

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2009

課題番号：18390305

研究課題名（和文）

知的障害の新規病因遺伝子（PLEKHA5、SLC19A3）の病態解明

研究課題名（英文）

Molecular and biochemical analysis of the severe mental retardation caused by PLEKHA5 or SLC19A3 mutations.

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）：

知的障害（精神遅滞）は、知的機能と適応行動の著しい制約によって特徴づけられる障害であり、IQは70以下とされる。重度の知的障害（IQが34以下）の多くは未だ病因が不明である。研究代表者らは、染色体の構造異常や家系内発症に注目して、重度知的障害の病因遺伝子（PLEKHA5、SLC19A3）を同定した。本研究では、同定した病因遺伝子の脳での機能、欠損症に見られる脳病態を解明すべく、生化学的解析や疾患モデルマウスの作製を行った。

研究成果の概要（英文）：

Mental retardation (MR) is a generalized disorder, characterized by significantly impaired cognitive functioning and deficits in adaptive behaviors with onset before the age of 18. It has been defined as an Intelligence Quotient (IQ) score under 70. Severe mental retardation is diagnosed as IQ is below 34. We have identified the two causal genes of severe mental retardation (PLEKHA5 and SLC19A3). In this project, we studied the biological analysis of two proteins and have made mouse model to understand the molecular mechanism of the diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2007年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2008年度	2,777,814	1,230,000	4,007,814
2009年度	1,322,186	0	1,322,186
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

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

知的障害（精神遅滞）は、出生児の数%に見られ、病因の多くは遺伝子異常あるいは染色体異常（過多、欠失、転座など）であると考えられている。愛知県心身障害者コロニー（以下、愛知県コロニー）の小児内科の統計(2000-2006年)では、受診した知的障害あるいは奇形症候群の患者の約 25%は、診断がつかない未知の疾患であった。そこで、研究代表者らは、愛知県コロニーで加療・療育を行っている症例の中で病因不明の重度知的障害に注目し、病因遺伝子の同定と病態解明を行なっている。

## 2. 研究の目的

前回の本研究（基盤研究 B、2005-2007）において、研究代表者らは愛知県コロニーの重度精神遅滞の症例から新規病因遺伝子（*PLEKHA5*、*SLC19A3*）を同定した。本研究では、脳発達における両タンパク質の機能と欠損による病態を明らかにする。

## 3. 研究の方法

## 1) PLEKHA5 プロジェクト

## ①脳発達における PLEKHA5 (Plekha5) の解析

Gene bank に登録されているヒト *PLEKHA5* とマウス *Plekha5* の塩基数（エクソン数）が異なっているため、ヒト由来の培養細胞（HEK293、HeLa、lymphoblastoid cells）とヒト脳のライブラリー（クローンテック）より全長の *PLEKHA5* を単離し、塩基配列を決定する。

## ②Plekha5 タンパク質の PH ドメインに結合するリン脂質の決定

マウス *Plekha5* の PH ドメインの C 末に GST タンパク質を発現する融合タンパク質を大腸菌 (BL21) で発現させ、Glutathion Sepharose 4B で精製した。同融合タンパク質を各種リン脂質をブロットした PIP ストリップと反応させ、洗浄後、抗 GST 抗体で結合するリン脂質を同定する。

## ③siRNA を用いた Plekha5 のノックダウン

マウス胎児 (E17.5) の培養海馬神経細胞の *Plekha5* を siRNA を用いてノックダウンし、同神経細胞の形態変化を観察する。

## 2) SLC19A3 プロジェクト

## ①本遺伝子の異常が見られる症例の臨床的解析

家系内に infantile spasms で発症し、急速に脳萎縮と視床と基底核病変が出現し、死にいたる疾患の臨床所見と SLC19A3 変異をまとめ、海外の学術雑誌に投稿する。

## ②SLC19A3 欠損症のモデルマウスの作製

ヒト E320Q と同等のマウス変異 E314Q を有するモデルマウスを作製する。

## 4. 研究成果

## 1) PLEKHA5 プロジェクト

## ①脳発達における同タンパク質の解析

HEK293、HeLa、lymphoblastoid cells に発現している *PLEKHA5* は、マウスの *Plekha5* と比較して 3 箇所エクソンがスプライシングアウトしていた (~140kDa のタンパク質をコード、S フォーム)。一方、ヒト脳には全エクソンからなる *PLEKHA5* (~

160kDa のタンパク質をコード、L フォーム) が含まれていた。マウスを用いて、胎生期から大人までの *Plekha5* の発現を見ると E15.5 までは S フォームが主であったが、それ以降は L フォームが主であった。従って、マウス脳の形成は、S から L への本タンパク質の移行が関与している可能性が示唆された。

## ②Plekha5 タンパク質の PH ドメインに結合するリン脂質の決定

マウス *Plekha5* の PH ドメインは、PI(3)P、PI(4)P、PI(5)P、PI(3,5)P に特異的に結合することが明らかになった。

## ③siRNA を用いた Plekha5 のノックダウン

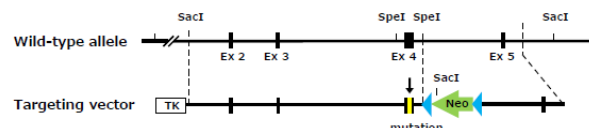
*Plekha5* をノックダウンしたマウス培養海馬神経細胞は、コントロールの同細胞に比べて、神経突起の伸長障害が観察された。

## 2) SLC19A3 プロジェクト

①本遺伝子の異常が見られる症例の臨床的解析  
海外の学術雑誌に投稿した。

## ②SLC19A3 欠損症のモデルマウスの作製

1) 下記のようなターゲティングベクターを作製した。



2) ノックインした ES 細胞を下記のようにマウス胚にインジェクションした。

injection NO.	injection 日	clone NO.	injected 数	マウス誕生日	誕生数	キメラ数
①	2008/3/11	149	60個	2008/3/28	11	0
②	2008/3/12	150	60個	2008/3/29	11	5
③	2008/4/24	102	60個	2008/5/11	19	0
④	2008/7/1	150	60個	2008/7/18	12	0
⑤	2008/7/3	150	60個	2008/7/20	6	0
⑥	2008/12/16	193	60個	2009/1/2	11	0
⑦	2009/2/24	168	60個	2009/3/13	30	3
⑧	2009/2/25	168	40個	2009/3/14	6	0
⑨	2009/4/28	156	40個	2009/5/15	16	0
⑩	2009/7/23	52	40個	2009/8/9	6	0
⑪	2009/9/9	1	60個	2009/9/26	14	0
⑫	2009/11/5	7	40	2009/11/22	2	0
⑬	2009/11/5	71	40	2009/11/22	9	6
⑭	2009/11/5	92	40	2009/11/22	8	1

## 3) 生殖系列への伝承 (germline transmission)

11 回のノックインした ES 細胞の C57BL/6 胚盤胞へのインジェクションでは、作製したキメラマウスに生殖細胞への伝授は見られなかった。しかし、第 13 回目のインジェクションで作製したキメラマウス (clone71) と C57BL/6J の交配では、71-1、71-2、71-5、71-6 の 4 匹のキメラマウスから計 28 匹の黒色 F1 マウスが誕生した。genotype の解析より 13 匹の F1 ヘテロマウスが誕生した。



(71-5)  
5/8 が黒色 F1

5. 主な発表論文等 (2006~2009)  
(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 13 件) 全て査読有り。

1. Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y<sup>1</sup> 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*, in press
2. 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: in press.
3. Yamaoka N, Kaneko K, Kudo Y, Aoki M, Yasuda M, Mawatari K, Nakagomi K, Yamada Y, Yamamoto T: Content of purine nucleotides, nucleosides, and bases in purine-rich cauliflower. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 29: in press.
4. Garavelli L, Zollino M, Cerruti MP, Gurrieri F, Rivieri F, Soli F, Verri R, Albertini E, Favaron E<sup>1</sup>, Zignani M, Orteschi D, Bianchi P, Faravelli F, Forzano F, Seri M, Wischmeijer A, Turchetti D, Pompili E, Gnoli M, Cocchi G, Mazzanti E, Bergamaschi R, De Brasi D, Sperandeo MP, Mari F, Uliana V, Mostardini R, Cecconi M, Grasso M, Sassi S, Sebastio G, Renieri A, Silengo M, Bernasconi S, Wakamatsu N, Neri G: Mowat-Wilson Syndrome: facial phenotype changing with age. Study of 19 Italian patients and review of the others literature. *Am J Med Genet* 149A: 417-426, 2009.
5. Lyle R, Bena F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A, Lespinasse J, Bottani A, Dahoun S, Taine L, Doco-Fenzy M, Cornillet-Lefebvre P, Pelet A, Lyonnet S, Toutain A, Colleaux L, Horst J, Kennerknecht I, Wakamatsu N, Descartes M, Franklin JC, Florentin-Arar L, Kitsiou S, Ait Yahya-Graison E, Costantine M, Sinet PM, Delabar JM, Antonarakis SE: Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 17: 454-466, 2009.
6. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Wakamatsu N, Kaneko K, Fujimori S: Molecular analysis of HPRT

deficiencies: novel mutations and the spectrum of Japanese mutations. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 27: 570-574, 2008.

7. Ishida Y, Ishimaru A, Tauchi H, Yamaguchi A, Yokoyama M, Hiroi K, Wakamatsu N, Yamada Y: Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency due to a newly recognized mutation presenting with renal failure in a one-year-old boy. *Eur J Pediatr* 167: 957-959, 2008.
8. Ohtsuka M, Oguni H, Ito Y, Nakayama T, Matsuo M, Osawa M, Saito K, Yamada Y, Wakamatsu N: Mowat-Wilson syndrome affecting 3 siblings. *J Child Neurol* 23: 274-278, 2008.
9. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Wakamatsu N: Molecular analysis of HPRT deficiencies: an update of the spectrum of Asian mutations with novel mutations. *Mol Genet Metab* 90: 70-76, 2007
10. 山田裕一, 野村紀子, 若松延昭: HPRT 欠損症の遺伝子解析: 新たな 6 変異とアジア人変異の総括. 痛風と核酸代謝 31: 31-40, 2007.
11. 小野教夫, 木村礼子, 山田憲一郎, 若松延昭: 見えない染色体異常 -染色体構築と分配機構の異常による先天性疾患. 実験医学 25: 776-781, 2007.
12. Kimura R, Takeshima K, Mizuno S, Kosaki K, Machida J, Kamamoto M, Muro Y, Shimosato K, Wakamatsu N, Sonta S, Ono T: Monopolar preparation of human lymphocytes for evaluation of the metaphase chromosome alignment. *Chromosome Science* 9: 75-83, 2006.
13. Kondo Y, Mizuno S, Ohara K, Nakamura T, Yamada K, Yamamori S, Hayakawa C, Ishii T, Yamada Y, Wakamatsu N: Two cases of partial trisomy 21 (pter-q22.1) without the major features of Down syndrome. *Am J Med Genet* 140A: 227-232, 2006.

[学会発表] (計 41 件)

1. 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.
2. 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.
3. 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 (東京) 2009.10.24.
4. 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.
5. 山田晴生, 北川 渡, 鈴木信吉, 河合浩寿, 岸泰子, 上村裕子, 木村行宏, 宮本敢右, 鈴木奈津子, 前田邦博<sup>1</sup>, 青山龍平, 山口 諭, 鈴木啓介, 管 憲広, 渡辺一司, 三浦直人, 西川和

- 裕, 山村昌弘, 今井裕一, 足立哲夫, 山田裕一: 血液透析患者における LDL 結合型血清アミロイド A (SAA) 蛋白の増加と栄養状態の関連. 腎とフリーラジカル研究会 (岡山) 2009.9.26.
6. 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.
7. 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.
8. 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. 13<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Stockholm, Sweden) 2009.6.22.
9. Yamaoka N, Kudo Y, Yasuda M, Mawatari K, Nakagomi K, Yamada Y, Yamamoto T, Kaneko K: Contents of purine and pyrimidine nucleotides, nucleosides and bases in a purine-rich vegetable, a Cauliflower. 13<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Stockholm, Sweden) 2009.6.22.
10. 口脇賀治代, 阿部直紀, 沼田真一郎, 梶田光春, 吉田修一朗, 三浦清邦, 山田裕一, 若松延昭: Lesch-Nyhan 症候群の 1 例. 日本小児科学会東海地方会 (名古屋) 2009.2.22.
11. 山田裕一, 若松延昭: 先天性プリン代謝異常症に関わる 2 酵素 (*HPRT*, *PRPPS*) の遺伝子解析. 日本痛風・核酸代謝学会 (東京) 2009.2.19.
12. 口脇賀治代, 阿部直紀, 沼田真一郎, 梶田光春, 吉田修一朗, 三浦清邦, 山田裕一, 若松延昭: 発達遅滞を主訴に来院した 7 か月男児の 1 例. 豊田加茂小児科医会例会 (豊田) 2009.2.14.
13. 山田憲一郎, 福士大輔, 木村礼子, 山田裕一, 若松延昭: Identification and characterization of the duplicated genes in a family with Xq28 duplication syndrome. 日本生化学会日本分子生物学会合同大会 (神戸) 2008.12.11.
14. 山田裕一, 三浦清邦, 鈴木基正, 熊谷俊幸, 松本昭子, 野村紀子, 山農亜里佐, 山田憲一郎, 若松延昭: 新生児・乳幼児に発症する良性の家族性けいれんの遺伝子解析. 日本生化学会日本分子生物学会合同大会 (神戸) 2008.12.9.
15. 山田裕一, 三浦清邦, 鈴木基正, 熊谷俊幸, 松本昭子, 野村紀子, 山農亜里佐, 山田憲一郎, 若松延昭: 新生児・乳幼児に発症する良性の家族性けいれんの遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会 (横浜) 2008.9.29.
16. 山田晴生, 山田裕一, 若松延昭, 宮本敢右, 木村行宏, 鹿島悠佳理, 竹澤有美子, 前田邦博, 水野奈津子, 青山龍平, 森 由貴, 若松 亮, 山口 諭, 管 憲広, 渡辺一司, 北川 渡, 三浦直人, 西川和裕, 普天間新生, 今井裕一: 免疫抑制剤ミゾリビンの細胞周期・フリーラジカル産生に及ぼす影響. 腎とフリーラジカル研究会 (大阪) 2008.9.20.
17. 平木洋子, 坪倉ひふみ, 夜船展子, 山田裕一, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群の 1 例. 日本小児神経学会中国・四国地方会 (岡山) 2008.7.26.
18. 山田晴生, 山田裕一, 若松延昭, 宮本敢右, 木村行宏, 鹿島悠佳理, 竹澤有美子, 前田邦博, 水野奈津子, 青山龍平, 森 由貴, 若松 亮, 山口 諭, 管 憲広, 渡辺一司, 北川 渡, 三浦直人, 西川和裕, 普天間新生, 今井裕一: 免疫抑制剤ミゾリビンの細胞周期に及ぼす影響. 日本痛風・核酸代謝学会総会 (福井) 2008.2.14.
19. 谷口敦夫, 箱田雅之, 関田千恵子, 藤森 新, 山田裕一, 浦野和子, 山中 寿, 鎌谷直之: Lesch-Nyhan 症候群の細胞診断の有用性について. 日本痛風・核酸代謝学会総会 (福井) 2008.2.14.
20. 山田裕一, 野村紀子, 山田憲一郎, 若松延昭, 金子希代子, 藤森 新: HPRT 欠損症における遺伝子解析: 新遺伝子変異と日本人変異の総括. 日本分子生物学会年会/日本生化学会大会合同大会 (横浜) 2007.12.13.
21. 山田憲一郎, 小野教夫, 近藤容子, 木村礼子, 野村紀子, 小崎健次郎, 山田裕一, 水野誠司, 若松延昭: CHD proteins are associated with chromatin assembly. 日本分子生物学会年会/日本生化学会大会合同大会 (横浜) 2007.12.12.
22. Yamada H, Adachi T, Yamada Y, Kimura Y, Miyamoto K, Aoyama R, Kashima Y, Takezawa Y, Maeda K, Mizuno N, Yoshino M, Wakamatsu R, Mori Y, Yamaguchi S, Suga N, Watanabe H, Kitagawa W, Miura N, Nishikawa K, Futenma A, Imai H: Extracellular superoxide dismutase production from dialysis fluid in peritoneal dialysis and culture fibroblast under tochoferol exposure. The Asian Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis (Hiroshima) 2007.11.23.
23. Ono T, Kimura R, Yamada K, Sonta S, Wakamatsu N: Disorders in chromosome assembly: new chromosomal aberrations associated with human congenital diseases. The International Symposium on Chromosomal Aberrations (Awaji) 2007.10.5.
24. 山田晴生, 足立哲夫, 山田裕一, 宮本敢右, 木村行宏, 鹿島悠佳理, 竹澤有美子, 前田邦博, 水野奈津子, 森 由貴, 青山龍平, 吉野雅人, 若松 亮, 山口 諭, 管 憲広, 渡辺一司, 北川 渡, 三浦直人, 西川和裕, 普天間新生, 今井裕一: 培養平滑筋細胞・メサンギウム細胞の Extracellular-Superoxide Dismutase 産生. 腎とフリーラジカル研究会 (浜松) 2007.9.29.
25. 平林 優, 水野誠司, 山田憲一郎, 福士大輔, 木村礼子, 中田智彦, 鈴木基正, 熊谷俊幸, 山田裕一, 若松延昭: 精神発達遅滞を伴った Char 症候群. 日本人類遺伝学会 (東京) 2007.9.13.
26. 山田裕一, 野村紀子, 山田憲一郎, 三浦清邦, 熊谷俊幸, 松本昭子, 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. 日本人類遺伝学会 (東京) 2007.9.13.
27. 阿部直紀, 口脇賀治代, 吉田修一朗, 石原尚子, 中西久美子, 梶田光春, 東 慶輝, 山田憲一郎, 山田裕一, 若松延昭: Sandhoff 病の一例. 日本小児科学会東海地方会 (名古屋) 2007.8.5.
28. 若松延昭: 染色体を用いた先天異常の診断法

の進歩. シンポジウム 1 「先天異常の診断法と治療法の進歩」, 日本先天異常学会学術集会 (名古屋) 2007.7.7.

29. 小沢 浩, 有本 潔, 実谷哲史, 久保田雅也, 山田裕一: 乳児期における Lesch-Nyhan 症候群の発達について. 日本小児神経学会総会 (大阪) 2007.7.7.
30. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Wakamatsu N, Kaneko K, Fujimori S: Molecular analysis of hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiencies: novel mutations and the spectrum of Japanese mutations. 12<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Chicago, USA) 2007.6.26.
31. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Wakamatsu N, Kaneko K, Fujimori S: Molecular analysis of HPRT deficiencies: novel mutations and the spectrum of Japanese mutations. Pre-symposium: Lesch-Nyhan Disease Research Foundation (Chicago, USA) 2007.6.24.
32. 山田晴生, 足立哲夫, 山田裕一, 若松 亮, 鹿島悠佳里, 竹澤有美子, 前田邦博, 水野奈津子, 青山龍平, 吉野雅文, 森 由貴, 渡辺一司, 北川 渡, 三浦直人, 佐久間正人, 西川和裕, 普天間新生, 今井裕一; 血液透析・CAPD 療法中 Extracellular-Superoxide Dismutase 産生の誘導. 日本腎臓学会学術総会 (浜松) 2007.5.25.
33. 山田裕一: プリン代謝系酵素の酵素化学的研究および遺伝子解析 (学会賞受賞講演). 日本痛風・核酸代謝学会 (東京) 2007.2.15.
34. 渡邊 淳, 桑原健太郎, 右田 真, 渡辺裕子, 藤野 修, 山田裕一, 島田 隆: レット症候群様症状を伴いサブテロメア染色体異常を呈した一男児例. 日本小児遺伝学会 (米子) 2006.10.21.
35. 山田裕一, 野村紀子, 山田憲一郎, 渡辺浩史, 加治正行, 石田也寸志, 安達昌功, 若松延昭: HPRT 欠損症の遺伝子解析: 新たな 6 変異とアジア人変異の総括. 日本人類遺伝学会 (米子) 2006.10.18.
36. 水野誠司, 林 深, 井本逸勢, 小野教夫, 山田憲一郎, 山田裕一, 若松延昭, 稲津譲治: 特異な臨床症状を呈する 2q37.3 微細欠失の一例. 日本人類遺伝学会 (米子) 2006.10.18.
37. 木村礼子, 水野誠司, 鈴木淑子, 熊谷俊幸, 吉田 太, 竹島京子, 町田純一郎, 釜本宗史, 若松延昭, 孫田信一, 小野教夫: 単極性染色体整列検索による染色体の構築と分離に異常をもつ疾患群の診断. 日本人類遺伝学会 (米子) 2006.10.18.
38. 山田晴生, 足立哲夫, 山田裕一, 尾関教生, 山口 諭, 管 憲広, 鈴木啓介, 渡辺一司, 北川 渡, 三浦直人, 佐久間正人, 西川和裕, 普天間新生, 今井裕一: 腹腔内 Extracellular-superoxide dismutase 産生の誘導. 腎とフリーラジカル研究会 (つくば) 2006.9.23.
39. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Wakamatsu N: Molecular analysis of HPRT deficiencies: six novel mutations and the spectrum of Asian mutations. IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology (Kyoto) 2006.6.21.

40. Yamada K, Nakanishi, Ishihara N, Nomura N, Yamada Y, Oohira A, Wakamatsu N: Sip1 plays an important role in neurite extensions of embryonic neurons. IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology (Kyoto) 2006.6.20.
41. 山田晴生, 山田裕一, 市田公美, 森 由貴, 青山龍一, 吉野雅文, 鈴木啓介, 渡辺一司, 北川 渡, 三浦直人, 佐久間正人, 西川和裕, 今井裕一: 遺伝性低尿酸血症の臨床経過と遺伝子解析. 日本腎臓学会学術総会 (東京) 2006.6.15.

[図書] (計 11 件)

1. 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」, 印刷中
2. 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.
3. 山田裕一: HPRT 欠損症. 「特集: 高尿酸血症・痛風 Update」. 日本臨床 66: 687-693, 2008.
4. 山田晴生, 山田裕一, 足立哲夫, 宮本敢右, 木村行宏, 鹿島悠佳理, 竹澤有美子, 前田邦博, 水野奈津子, 森 由貴, 青山龍平, 吉野雅人, 若松 亮, 山口 諭, 管 憲広, 渡辺一司, 北川 渡, 三浦直人, 西川和裕, 普天間新生, 今井裕一: 培養平滑筋細胞・メサンギウム細胞の Extracellular-Superoxide Dismutase 産生. 腎とフリーラジカル第 9 集 (東京医学社), pp 67-71, 2008.
5. 山田晴生, 足立哲夫, 山田裕一, 宮本敢右, 木村行宏, 鹿島悠佳理, 竹澤有美子, 前田邦博, 水野奈津子, 森 由貴, 青山龍平, 吉野雅人, 若松 亮, 山口 諭, 管 憲広, 渡辺一司, 北川 渡, 三浦直人, 西川和裕, 普天間新生, 今井裕一: 腹腔内 Extracellular-superoxide dismutase 産生の誘導. 腎とフリーラジカル第 9 集 (東京医学社), pp 72-76, 2008.
6. 山田裕一: プリン代謝系酵素の酵素化学的研究および遺伝子解析. 痛風と核酸代謝 31: 157-159, 2007.
7. 小野教夫, 木村礼子, 山田憲一郎, 若松延昭: 見えない染色体異常 -染色体構築と分配機構の異常による先天性疾患. 実験医学 25: 776-781, 2007.
8. Yamada Y, Wakamatsu N: Molecular analysis of hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. *Genetic Errors Associated with Purine and Pyrimidine Metabolism in Humans: Diagnosis and Treatment*, Moriwaki Y ed, Research Signpost, Kerala, pp 15-27, 2006.
9. 山田晴生, 足立哲夫, 山田裕一, 今井裕一: 細胞外型 Cu,Zn-Superoxide dismutase と慢性腎不全. 医学のあゆみ別冊, 酸化ストレス Ver. 2, 吉川敏一編, pp 326-329, 2006.
10. 山田晴生, 山田裕一, 足立哲夫, 吉野雅文<sup>1</sup>, 渡辺一司, 北川 渡, 西川和裕, 普天間新生, 今井裕一: CAPD 療法での腹腔内 Extracellular Superoxide Dismutase 産生. 腎とフリーラジカル第 8 集, pp 125-129, 2006.
11. 山田晴生, 足立哲夫, 山田裕一, 森 由貴,

青山龍平, 三浦直人, 佐久間正人, 西川和裕,  
普天間新生, 今井裕一: 血液透析患者の血清抗  
malondialdehyde-modified LDL (MDA-LDL) 抗  
体とその意義. 腎とフリーラジカル第8集, pp  
136-139, 2006.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

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

○取得状況 (計 0 件)

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

[その他]

ホームページ等

発達障害研究所 (<http://www.inst-hsc.jp/>)

## 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: 60274198

### (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: 70191343

### (3) 連携研究者

山田憲一郎 (YAMADA KENICHIROU)  
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・遺  
伝学部・主任研究者  
研究者番号: 30291173

### (4) 研究協力者

三浦 清邦 (MIURA KIYOKUNI)  
愛知県心身障害者コロニー中央病院・小児神経  
科・医長  
熊谷 俊幸 (KUMAGAI TOSIYUKI)  
愛知県心身障害者コロニーこばと学園・園長