

## 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 31 日現在

機関番号：83902

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591270

研究課題名（和文） 良性家族性新生児乳児けいれんの新たな病因遺伝子の同定

研究課題名（英文） Molecular analysis of benign familial neonatal-infantile convulsion in a Japanese family

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：新生児および乳児性良性けいれん（BFNC）の大家系に連鎖の見られた染色体 2q23-24 領域には、ナトリウムチャンネル遺伝子群（*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN7A*）が座位しており、新たな病因候補遺伝子 *SCN7A* に塩基置換を同定した。しかし同定した塩基置換（IVS18+7A>G）が病因であるという確証は得られなかった。遺伝子の欠失の可能性も視野に入れ、アレイ CGH 分析を行ったが異常は認められなかった。また、全遺伝子のエクソーム解析により他の遺伝子変異を検索したが、BFNC の原因に関して明確な結論は得られなかった。

研究成果の概要（英文）：Linkage analysis of the large BFNC family pathogenesis narrowed down the gene locus to the region between D2S335 and D2S142 (lodscore 2.1 maximum). Some sodium channel genes (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN7A*) were located in this chromosome 2q23-24 domain. As analyzing those genes, we identified a single nucleotide substitution (IVS18+7A>G) in a new candidate gene, *SCN7A*. However, it was not proved that the substitution IVS18+7A>G caused splice error responsible for BFNC. Therefore, we performed array CGH analysis considering the possibility of gene deletion, but chromosome abnormalities causing BFNC have not been identified. Furthermore, the exome analyses of the affected and non-affected individuals in the family were not given any other information about mutations causing BFNC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：臨床精神分子遺伝学

## 1. 研究開始当初の背景

発達遅滞や精神遅滞の見られない良性家族性乳児性けいれんの原因遺伝子としては、カリウムチャンネルやナトリウムチャンネルの遺伝子が考えられるが、愛知県心身障害者コロニー中央病院で加療中の新生児および乳児性けいれんの大家系（図 1）に連鎖の見

られた染色体 2q23-24 領域には、ナトリウムチャンネル遺伝子群（*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN7A*）が座位しており、予備実験として、これら候補遺伝子群の全エクソンと隣接するイントロンのスプライス部位の変異解析を行い、新たな病因候補遺伝子 *SCN7A* に塩基置換を同定した。

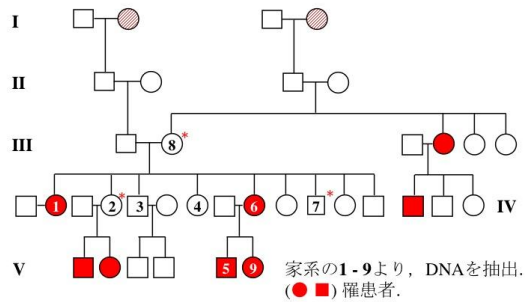


図1 良性家族性けいれんの大家系

## 2. 研究の目的

本研究は、愛知県心身障害者コロニー中央病院で加療中の新生児および乳児性けいれんの大家族（図1）に注目し、その病因遺伝子の解明すること、そして原因遺伝子変異の簡便な検出法を確立して、遺伝子診断法として臨床の場に還元することを目的とした。対象疾患は良性であり、新生児期や乳児期にけいれんがみられても、原因変異が同定されて良性と診断されれば、予後の心配が軽減される福音となる。

## 3. 研究の方法

連鎖解析：大家系9サンプル（図1）のDNAを用いて、改めて連鎖解析を行い、連鎖領域を絞り込んだ。

変異解析：家系に連鎖の見られた染色体2q23-24領域にはナトリウムチャンネル遺伝子群、*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN7A* が座位しており、罹患者DNAを用いて、これら候補遺伝子の全エクソンと隣接するスプライス部位の変異解析を行った。

mRNA解析：罹患者（図1回など）の末梢血より、Bリンパ芽球を株化した培養細胞を用いてmRNAを解析した。また、*SCN7A* cDNAに塩基置換部位を含むイントロン18の一部を組み込んだミニキメラジーンを構築して発現ベクター（pCI）に組み込み、ヒト培養細胞（HEK293）中で異常mRNAの発現を試みた。

アレイCGH分析：家系の罹患者（図1回）のアレイCGH分析を行い、欠失の有無を検討した。

エクソーム解析：家系の罹患者（図1回）と非罹患者（図1回）の全遺伝子のエクソーム解析を行って、他の原因遺伝子変異を検索した。

## 4. 研究成果

改めて行った詳細な連鎖解析の結果、愛知県心身障害者コロニー中央病院で加療中の新生児および乳児性けいれんの大家族では、最大 lodscore 2.1 で病因遺伝子が第2染色体のD2S335とD2S142の間に絞り込まれた。

この2q23-24の領域には予備実験の通り、ナトリウムチャンネル遺伝子群の局在が確認された。

連鎖が確認されたナトリウムチャンネル遺伝子 *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN7A*, *SCN9A* のうち、尖端熱性紅痛症の原因遺伝子である *SCN9A* を除く4遺伝子を解析した（図2）。熱性けいれんの病因遺伝子として知られている *SCN1A*、良性けいれんで変異が見つかった *SCN2A*、未知であるが原因遺伝子である可能性の高い *SCN3A* の解析では、連鎖を肯定する遺伝子多型が認められたが、原因と考えられる遺伝子変異は認められなかった。

しかし、新たな病因候補遺伝子 *SCN7A* に異常の原因と推定される塩基置換を同定した（IVS18+7A>G）。罹患者と発症は確認されていないが連鎖が予想される例はすべてこの塩基置換のヘテロ接合体であり、*SCN7A* が病因遺伝子である可能性が示唆された。



- 1 *SCN1A*: no mutation, 2 linked SNPs reported previously
- 2 *SCN2A*: no mutation
- 3 *SCN3A*: no mutation, 3 linked SNPs reported previously
- 4 *SCN7A*: IVS18+7A>G, splicing error? or a rare SNPs
- 5 *SCN9A*: not analyzed (responsible for elythemalgia)

図2 連鎖領域のナトリウムチャンネル遺伝子

*SCN7A* に同定された塩基置換（IVS18+7A>G）はイントロン18の5'末近傍で起きており、変異によるスプライシング異常が推測された。そこでBリンパ芽球を株化した培養細胞を用いてmRNAを解析したが、異常mRNAの発現の確認には至らなかった。正常アレルからの正常mRNAの発現が、異常mRNAの検出の妨げになっている可能性もあり、*SCN7A* cDNAに塩基置換部位を含むイントロン18の一部を組み込んだミニキメラジーンと、同様に正常イントロン配列を組み込んだジーンを構築して発現ベクター（pCI）に組み込み、ヒト培養細胞（HEK293）中でmRNA発現の観察を試みたが、変異が異常mRNAを発現するという確証は得られなかった。

ごく最近になってIVS18+7A>Gが非常に稀な遺伝子多型（A:0.992, G:0.008）であるとの報告があり、本症は常染色体優性遺伝ということで遺伝子の欠失の可能性も視野に入れ、新たにアレイCGH分析を行ったが、異常は認められなかった。また家系内の罹患者と非罹患者の全遺伝子のエクソーム解析を行って、他の原因遺伝子変異を検索したが、明確な結論は得られなかった。

IVS18+7A>G は遺伝子多型であったとしても、その確率は 0.8% と非常に低く、疾患は良性で家系内に罹患が確認されない例もあることから、塩基置換と疾患との関連が否定された訳ではない。現在、この塩基置換 IVS18+7A>G は新生児および乳児性けいれんの要因の一つであり、発症にはさらに何らかの要因が関与しているのではないかと考えている。

#### 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 14 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  $\beta$ -subunit of  $\beta$ -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 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.
- ④ 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.
- 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 Kaneko K, Yoshida N, Okazaki K, Yamanobe T, Hachisu H, Yamaoka N, Yasuda M, Ogata N, Yamada Y, Uchida S, Fujimori S: Urinary stone analysis in a patient with hyperuricemia to determine the mechanism of stone formation. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30: 1072-1076, doi:10.1080/15257770.2011.611482, 2011.
- ⑧ Yamaoka N, Inazawa K, Inagawa S, Fujimori S, Yasuda M, Mawatari K, Nakagomi K, Yamada Y, Kaneko K: Simultaneous determination of purine and pyrimidine metabolites in *HPRT*-deficient cell lines. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30: 1256-1259, doi:10.1080/15257770.2011. 616565, 2011.
- ⑨ Taniguchi I A, Yamada Y, Hakota M, Sekita C, Kawamoto M, Kaneko H, Yamanaka H: Molecular characterization of deletion in the *HPRT* gene in a patient with Lesch-Nyhan syndrome. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30: 1266-1271, doi:10.1080/15257770.2011. 608396, 2011.
- ⑩ 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-pter]. *Am J Med Genet A*, 155A: 2274-2280, doi: 10.1002/ajmg.a.34160, 2011.
- ⑪ 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.
- ⑫ Yamaoka N, Kaneko K, Kudo Y, Aoki M, Yasuda M, Mawatari K, Nakagomi K, Yamada Y, Yamamoto T: Analysis of purine in purine-rich cauliflower. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 29: 518-521, doi: 10.1080/15257771003741372, 2010.
- ⑬ 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.
- ⑭ 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.

[学会発表] (計 35 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 (東京) 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 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.
- ⑨ 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.
- ⑩ 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.
- ⑪ 篠原佳彦, 野崎早弥子, 長谷川弘, 山田裕一, 市田公美: 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による赤血球中ホスホリピロリン酸の定量法の開発. 日本痛風・核酸代謝学会 (奈良) 2012.2.16.
- ⑫ 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.
- 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 Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Nishi E, Ishihara N, Akimaru N, Urano M, Matsuda K, Okamoto N, Hiraki Y, 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.
- ⑮ 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.
- ⑯ 山田晴生, 足立哲夫, 山田裕一, 三浦直人, 今井裕一: ピタバスタチンによる LDL 結合 SAA を指標とした抗炎症効果と腎保護作用. 腎とフリーラジカル研究会 (徳島) 2011.10.2
- ⑰ 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的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.
- 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  $\beta$ -hexosaminidase 活性に対する pyrimethamine 効果. 日本生化学会大会 (京都) 2011.9.22.
- ⑲ 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.
- ⑳ Yamada Y, Wakamatsu N, Taniguchi A, Fujimori S: Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiencies in Asian population. 14<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, "Inborn errors of metabolism/Molecular mechanisms of disease" (Tokyo) 2011.2.20.
- ㉑ Yamaoka N, Inazawa K, Inagawa S, Fujimori S, Yasuda M, Mawatari K, Nakagomi K, Yamada Y, Kaneko K: Simultaneous determination of purine and pyrimidine metabolites in HPRT-deficient cell lines. 14<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Tokyo) 2011.2.20.
- ㉒ Kaneko K, Yoshida N, Okazaki K, Yamanobe T,

- Hachisu H, Yamaoka N, Yasuda M, Ogata N, Yamada Y, Uchida S, Fujimori S: Instrumental analysis of the urinary stone from the patient with hyperuricemia. 14<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Tokyo) 2011.2.20.
- ②③ 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. 14<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Tokyo) 2011.2.19.
- 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. 14<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Tokyo) 2011.2.19.
- ②⑤ Taniguchi I A, Yamada Y, Hakota M, Sekita C, Kawamoto M, Kaneko H, Yamanaka H: Molecular characterization of deletion in *HPRT* gene in a patient with Lesch-Nyhan syndrome. 14<sup>th</sup> International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Tokyo) 2011.2.19.
- ②⑥ 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.
- ②⑦ 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.
- ②⑧ 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.
- ②⑨ 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.
- ③⑩ 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.
- ③⑪ 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.
- ③⑫ 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.
- ③⑬ 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.
- ③⑭ 山田晴生, 山田裕一, 足立哲夫, 今井裕一: 塩酸ジラゼブの細胞周期・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 (東京) 2010.10.16.
- ③⑮ 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.
- [図書] (計 10 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, 遠藤文雄 編, pp 282-283, 2013.
- ③ 山田晴生, 山田裕一, 足立哲夫, 今井裕一: 塩酸ジラゼブの細胞周期・フリーラジカル産生に及ぼす影響. 腎とフリーラジカル第 11 集 (東京医学社), pp 127-133, 2013.
- ④ 山田晴生, 足立哲夫, 山田裕一, 三浦直人, 今井裕一: ビタバスタチンによる low density lipoprotein (LDL) 結合 serum amyloid A (SAA) を指標とした抗炎症効果と腎保護作用. 腎とフリーラジカル第 11 集 (東京医学社), pp 170-175, 2013.
- ⑤ 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.
- ⑥ 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
- ⑦ 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.
- ⑧ 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, 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, 山田裕一, 足立哲夫: 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第 10 集 (東京医学社), pp 51-55, 2010.

- ⑨ 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, 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第 10 集 (東京医学社), pp 176-180, 2010.
- ⑩ 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.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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