan 症候群の 1 家系例. 日本痛風・核酸代謝学会 (東京) 2011.2.18.
- ㉖ 山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 古谷憲孝, 松尾真理, 浦野真理, 平木洋子, 秋丸憲子, 松田圭子, 岡本伸彦, 黒澤健司, 斎藤加代子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群典型例にみられた新しい *ZFH1B* 遺伝子変異. 日本生化学会日本分子生物学会合同大会 (神戸) 2010.12.10.
- ㉗ 内木美紗子, 山田憲一郎, 山田裕一, 山農亜里佐, 木村礼子, 野村紀子, Purevsuren J, 熊谷俊幸, 山口清次, 若松延昭: 副甲状腺機能低下症と末梢神経障害を伴ったミトコンドリア三頭酵素 (MTP) 欠損症の病態解明. 日本生化学会日本分子生物学会合同大会 (神戸) 2010.12.10.
- ㉘ 山田憲一郎, 高堂裕平, 山田裕一, 石黒英明, 若松延昭: Motor neuron disease の症状を呈する成人型 Sandhoff 病の病態解明. 日本生化学会日本分子生物学会合同大会 (神戸) 2010.12.7.
- ㉙ Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Furuya N, Matsuo M, Urano M, Hiraki Y, Kurosawa K, Saito K, Wakamatsu N: Novel mutations of *ZFH1B* responsible for the typical cases of Mowat-Wilson syndrome. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Washington DC, USA) 2010.11.5.
- ㉚ Mizuno S, Oshiro M, Seishima M, Okamoto N, Makita Y, Wakamatsu N: Ectodermal dysplasia, vertebral anomaly, Hirschsprung disease, growth and mental retardation: a clinical report of a boy with BRESEK syndrome. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Washington DC, USA) 2010.11.4.
- ㉛ 山田憲一郎, 高堂裕平, 山田裕一, 石黒英明, 若松延昭: 運動ニューロン疾患の症状を呈する成人型 Sandhoff 病の病態解明. 日本人類遺伝学会 (さいたま) 2010.10.28.
- ㉜ 山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 古谷憲孝, 松尾真理, 浦野真理, 平木洋子, 黒澤健司,

- 斎藤加代子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群典型例における *ZFH1B* 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会 (さいたま) 2010.10.28.
- ③ 水野誠司, 西恵理子, 村松友佳子, 谷合弘子, 若松延昭: 9q32 欠失の 2 例-ゲシュタルトで認識可能な症候群の可能性. 日本人類遺伝学会 (さいたま) 2010.10.28.
- ③④ 平木洋子, 坪倉ひふみ, 夜船展子, 土方 希, 山根希代子, 田辺明男, 伊予田邦昭, 山田裕一, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群の遺伝型と表現型の関連-自験例から. 中国四国小児科学会 (広島) 2010.10.28.
- ③⑤ 村松友佳子, 西恵理子, 谷合弘子, 山田裕一, 若松延昭, 久保田優, 水野誠司: ダウン症候群小児における血清尿酸値の検討. 日本小児遺伝学会学術集会 (盛岡) 2010.4.22.
- ③⑥ 村松友佳子, 山田裕一, 若松延昭, 久保田優: ダウン症候群における血清尿酸値の検討. 日本痛風・核酸代謝学会 (大阪) 2010.2.25.
- ③⑦ Yamada K, Fukushi D, Kimura R, Yamada Y, Wakamatsu N: Characterization of CHD 6 associate proteins at mitosis. 日本分子生物学会年会 (横浜) 2009.12.9.
- ③⑧ 内木美紗子, 山田憲一郎, 山田裕一, 木村礼子, 熊谷俊幸, 若松延昭: 末梢神経障害を伴った先天性副甲状腺機能低下症姉弟例の遺伝子解析. 日本生化学会大会 (神戸) 2009.10.24.
- ③⑨ Yamada Y, Yamada K, Yamano A, Nomura N, Wakamatsu N: Molecular analysis of two enzymes, HPRT and PRPP synthetase, causing X-linked inborn errors of purine metabolism. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Honolulu, USA) 2009.10.23.
- ④⑩ 内木美紗子, 山田憲一郎, 山田裕一, 木村礼子, 熊谷俊幸, 若松延昭: 末梢神経障害を伴った先天性副甲状腺機能低下症姉弟例の遺伝子解析. 日本人類遺伝学会 (東京) 2009.9.25.
- ④⑪ 山田裕一, 山農亜里佐, 野村紀子, 木村礼子, 山田憲一郎, 若松延昭: X 連鎖性プリン代謝異常症に関わる 2 酵素遺伝子 (*HPRT1*, *PRPS1*) の変異解析. 日本人類遺伝学会 (東京) 2009.9.24.
- ④⑫ Yamada Y, Nomura N, Yamano A, Yamada K, Wakamatsu N: Molecular analysis of two enzyme genes, *HPRT1* and *PRPS1*, causing X-linked inborn errors of purine metabolism. 13th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Stockholm, Sweden) 2009.6.22.
- 雄 編, pp 282-283, 2013.
- ③ 山田裕一: ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.19 「先天代謝異常症候群 (第 2 版) -病因・病態研究. 診断治療の進歩-」 (上), pp 573-583, 2012.
- ④ 山田裕一: PRPP 合成酵素遺伝子 *PRPS1* の遺伝子異常に起因する 4 つの症候群. 痛風と核酸代謝 36: 1-8, 2012.
- ⑤ Fukushi D, Mizuno S, Yamada K, Kimura R, Yamada Y, Kumagai T, Wakamatsu N: Aneuploidy and intellectual disability. in *Aneuploidy in Health and Disease*, Storchova Z ed, InTech-Open Access Publisher (Rijeka, Croatia), pp 107-122, 2012.
- ⑥ 山田裕一: 核酸代謝異常 (Lesch-Nyhan 症候群など). 小児科診療-増刊号「特集小児の治療指針」, 73 (suppl): 520-522, 2010.
- ⑦ 山田裕一: HPRT 欠損症. 「特集: 尿酸産生異常の成因」. 高尿酸血症と痛風 17: 118-123, 2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

若松 延昭 (WAKAMATSU NOBUAKI)
愛知県心身障害者コロニー
発達障害研究所・遺伝学部・部長
研究者番号: 6 0 2 7 4 1 9 8

(2) 研究分担者

山田 裕一 (YAMADA YASUKAZU)
愛知県心身障害者コロニー
発達障害研究所・遺伝学部・室長
研究者番号: 7 0 1 9 1 3 4 3

山田 憲一郎 (YAMADA KENICHIRO)
愛知県心身障害者コロニー
発達障害研究所・遺伝学部・主任研究員
研究者番号: 3 0 2 9 1 1 7 3

(3) 連携研究者

水野 誠司 (MIZUNO SEIJI)
愛知県心身障害者コロニー
発達障害研究所・遺伝学部・研究員 (非常勤)
研究者番号: 2 0 3 9 3 1 5 0

[図書] (計 7 件)

- ① 山田裕一: HGPRTase の遺伝子異常と女兒例の発見. 特集「日本が貢献した世界的新知見」, 高尿酸血症と痛風 21: 27-32, 2013.
- ② 山田裕一: HPRT 欠損症 (Lesch-Nyhan 症候群). 先天代謝異常ハンドブック (中山書店), II 各論, 12 章プリン・ピリミジン代謝異常, 遠藤文