

令和元年5月24日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02548

研究課題名(和文)次世代手法でのノックインラットと人工患者iPS細胞を用いたてんかんの分子治療開発

研究課題名(英文)Development of molecular therapy for epilepsy using knock-in rats and artificial patient iPS cells with next generation methodologies

研究代表者

廣瀬 伸一(Hirose, shinichi)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：60248515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,200,000円

研究成果の概要(和文)：次世代シーケンサーによるてんかんの責任遺伝子変異同定と *in vitro* 解析を行い、二種のてんかんで新規の関係遺伝子の発見を行った。遺伝子変異を有する“ラット”の作出とてんかんの分子病態の *in vivo* 解析を行い、二系統のラットと数種の遺伝子改変マウスを作出した。変異を導入した“人工患者iPS細胞”を用いたてんかんの分子病態の *ex vivo* 解析を行い、ドラベ症候群の分子病態を明らかにした。遺伝子改変動物とiPS細胞由来神経細胞を用いた病態に基づく革新的治療開発を行い、候補化合物を同定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多様性に富むてんかんに正しく分類し診断することができ、より適切な治療が可能となり、遺伝相談への対応もより正確になった。今後、抗てんかん薬を病態に基づき開発可能で、副作用の少ない、より効果的な新薬が期待できる。また、てんかんの発症における年齢依存性の解明などを通じ、遺伝子の時限発現と脳の機能発達といった脳の生物学的理解が深まると期待される。以上から本研究の成果は、いまだ副作用の多い抗てんかん薬に頼らざるを得ない全世界1000万人以上と目される患者さんの健康福祉に貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Genetic abnormalities including some in two novel epilepsy genes have been identified in epilepsy phenotypes using the next generation sequence. The molecular pathogenesis of the epilepsy phenotypes have been also investigated with the genetic information available. Two strains of rats bearing genetic mutations identified in human epilepsy have been genetically engineered. Similarly, several strains of genetically engineered mice have been generated. The molecular pathomechanisms of epilepsies have been investigated *in vivo* with the animals. Artificial patient iPS cells harboring a mutation causing Dravet syndrome have been successfully generated. With these cells, the underlying molecular pathomechanisms of Dravet syndrome have been uncovered. With these genetically engineered animals and iPS cells, the development of novel therapies based upon the molecular pathogenesis of epilepsies have been initiated and several candidate compounds have been found.

研究分野：神経内科

キーワード：てんかん 遺伝子改変動物 iPS細胞 分子病態 創薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、一貫して小児てんかんの分子病態に焦点をあて研究を続けてきた。

その内訳は以下のようなものであった。

- #1 申請者らは 500 種以上のてんかんの責任遺伝子変異を見出してきた。
- #2 次世代シークエンサーを利用して、世界に先駆けててんかんを来す小児交互性片麻痺の責任遺伝子を明らかにした。
- #3 これら変異による病態を電気生理学的、細胞生物学的に明らかにしてきた。
- #4 ヒトてんかんの遺伝子変異を遺伝子組換えで導入し、人間と同じ自発てんかん発作型を有するてんかんモデル“ラット”作出に世界で初めて成功した。
註※マウスは遺伝子改変が比較的容易であったため多用されるが、ヒトてんかんと類似症状を呈し、てんかん研究での歴史があるラットが優れている。
- #5 作出したラットを使用して、てんかんの病態に基づく画期的なてんかんの発症予防を示した。
- #6 ノックアウトマウスを短時間で安価に作出する方法を開発して、キックインマウスと名付けた。
- #7 てんかん患者より iPS 細胞を樹立し、神経細胞に分化させることに成功し、その病態を世界に先駆け発表した。

2. 研究の目的

全体構想として、申請者らが設立・管理するてんかん遺伝子バンクと次世代シークエンサーを利用して変異をスクリーニングする。発見された変異による異常を *in vitro* で検証する。さらにその変異を持つ、てんかんモデル“ラット”を最新の遺伝子改変技術で作出し、てんかんの分子病態を *in vivo* で明らかにする。加えて、発見された遺伝子異常を導入した“人工患者 iPS 細胞”を用いて、細胞レベルでのてんかんの分子病態を *ex vivo* で明らかにする。この動物と iPS 細胞を利用し革新的な治療の開発を行うことであり、具体的な目的として以下の 4 点とした。

- A. てんかん遺伝子バンクの資料をもとに、次世代シークエンサーにより遺伝子変異を同定する。
- B. 見出された遺伝子変異を有する“ラット”を作出し、てんかんの分子病態を *in vivo* で明らかにする。
- C. 変異を導入した“人工患者 iPS 細胞”を用いて、てんかんの分子病態を *ex vivo* で明らかにする。
- D. BとCを利用し、分子病態に基づく革新的なてんかんの予防法・治療法を開発する。

3. 研究の方法

- A: 次世代シークエンサーによるてんかんの責任遺伝子変異同定と *in vitro* 解析
【概要】申請者らが収集・管理している遺伝子バンクを利用して、すで実績のある遺伝子変異同定を、次世代シークエンサーを利用し加速して、網羅的に変異を高速スクリーニングする。変異が病的か細胞生物学的・神経生理学的に *in vitro* で検証する。研究が当初計画どおりに進まない場合は、既に実績のある従来型のキャピラリーシークエンサー（三台）による検索を実施する。
- B: 遺伝子変異を有する“ラット”の作出とてんかんの分子病態の *in vivo* 解析
【概要】すでに、従来得られなかった遺伝子改変“ラット”（0 ノックアウトラット）の作出に最新の遺伝子工学技術を利用して成功した。今回は類似法により、I ノックイン“ラット”の作出。II すでに独自にマウスで開発したキックイン EX法によるキックイン“ラット” EX 作出。の二法により、複数のてんかんモデル“ラット”を作出する。III 表現型と神経生理学的・薬理的検定を行う。研究が当初計画どおりに進まない時のために、遺伝子改変“ラット”の作出は複数の方法・遺伝子で行う。
- C: 変異を導入した“人工患者 iPS 細胞”を用いたてんかんの分子病態の *ex vivo* 解析
【概要】患者由来の変異を正常対照 iPS 細胞に CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術を使い導入して、“人工患者 iPS 細胞”を樹立する。その後神経細胞に分化させてその分子病態を明らかにする。また、研究が当初計画どおりに進まない時に備え、患者由来 iPS 神経細胞も継続樹立し、またヒト継代培養海馬細胞を用いた“人工患者海馬細胞”も並行して樹立する。
- D: 遺伝子改変動物と iPS 細胞由来神経細胞を用いた病態に基づく革新的治療開発
【概要】遺伝子改変動物の作出と iPS 細胞由来の神経細胞により分子病態に基づいた革新的治療の道が開けた。①ノックアウト・インラットを用いて病態に強く関係するトランスポーターを阻害するてんかん予防研究 ②iPS 細胞から分化させた神経細胞を用いて次世代微小電極システム装置による化合物の薬剤のスクリーニング を実施する。研究が当初計画どおりに進まない時に備え、既作出のノックインマウスや“海馬細胞”も並行して利用する。

4. 研究成果

- A: 次世代シークエンサーによるてんかんの責任遺伝子変異同定と *in vitro* 解析
申請者らが設立・管理するてんかん遺伝子バンクと次世代シークエンサーを利用して変異をスクリーニングした。その結果、主に乳児早期てんかん性の脳症で多数の遺伝子変異を発見した。なかでも、早期ミオクロニー脳症で、世界で初めてその原因として GABAA 受容体 $\beta 2$ サブユニットをコードする遺伝子、GABRB2 の変異を発見した。早期ミオクロニー脳症の発症にイオンチャネルの関与を示した初めての事例となった。さらに Dravet 症候群において、Na チャネル $\alpha 1$ サブユニットの遺伝子 SCN1A の変異を我々が同定した 285 例をもとに、遺伝子と重症度との関係を明らかにし、また治療薬の選択に遺伝子型が関与する可能性を示した。

さらに、若年性ミオクローヌスてんかんで、世界で初めてその原因として腸管細胞キナーゼをコードするICK遺伝子に複数の疾患変異を発見した。てんかんに腸管細胞キナーゼの関与を示した初めての事例となった。さらにてんかん脳症の患者でパネルシーケンスで遺伝子が同定出来なかった患者200名以上をトリオでエクソームシーケンスを実施した。

- B : 遺伝子変異を有する“ラット”の作出とてんかんの分子病態の *in vivo* 解析
SCN1A変異を持つてんかんモデル“ラット”を最新の遺伝子改変技術で作出した。さらに女性のみが発症する特異なてんかんPCDH19関連てんかんの責任遺伝子PCDH19に変異をもつラットも同様の手法で作出した。さらに、KCNQ2脳症とKCNQ2良性てんかんの遺伝子変異が同じアミノ酸に起こる場合があるが、両方の遺伝子改変マウスを作出することに成功した。
- C : 変異を導入した“人工患者 iPS 細胞”を用いたてんかんの分子病態の *ex vivo* 解析
SCN1A遺伝子異常を持つDravet症候群の患者3人から新たにiPS細胞を樹立した。さらにすでに樹立していたDravet症候群の患者から樹立したiPS細胞を遺伝子編集技術をつかうことにより、“人工健全iPS細胞”を作出した。さらに慶応大学との共同研究により、iPS細胞を特異的にグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンまたはGABA作動性の抑制性ニューロンに分化誘導させる方法を確立した。この方法を用いて、Dravet症候群では興奮性ニューロンの電気活動は変わらないが、抑制性ニューロンの応答が悪いことを示した。
- D : 遺伝子改変動物と iPS 細胞由来神経細胞を用いた病態に基づく革新的治療開発
iPS細胞を特異的にグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンまたはGABA作動性の抑制性ニューロンに分化誘導させる方法を用いて、Dravet症候群では興奮性ニューロンの電気活動は変わらないが、抑制性ニューロンの応答が悪いことを示した。これを利用して、多電極解析装置を使って薬物のrepositioningを実施し、候補化合物を同定した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 31 件)

1. Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). 査読有 *Seizure*. 2019;65:118-23. DOI:10.1016/j.seizure.2019.01.009
2. Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S. Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene. 査読有 *Stem Cell Res*. 2018;28:100-4. DOI:10.1016/j.scr.2018.01.036
3. Tanaka Y, Higurashi N, Shirasu N, Yasunaga S, Moreira KM, Okano H, Hirose S. Establishment of a human induced stem cell line (FU1002-A) from Dravet syndrome patient carrying heterozygous R1525X mutation in SCN1A gene. 査読有 *Stem Cell Res*. 2018;31:11-5. DOI:10.1016/j.scr.2018.06.008
4. Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. 査読有 *Brain Dev*. 2018;40(10):926-30. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.06.005
5. Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome. 査読有 *Am J Med Genet A*. 2018;176(3):657-62. DOI: 10.1002/ajmg.a.38596
6. Ito T, Narugami M, Egawa K, Yamamoto H, Asahina N, Kohsaka S, Ishii A, Hirose S, Shiraishi H. Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene. 査読有 *Brain Dev*. 2018;40(3):226-8. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.11.007
7. Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Yamada H, Itakura A, Minato T, Fukuyama T, Maegaki Y, Hirose S. CACNA1A-related early-onset encephalopathy with myoclonic epilepsy: A case report. 査読有 *Brain Dev*. 2018;40(2):130-3. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.08.006
8. Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Hirose S, Hiraiwa R, Maegaki Y, Ohno K. Further characterization of CAPOS/CAOS syndrome with the Glu818Lys mutation in the ATP1A3 gene: A case report. *Brain Dev*. 2018;40(7):576-81. DOI:10.1016/j.braindev.2018.03.004
9. Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratos JM, Duron RM, Nguyen VH, Wight JE, Martinez-Juarez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, Lopez-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Osawa M, Oguni H, Fujimoto S, Grisar TM, Stern JM, Yamakawa K, Lakaye B, Delgado-Escueta AV. Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy. 査読有 *N Engl J Med*. 2018;378(11):1018-28. DOI:10.1056/NEJMoa1700175
10. Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. Abnormal gamma-aminobutyric acid neurotransmission in a Kcnq2 model of early onset epilepsy. 査読有 *Epilepsia*. 2017;58(8):1430-9. DOI: 10.1111/epi.13807
11. Takaori T, Kumakura A, Ishii A, Hirose S, Hata D. Two mild cases of Dravet syndrome with truncating mutation of SCN1A. 査読有 *Brain Dev*. 2017;39(1):72-4. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.07.006
12. Saito T, Ishii A, Sugai K, Sasaki M, Hirose S. A de novo missense mutation in SLC12A5 found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. 査読有 *Clin Genet*. 2017;92(6):654-8.

- DOI: 10.1111/cge.13049
13. Numata T, Tsumoto K, Yamada K, Kurokawa T, Hirose S, Nomura H, Kawano M, Kurachi Y, Inoue R, Mori Y. Integrative Approach with Electrophysiological and Theoretical Methods Reveals a New Role of S4 Positively Charged Residues in PKD2L1 Channel Voltage-Sensing. 査読有 *Sci Rep*. 2017;7(1):9760.
DOI: 10.1038/s41598-017-10357-3
 14. Ishii A, Watkins JC, Chen D, Hirose S, Hammer MF. Clinical implications of SCN1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. 査読有 *Epilepsia*. 2017;58(2):282-90.
DOI: 10.1111/epi.13639
 15. Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, Hernandez CC, Shen W, Watkins JC, Macdonald RL, Hirose S. A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy. 査読有 *J Med Genet*. 2017;54(3):202-11.
DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104083
 16. Hanaya R, Niantiaro FH, Kashida Y, Hosoyama H, Maruyama S, Otsubo T, Tanaka K, Ishii A, Hirose S, Arita K. Vagus nerve stimulation for genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) accompanying seizures with impaired consciousness. 査読有 *Epilepsy Behav Case Rep*. 2017;7:16-9.
DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.11.001
 17. Hammer MF, Ishii A, Johnstone L, Tchourbanov A, Lau B, Sprissler R, Hallmark B, Zhang M, Zhou J, Watkins J, Hirose S. Rare variants of small effect size in neuronal excitability genes influence clinical outcome in Japanese cases of SCN1A truncation-positive Dravet syndrome. 査読有 *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180485.
DOI: 10.1371/journal.pone.0180485
 18. Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, Ishii A, Higurashi N, Kurahashi H, Kaneko S, Hirose S, Epilepsy Genetic Study Group J. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. 査読有 *Brain Dev*. 2016;38(1):40-6.
DOI: 10.1016/j.braindev.2015.06.008
 19. Meisler MH, Helman G, Hammer MF, Fureman BE, Gaillard WD, Goldin AL, Hirose S, Ishii A, Kroner BL, Lossin C, Mefford HC, Parent JM, Patel M, Schreiber J, Stewart R, Whitemore V, Wilcox K, Wagnon JL, Pearl PL, Vanderver A, Scheffer IE. SCN8A encephalopathy: Research progress and prospects. 査読有 *Epilepsia*. 2016;57(7):1027-35.
DOI: 10.1111/epi.13422
 20. Ju J, Hirose S, Shi XY, Ishii A, Hu LY, Zou LP. Treatment with Oral ATP decreases alternating hemiplegia of childhood with de novo ATP1A3 Mutation. 査読有 *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):55.
DOI: 10.1186/s13023-016-0438-7
 21. Ihara Y, Tomonoh Y, Deshimaru M, Zhang B, Uchida T, Ishii A, Hirose S. Retigabine, a Kv7.2/Kv7.3-Channel Opener, Attenuates Drug-Induced Seizures in Knock-In Mice Harboring Kcnq2 Mutations. 査読有 *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0150095.
DOI: 10.1371/journal.pone.0150095
 22. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single Nucleotide Variations in CLCN6 Identified in Patients with Benign Partial Epilepsies in Infancy and/or Febrile Seizures. 査読有 *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0118946.
DOI: 10.1371/journal.pone.0118946
 23. Tada H, Takanashi J, Okuno H, Kubota M, Yamagata T, Kawano G, Shiihara T, Hamano S, Hirose S, Hayashi T, Osaka H, Mizuguchi M. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). 査読有 *J NEUROL SCI*. 2015;358(1-2):62-5.
DOI: 10.1016/j.jns.2015.08.016
 24. Shi XY, Yang XF, Tomonoh Y, Hu LY, Ju J, Hirose S, Zou LP. Development of a mouse model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartate. 査読有 *Epilepsy Res*. 2015;118:29-33.
DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.014
 25. Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Shiomi M, Kawawaki H, Kubota M, Yamagata T, Miyamoto A, Yamanaka G, Amemiya K, Kikuchi K, Kamei A, Akasaka M, Anzai Y, Mizuguchi M. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. 査読有 *Brain Dev*. 2015;37:463-70.
DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.014
 26. Saitoh M, Ishii A, Ihara Y, Hoshino A, Terashima H, Kubota M, Kikuchi K, Yamanaka G, Amemiya K, Hirose S, Mizuguchi M. Missense mutations in sodium channel SCN1A and SCN2A predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. 査読有 *Epilepsy Res*. 2015;117:1-6.
DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.08.001
 27. Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. 査読有 *Brain Dev*. 2015;37(2):243-9.
DOI: 10.1016/j.braindev.2014.04.003
 28. Kano S, Yuan M, Cardarelli RA, Maegawa G, Higurashi N, Gaval-Cruz M, Wilson AM, Tristan C, Kondo MA, Chen Y, Koga M, Obie C, Ishizuka K, Seshadri S, Srivastava R, Kato TA, Horiuchi Y, Sedlak TW, Lee Y, Rapoport JL, Hirose S, Okano H, Valle D, O'Donnell P, Sawa A, Kai M. Clinical utility of neuronal cells directly converted from fibroblasts of patients for neuropsychiatric disorders: studies of lysosomal storage diseases and channelopathy. 査読有 *Curr Mol Med*. 2015;15(2):138-45.
DOI: 10.2174/1566524015666150303110300
 29. Ishii A, Hirose S. Ring Chromosome 20 Syndrome and Epilepsy. 査読有 *J Pediatr Epilepsy*. 2015;4:47-52.
DOI: 10.1055/s-0035-1554792
 30. Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, Sugawara Y, Sakuma H, Tomonoh Y, Inoue T, Hoshina M, Satomi R, Ohfu M, Itomi K, Takano K, Kirino T, Hirose S. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. 査読有 *Seizure*. 2015;27:1-5.
DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.006
 31. Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. A case of recurrent encephalopathy with SCN2A missense mutation. 査読有 *Brain Dev*. 2015;37(6):631-4.
DOI: 10.1016/j.braindev.2014.10.001

〔学会発表〕 (計 34 件)

1. Hirose S, Pathogenesis and genetic substrate, 19th International symposium on severe infantile epilepsies: old and new treatments. 2018
2. Hirose S, Application of Genetics to Epilepsy after Gene-Hunting, Anzcns 7th Annual Scientific Meeting, 2018
3. Hirose S, Genes in Focal Epilepsy, ANZCNS 7th Annual Scientific Meeting, 2018
4. Hirose S, Disease Modeling of Refractory Epilepsy using iPSC s, The 40th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2018
5. Hirose S, Precision medicine through stem cells, 12th Asian and Oceanian Epilepsy Congress, 2018
6. Hirose S, Challenges and Opportunities in Pediatric Neurological Disease in Low Income Countries like Nepal, XIXth Nepalese Congress of Paediatrics, NEPCON 2018 & 37th Anniversary NEPAS, 2018
7. Hirose S, Genetic background of developmental and epileptic encephalopathies, KEC2018 23rd, 2018
8. Hirose S, Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in intractable childhood disorders, 10th Annual World Congress on Pediatrics, Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2017
9. Watanabe E, Ihara Y, Tomonoh Y, Fujita T, Ideguchi H, Inoue T, Takahashi Y, Yasumoto S, Hirose S, Effects of steroid pulse therapy in refractory epilepsy with anti-glutamate receptor antibodies, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2017
10. Fujita T, Ideguchi H, Watanabe E, Tomonoh Y, Ihara Y, Inoue T, Hirose S, Yasumoto S, ACTH induced nonconvulsive status epilepticus in an infant with West Syndrome, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2017
11. Ideguchi H, Ihara Y, Fujita T, Inoue T, Hirose S, Efficacy of Levetiracetam monotherapy in epilepsy, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2017
12. Ihara Y, Tomonoh Y, Fujita T, Ideguchi H, Inoue T, Takahashi Y, Yasumoto S, Hirose S, The effectiveness of steroid pulse therapy and prognosis in frontal lobe epilepsy with anti-glutamate receptor antibodies: a case report, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2017
13. Ishii A, Hirose S, A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2017
14. Hirose S, Voltage-Gated sodium Ion Channels in Epileptic Encephalopathy, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2017
15. Hirose S, Ishii A. Status epilepticus in genetic epilepsies. CNSP-PLAE Symposium on Status Epilepticus & 9th National Epilepsy Congress, 2017
16. Yamaguchi H, Watanabe E, Ihara Y, Tomonoh Y, Fujita T, Ideguchi H, Inoue T, Takahashi Y, Yasumoto S, Hirose S, Effects of steroid pulse therapy in autoimmune childhood epilepsy with anti-glutamate receptor antibodies. CNSP-PLAE Symposium on Status Epilepticus & 9th National Epilepsy Congress, 2017
17. Hirose S, The potential of stem cells in precision medicine, 32nd International Epilepsy Congress, 2017
18. Hirose S, Genetics of epileptic encephalopathy, 4th National Conference of Society for Indian Academy of Medical Genetics (SIAMG), 2017
19. Hirose S, Epilepsy Genetics beyond "Mutation Hunting" Bridges from Laboratory to Patient Care-From the studies for epilepsy at Fukuoka University 2017 Educational Seminar of Genetic & Metabolic Diseases for Young Pediatricians, Investigators (SGMDYPI), 2017
20. Ishii A, Watkins J, Chen D, Hirose S, Hammer M F, Characteristics of SCN1A Mutation locations in a Cohort of 285 Japanese Dravet Syndrome Patients AES Annual Meeting, 2016
21. Fujita T, Ideguchi H, Watanabe E, Tomonoh Y, Ihara Y, Inoue T, Takahashi Y, Hirose S, The effect of steroid pulse therapy on a case of Dravet. The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE2016), 2016
22. Sokoda T, Nishizawa Y, Matsui J, Nishikura N, Takano T, Takeuchi Y, Ishii A, Hirose S, A case of Dravet syndrome affected an acute encephalopathy. The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE2016), 2016
23. Saitoh M, Hoshino A, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Mizuguchi M, Genetic predisposition to acute encephalopathy with status epilepticus. The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE2016), 2016.
24. Hirose S, Genetic background of encephalopathy, The 18th annual meeting of infantile seizure society, International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE2016), 2016
25. Ishii A, Watkins J C, Chen D, Hirose S, Hammer M F, Predictions of regression of intellectual disability and measuring efficacy of medication in 286 Japanese cohort of Dravet syndrome with SCN1A missense and truncation mutations, 11th Asian & Oceanian epilepsy congress, 2016.
26. Hirose S, "How to interpret the results of a genetic test for epilepsy, What are the Limitations?" 11th Asian & Oceanian epilepsy congress, 2016
27. 廣瀬伸一, iPSC細胞と最新遺伝子操作技術で拓く未来の医療—福岡大学てんかん研究から福岡大学医学部長崎支部学術講演会, 2015
28. Tanaka Y, Sone T, Uchida T, Higurashi N, Ishikawa M, Okano H, Hirose S, Genome Editing of SCN1A in iPSC Cells to Study the Pathomechanisms of Dravet Syndrome, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015
29. Higurashi N, Takahashi Y, Hirose S, Immediate Suppression of Seizure Clusters by Corticosteroids in PCDH19 Female Epilepsy, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015
30. Uchida T, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S, A KCNQ2 Mutation Enhances Firing and GABA Release of GABAergic Interneurons in the Neonatal Hippocampus, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015
31. Fujita T, Ideguchi H, Kawatani E, Tomonoh Y, Ihara Y, Kanaumi T, Inoue T, Takahashi Y, Hirose S, Yasumoto S, Neurological Complications of in-patients with Exanthem Subitum, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015
32. Ihara Y, Tomonoh Y, Deshimaru M, Hirose S, Retigabine, a Kv7.2 Channel Opener, Attenuated Drug-induced Seizures in Knock-in Mice Harboring KCNQ2 Mutations, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015

33. Inoue T, Ishii A, Tsurusawa R, Nakamura N, Kanaumi T, Saitsu H, Kato M, Hirose S, Ogawa A, Identification of a De Novo KCNT1 Mutation in a Girl with Infantile Spasms, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015
34. Hirose S, Channelopathy in Early- life Seizures, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015

〔図書〕(計 12 件)

1. Ishii A, Hirose S, Elsevier: USA, Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders. 2017, 8
2. 石井敦士、廣瀬伸一, 診断と治療社, 稀少てんかんの診療指標, 2017, 6
3. 日暮憲道、廣瀬伸一, 診断と治療社, 稀少てんかんの診療指標, 2017, 3
4. 石井敦士、廣瀬伸一, 診断と治療社, 稀少てんかんの診療指標, 2017, 4
5. 石井敦士、廣瀬伸一, 株式会社メディカルドゥ, 遺伝医学 MOOK 別冊 最新精神・神経遺伝医学研究と遺伝カウンセリング, 2017, 8
6. 廣瀬伸一, 医学書院, 今日の治療指針, 2016, 2
7. 石井敦士、廣瀬伸一, MRDICALVIEW, 神経内科外来シリーズ4 てんかん外来, 2016, 8
8. 石井敦士、廣瀬伸一, 日本てんかん学会, てんかん白書 てんかん医療・研究のアクションプラン, 2016, 9
9. 廣瀬伸一, 医学書院, 今日の治療指針 私はこう治療している熱性けいれん febrile seizures(FS), 2016, 2
10. 倉橋宏和・廣瀬伸一, 医学書院, 臨床てんかん学 第5章てんかんの遺伝学 一般的な年齢非依存性焦点性てんかん, 2015, 3
11. 石井敦士、廣瀬伸一, 医学書院, 臨床てんかん学 第5章てんかんの遺伝学 若年ミオクロニーてんかんを含めた特発性全般てんかん, 2015, 3
12. 石井敦士、廣瀬伸一, 医学書院, 臨床てんかん学 第5章てんかんの遺伝学 小児欠伸てんかん, 2015, 2

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年:
 国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年:
 国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8桁):

(2)研究協力者 (連携研究者)

研究協力者氏名:井上隆司

ローマ字氏名:Inoue Ryuji

研究協力者氏名:三角佳生

ローマ字氏名: Misumi Yoshio

研究協力者氏名:桂林秀太郎

ローマ字氏名: Katsurabayashi Shutaro

研究協力者氏名:弟子丸正伸

ローマ字氏名: Deshimaru Masanobu

研究協力者氏名:小山進

ローマ字氏名: Koyama Susumu

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。