

## 2. 遺伝学部

### 研究の概況

若松 延昭

遺伝学部では、発達障害の病因を明らかにするために、発達障害児（者）の遺伝子、染色体解析と生態に影響を及ぼす環境因子について研究を行っている。すなわち、①発達障害の発症に関与する単一遺伝子の同定と変異解析、②染色体に欠失、転座、逆位などの構造異常が見られる発達障害、あるいは姉妹染色分体の形成と分離の過程の異常などの染色体に機能異常が見られる発達障害の同定と病態解明、③突然変異を誘発し、発達障害の原因となる可能性がある化学物質の同定である。本年度も、これらを目標に、以下の研究を行った。

染色体異常は先天性疾患の主要な病因のひとつである。これまでに欠失症候群や重複症候群など染色体の構造異常を伴った多くの症候群が知られており、様々な臨床症状が見られる。一方、病因不明の発達障害の中には通常のGバンド法などの染色体検査では異常が同定されない症例も多く存在する。最近、小頭症などの症例の中に細胞周期に伴う染色体の動態（染色体サイクル）に異常が見られることが明らかになった。遺伝性疾患研究室では、未知の発達障害から染色体サイクルの異常を同定するために、1) 従来のモノストール（中心体の分離を阻害）を用いたリンパ芽球の単極性染色体整列異常の解析に加え、2) サイトカラシンB（細胞質分裂を阻害）処理による染色体の凝縮異常の解析と、3) 染色体数（2n）の異常（aneuploidy、染色体の異数性）などについて解析を行った。今年度までに樹立したリンパ芽球株合計75株のうち61例の発達障害児と健常者のリンパ芽球について、単極性染色体整列異常の解析を行った。

環境中には多様な化学物質が存在し、その中には有害な物質も多い。メチル水銀による胎児性水俣病のように、環境中の化学物質が原因となって、知的障害をはじめとする様々な障害をおこすことがある。環境要因研究室では、このような環境中の化学物質に起因する障害の発生を防ぐことを目的として、環境中の毒性物質の検出や毒性物質の作用機構について解析を進めている。毒性物質の検出に関しては、遺伝病の原因となる突然変異を誘発するだけでなく多くの慢性疾患の原因となっている活性酸素を発生する物質の検出を試み、歯磨き等によく用いられているメントールやチモールが細胞内で活性酸素を発生することを見いだした。毒性物質の作用機構については、てんかんや躁病の薬として広く使われており、妊娠初期に服用することにより自閉症発症のリスクが高くなることが知られているバルプロ酸の作用機構の解析を昨年引き続き行った。高等動物のモデル細胞として有

用であることが知られている分裂酵母細胞を用いて研究を行い、バルプロ酸の作用は細胞外環境のわずかな違いに大きく影響されることを見いだした。

遺伝子医療研究室では、コロニー中央病院で加療・療育している患者を中心に、発達障害を呈する疾患の病因遺伝子の同定と機能解析を行っている。(1) 既知の遺伝子疾患の解析として、a) 永年続いているレッシュ・ナイハン症候群の病因遺伝子 *HPRT1* の変異解析を行うとともに、それに関連したPRPP合成酵素の遺伝子 *PRPS1* 解析を開始した。b) 知的障害、手もみ動作、運動障害を呈する進行性の神経疾患であるレット症候群の *MECP2* 遺伝子変異解析と、著明な知的障害、運動発達遅滞、小頭症、特徴的な顔貌にてんかん、先天性心疾患、ヒルシュブルグ病が多様に合併する *SIP1* 欠損症の病因遺伝子 *ZFX1B* の遺伝子解析を昨年に引き続いて行った。(2) また、未知の病因遺伝子の同定を目指して、a) 精神運動発達遅滞とてんかんを呈する家族性伴性劣性疾患の病因候補遺伝子の解析、b) *CHD6* 欠損症の病態解明、c) 9番染色体長腕テロメア近傍の重複症例のFISHを用いた重複領域の同定、d) 出生直後より著明な脳萎縮を呈する家族性症例のモデルマウスの作製、e) 良性新生児てんかんが見られる大家系の連鎖解析と病因候補遺伝子の解析を行った。その結果、a) に関しては、Xq28の重複症候群であることが明らかになった。e) に関しては、候補遺伝子の1つ *SCN7A* に候補変異を同定し、原因変異の実証を目指している。

今年度は、文部科学省科学研究費補助金：基盤研究（B）（1件）、若手研究（B）（1件）、萌芽研究（1件）と痛風研究会研究助成「最優秀論文賞」（1件）の研究助成金を受け、研究を進展させた。

### 単極性染色体整列検索法による染色体の構築と分離に異常をもつ疾患群の診断（3）

木村礼子、福士大輔、水野誠司<sup>1</sup>、若松延昭

原因不明の先天性疾患の中には、染色体の構築過程や分配機構に異常を持つものがあり、これらは通常のG-bandによる検査法では検出できないことがあるため、診断が困難となっている。そこで我々は、これらの異常をモノストールを用いて効率よく検出できる新たな染色体異常検索法（単極性染色体整列検索法）を確立した。今年度までに樹立したリンパ芽球株75株のうち61例の発達障害児と健常者のリンパ芽球について、単極性染色体整列異常の解析を行った。セントロソーム分離阻害剤であるモノストールを用いて細胞分裂を中期で停止させ、これらの細胞をスライドガラスに遠心固着させ、単極性の染色体標本を得た。この分離赤道面での整列を観察することにより染色体構築異常を効率よく検出した。整列

異常の検出感度を向上させるため、alpha-tubulin 抗体を用いた免疫染色法を併用した。各検体について 200 細胞以上解析した結果、健常者の染色体整列異常は約 11% であった。一方 2 番染色体部分欠損や 9 番染色体長腕末端重複などの染色体の構造異常を伴う精神遅滞では、症例の染色体整列異常は健常者の 2-4 倍と高かったが、その家族はいずれも正常値を示した。一個のタンパク質に異常が見られる症例では、CHD 異常症やコルネリアデラング症候群で異常頻度が健常者の 2-4 倍であった。しかし、その他の症例では保因者にも整列異常が約 2 倍と高い場合があり、凍結保存や培養の状態が影響する可能性が示唆された。以上の結果により、本方法が未知の発達障害のスクリーニングとして有用性が高いことが判明した。

近年、知的障害を伴う発達障害に、染色体サイクルに係わるタンパク質の異常があることが報告されている。染色体整列異常検索法は、未知の発達障害が染色体サイクルに関連するタンパク質の異常に起因する可能性を示唆する指標の一つになると考えられる。

本研究は文部科学省研究費補助金（萌芽研究）の援助を受けた。

<sup>1</sup>中央病院

## バルプロ酸の毒性発現機構の解析

武藤宣博、北島哲子、市原茂幸<sup>1</sup>

バルプロ酸はてんかんや躁病の治療薬として広く用いられている薬剤であるが、いろいろな副作用が知られている。その一つとして妊娠初期に服用した場合に自閉症児が生まれるリスクが高くなるということがあり、自閉症のモデル動物をつくる時にもバルプロ酸が用いられている。バルプロ酸の作用として GABA の分泌を増加させることおよびヒストンデアセチラーゼの阻害などが知られているが、副作用の発現機序については不明な点が多い。そこで細胞レベルでのバルプロ酸の毒性発現機構を明らかにすることを目的として分裂酵母細胞をモデルとして研究を行った。昨年までにバルプロ酸により分裂酵母がアポトーシス様の細胞死をおこすことを見いだした。今年度はバルプロ酸に対する感受性に変化をもたらす突然変異や化学物質の検索を行った。その過程において、バルプロ酸に対する感受性が細胞の培養段階に大きく依存することを見いだした。このバルプロ酸感受性の培養段階依存性は培地の pH 変化に起因しており、わずかな pH 変化によりバルプロ酸に対する感受性は大きく変化した。バルプロ酸感受性の pH 依存性は *de novo* タンパク質合成を必要としない反応によりもたらされており、細胞表面へのバルプロ酸の結合とは無関係であった。また、培地の pH 変化をもたらすことなくバルプロ酸感受性に影

響を与える化学物質を検索したところ、バルプロ酸耐性を与える物質として尿素を、感受性の増大をもたらす物質としてメナディオオン、メントール、チモールを見いだした。尿素やメナディオオンは低濃度でバルプロ酸感受性に影響を与えた。これらのことから、わずかな細胞外環境の変化が細胞のバルプロ酸に対する感受性を大きく変化させることが示唆された。

<sup>1</sup>名城大

## メントール、チモールによる活性酸素の発生

武藤宣博、北島哲子

環境中には多数の化学物質が存在し、その中には有害な物質も多い。メチル水銀による胎児性水俣病のように、そのような化学物質が原因となって、知的障害をはじめとする様々な障害をおこすことがある。このような環境中の化学物質に起因する障害の発生を防ぐことを目的として、毒性物質の簡便な検出方法の開発をめざしている。毒性物質として活性酸素を取り上げ、今までに分裂酵母を用いて活性酸素発生物質を簡便に検出する方法を開発し、食用赤色 104 号のようなキサント色素が光照射下に活性酸素を発生することを見出した。この方法を日常生活においてよく用いられる様々な物質に適用したところ、歯磨きに添加されることが多いメントールやチモールなどの、酸素を含んだモノテルペンが細胞内で活性酸素を発生することを見いだした。これらの物質の細胞内での酸化作用は細胞内タンパク質のカルボニル化が亢進することからも示された。メントールのフェノール性水酸基が酸化されたメントンでは活性酸素発生能は低かった。メントールやチモールなどはフェノール性水酸基を持つことにより抗酸化剤能を持つと考えられていたが、これらの物質ではフェノール性水酸基が細胞内においては酸化剤として作用するために重要であることが示唆された。

## 短指症を伴った精神発達遅滞の病因遺伝子の解析

山田憲一郎、福士大輔、木村礼子、山田裕一、若松延昭

我々は、相互転座 t(4;20)(q33;q12) が見られる重度知的障害症例の転座断点部位を解析し、20q12 の転座断点部位が CHD6 遺伝子のイントロン 27 に局在することを明らかにした。4q33 の転座断点部位は遺伝子間領域であったので、CHD6 が、本症の病因遺伝子であると考えられた。【目的】CHD6 は CHD ファミリータンパク質の一つであり nucleosome remodeling 活性を持つことから、染色体の構造変化に関連することが予想された。そこで、同ファミリーである CHD7 の異常症 (CHARGE 症候群) を含めて

CHD 異常症の細胞分裂中期における染色体の整列について解析を行った。【方法】 siRNA を用いて HeLa 細胞における CHD6、CHD7 の発現を抑制し、染色体整列を解析した。1~2本の染色体が赤道面に整列できていない細胞を Few、3本以上の染色体が赤道面に整列できていない細胞を Plentiful と定義した。【結果】 siRNA により CHD6 または CHD7 の発現が抑制された HeLa 細胞では、Plentiful の細胞がコントロールの約 2.5 倍に増加していた。(コントロール 6.6%、CHD6 ノックダウン 16.1-17.1%、CHD7 ノックダウン 17.6%)。また、本症および、CHARGE 症候群の 2 症例のリンパ芽球では Aneuploidy (染色体の異数性) が、コントロールの約 2.5 倍に増加していた。(コントロール 6.9%、CHD6 ノックダウン 18.3%、CHD7 ノックダウン 16.7%)。以上より、CHD6 及び CHD7 は、細胞分裂における染色体の分配に重要であることが明らかとなった。胎生期において CHD6、CHD7 の異常により引き起こされる細胞分裂の遅滞や、染色体分配のミスが、本症に見られる症状に関連していると考えられた。

### 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

山田裕一、山田憲一郎、野村紀子、山農亜里佐、鈴木基正<sup>1</sup>、熊谷俊幸<sup>2</sup>、松本昭子<sup>2</sup>、若松延昭

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家族例に注目し、病因候補遺伝子の変異解析、原因遺伝子変異の遺伝子診断法の確立を目的に研究を遂行した。多型マーカーによる連鎖解析からナトリウムチャンネル遺伝子群 (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN7A*) が座位する 2 番染色体上の連鎖がみられた。この中でも *SCN2A* は乳児性てんかんの原因変異が報告されており、第 1 の候補遺伝子と考えられた。そこでまず *SCN2A* 遺伝子に関して、全翻訳領域およびスプライシングに影響するエクソンに隣接したイントロン部分の詳細な変異解析を行ったが異常は認められなかった。連鎖領域にはさらに、熱性けいれんの病因遺伝子 *SCN1A* や、*SCN3A*、*SCN7A* というナトリウムチャンネル遺伝子が座位しており、これら遺伝子の変異解析を行った結果、*SCN1A* や *SCN3A* には単塩基多型 (SNP) を認め、連鎖解析に矛盾しないことを明らかにしたが、病因変異は認められなかった。本年度は、残された候補遺伝子 *SCN7A* の全 25 エクソンの翻訳領域と隣接イントロン領域を解析したところ、翻訳領域には既知の SNP のみが見られたが、第 18 イントロンに塩基置換 (IVS18 + 7A > G) が認められた。この塩基置換の報告はなく、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ヘテロ接合体であること、塩基置換によりスプライシングの異常が疑われることから、病因遺伝

子変異である可能性が高い。今後、患者の培養リンパ芽球を用いて、*SCN7A* mRNA の異常などを検討して行く。

<sup>1</sup>中央病院、<sup>2</sup>こぼと学園

### 先天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

山田裕一、野村紀子、山農亜里佐、山田憲一郎、若松延昭

HPRT が先天的にほぼ完全に欠損すると、Lesch-Nyhan 症候群を発症し、部分欠損では高尿酸血症となり、神経症状を有する症例も見られる。我々は永年これら HPRT 欠損症の遺伝子変異を同定し、出生前遺伝子診断や家系の保因者診断に供与している。一方 PRPP 合成酵素 (PRPPS) はその亢進症が高尿酸血症の原因として知られ、調節的性質異常型や合併異常型の亢進症で酵素サブユニットの 1 つである PRS-I にミスセンス変異が同定されている。さらに最近、精神遅滞、聾、視力喪失、易感染性で早期死亡の Arts 症候群に酵素活性の著しい低下と低尿酸血症をきたす PRS-I のミスセンス変異が、難聴、視力低下を伴う X 連鎖性の Charcot-Marie-Tooth 病 (CMTX5) に部分欠損が報告されており興味深い。本年度は、HPRT 遺伝子 (*HPRT1*) に加えて PRS-I 遺伝子 (*PRPS1*) の解析に着手した。

HPRT 欠損症の遺伝子変異については、Lesch-Nyhan 症候群 3 例で、それぞれ変異を同定した。第 1 例では *HPRT1* 第 4 エクソンで 2 塩基欠失 (333delAG) が発見されフレームシフト変異 (111fs120X) が、第 2 例では第 3 エクソン単塩基置換 (222C > A) によるミスセンス変異 (F74L)、第 3 例では第 2 エクソン単塩基置換 (130G > T) によるミスセンス変異 (D44Y) が明らかになった。HPRT 部分欠損症が疑われる 5 家系についても *HPRT1* を分析したが、変異は確認できなかった。このうち 4 例については PRPP 合成酵素の亢進症を疑い、*PRPS1* の遺伝子解析を行ったが、変異の同定には至らなかった。今後、PRPP 合成酵素欠損症の Arts 症候群、CMTX5 を含め、さらに遺伝子解析を進めて行きたい。

本研究の一部は (財) 痛風研究会の研究助成によった。

### 遺伝子異常症の変異解析: *MECP2* および *ZFX1B* 遺伝子変異

山農亜里佐、山田裕一、山田憲一郎、野村紀子、水野誠司<sup>1</sup>、中村麗亜<sup>1</sup>、熊谷俊幸<sup>2</sup>、三浦清邦<sup>3</sup>、高橋幸利<sup>4</sup>、平木洋子<sup>5</sup>、若松延昭

手もみなどの手の常同運動、自閉傾向、知的障害を主症状とする進行性の神経疾患、レット症候群 (RTT) の原因遺伝子 *MECP2* や、精神運動発達遅滞と眼間開離などの

特異的な顔貌に、ヒルシユスプルング病、てんかん、小頭症、心奇形などを併発し、常染色体優性遺伝形式を呈する Mowat-Wilson 症候群 (SIP1 異常症) の原因遺伝子 *ZFH1B* など、既知の遺伝子異常症の変異解析を本年度もコロニー中央病院および県内外施設からの依頼に応じて行った。

RTT の典型例、疑似例合わせて 10 例の *MECP2* に変異解析を行い、典型例 2 例に既知のコモン変異 (ミスセンス変異 R106W、ナンセンス変異 R294X) を同定したが、他 2 例の典型例と 6 例の疑似例には変異が認められなかった。*ZFH1B* の変異解析は 2 例について行い、1 例に新しいナンセンス変異 (S800X) を同定したが、他の 1 例では異常は認められず、SIP1 異常症の範疇にはないと判断した。

これまでに *MECP2* の変異解析は 139 例について行い、72 例に変異を確認した。*ZFH1B* では 104 例を解析し、38 例に遺伝子変異を見だし、17 例で *ZFH1B* の一部または全域にわたる染色体の小欠失を認めている。両疾患とも遺伝子変異と臨床症状との相関に興味をもたれるが、これを解明するには今後のさらなるデータの蓄積が必要と考える。

本研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (B) の援助を受けた。

<sup>1</sup>中央病院、<sup>2</sup>こぼと学園、<sup>3</sup>豊田市こども発達センター、<sup>4</sup>静岡てんかん・医療センター、<sup>5</sup>広島市こども療育センター

## 研究業績

### 著書・総説

山田裕一: HPRT 欠損症. 「特集: 高尿酸血症・痛風 Update」.

日本臨牀 66 : 687-693, 2008.

山田晴生<sup>1</sup>, 山田裕一, 足立哲夫<sup>2</sup>, 宮本敢右<sup>1</sup>, 木村行宏<sup>1</sup>, 鹿島悠佳理<sup>1</sup>, 竹澤有美子<sup>1</sup>, 前田邦博<sup>1</sup>, 水野奈津子<sup>1</sup>, 森 由貴<sup>1</sup>, 青山龍平<sup>1</sup>, 吉野雅人<sup>1</sup>, 若松 亮<sup>1</sup>, 山口 諭<sup>1</sup>, 管 憲広<sup>1</sup>, 渡辺一司<sup>1</sup>, 北川 渡<sup>1</sup>, 三浦直人<sup>1</sup>, 西川和裕<sup>1</sup>, 普天間新生<sup>1</sup>, 今井裕一<sup>1</sup> (愛知医大, <sup>2</sup>岐阜薬大): 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.

山田晴生<sup>1</sup>, 足立哲夫<sup>2</sup>, 山田裕一, 宮本敢右<sup>1</sup>, 木村行宏<sup>1</sup>, 鹿島悠佳理<sup>1</sup>, 竹澤有美子<sup>1</sup>, 前田邦博<sup>1</sup>, 水野奈津子<sup>1</sup>, 森 由貴<sup>1</sup>, 青山龍平<sup>1</sup>, 吉野雅人<sup>1</sup>, 若松 亮<sup>1</sup>, 山口諭<sup>1</sup>, 管 憲広<sup>1</sup>, 渡辺一司<sup>1</sup>, 北川 渡<sup>1</sup>, 三浦直人<sup>1</sup>, 西川和裕<sup>1</sup>, 普天間新生<sup>1</sup>, 今井裕一<sup>1</sup>: 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.

## 原著論文

Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Wakamatsu N, Kaneko K<sup>1</sup>, Fujimori S<sup>1</sup> (Teikyo Univ): Molecular analysis of HPRT deficiencies: novel mutations and the spectrum of Japanese mutations. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27 : 570-574, 2008.

Ishida Y<sup>1</sup>, Ishimaru A<sup>1</sup>, Tauchi H<sup>1</sup>, Yamaguchi A<sup>1</sup>, Yokoyama M<sup>1</sup>, Hiroi K<sup>2</sup>, Wakamatsu N, Yamada Y (Ehime Univ, <sup>2</sup>Yawahama-City Hosp): 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.

Fukushi D, Watanabe N<sup>1</sup>, Kasai F<sup>1</sup>, Haruta M<sup>1</sup>, Kikuchi A<sup>2</sup>, Kikuta A<sup>3</sup>, Kato K<sup>4</sup>, Nakadate H<sup>5</sup>, Tsunematsu Y<sup>6</sup>, Kaneko Y<sup>1</sup> (Saitama Cancer Ctr, <sup>2</sup>Saitama Child Med Ctr, <sup>3</sup>Fukushima Med Univ, <sup>4</sup>Jpn Red Cross Nagoya Daiichi Hosp, <sup>5</sup>Kitazato Univ, <sup>6</sup>Natl Ctr Child Health Development): Centrosome amplification is correlated with ploidy divergence, but not with MYCN amplification, in neuroblastoma tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 188 : 32-41, 2009.

Garavelli L<sup>1</sup>, Zollino M<sup>2</sup>, Cerruti Mainardi P<sup>3</sup>, Gurrieri F<sup>2</sup>, Rivieri F<sup>1</sup>, Soli F<sup>1</sup>, Verri R<sup>1</sup>, Albertini E<sup>1</sup>, Favaron E<sup>3</sup>, Zignani M<sup>3</sup>, Orteschi D<sup>2</sup>, Bianchi P<sup>4</sup>, Faravelli F<sup>4</sup>, Forzano F<sup>4</sup>, Seri M<sup>4</sup>, Wischmeijer A<sup>1</sup>, Turchetti D<sup>4</sup>, Pompili E<sup>4</sup>, Gnoli M<sup>4</sup>, Cocchi G<sup>4</sup>, Mazzanti E<sup>4</sup>, Bergamaschi R<sup>4</sup>, De Brasi D<sup>4</sup>, Sperandeo MP<sup>4</sup>, Mari F<sup>4</sup>, Uliana V<sup>4</sup>, Mostardini R<sup>4</sup>, Ceconi M<sup>4</sup>, Grasso M<sup>4</sup>, Sassi S<sup>4</sup>, Sebastio G<sup>4</sup>, Renieri A<sup>4</sup>, Silengo M<sup>4</sup>, Bernasconi S<sup>4</sup>, Wakamatsu N, Neri G<sup>2</sup> (S Maria Nuova Hosp, <sup>2</sup>Catholic Univ, <sup>3</sup>S Andrea Hosp, <sup>4</sup>others): 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.

Lyle R<sup>1,2</sup>, Bena F<sup>1,2</sup>, Gagos S<sup>1,2</sup>, Gehrig C<sup>1,2</sup>, Lopez G<sup>1,2</sup>, Schinzel A<sup>3</sup>, Lespinasse J<sup>3</sup>, Bottani A<sup>1,2</sup>, Dahoun S<sup>1,2</sup>, Taine L<sup>3</sup>, Doco-Fenzy M<sup>3</sup>, Cornillet-Lefebvre P<sup>3</sup>, Pelet A<sup>3</sup>, Lyonnet S<sup>3</sup>, Toutain A<sup>3</sup>, Colleaux L<sup>3</sup>, Horst J<sup>3</sup>, Kennerknecht I<sup>3</sup>, Wakamatsu N, Descartes M<sup>3</sup>, Franklin JC<sup>3</sup>, Florentin-Arar L<sup>3</sup>, Kitsiou S<sup>3</sup>, Ait Yahya-Graison E<sup>3</sup>, Costantine M<sup>3</sup>, Sinet PM<sup>3</sup>, Delabar JM<sup>3</sup>, Antonarakis SE<sup>1,2</sup> (Univ Geneva Med Sch, <sup>2</sup>Univ Hosp Geneva, <sup>3</sup>others): 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.

Katoh-Semba R, Tsuzuki M, Miyazaki N, Matsuda M,

Nakagawa C, Ichisaka S<sup>1</sup>, Sudo K, Kitajima S, Hamatake M, Hata Y<sup>1</sup>, Nagata K (1Tottori Univ) : A phase advance of the light-dark cycle stimulates production of BDNF, but not of other neurotrophins, in the adult rat cerebral cortex: association with the activation of CREB. *J Neurochem* 106 : 2131-2142, 2008.

## その他の印刷物

谷口敦夫<sup>1</sup>, 箱田雅之<sup>2</sup>, 関田千恵子<sup>1</sup>, 藤森 新<sup>3</sup>, 山田裕一, 浦野和子<sup>1</sup>, 山中 寿<sup>1</sup>, 鎌谷直之<sup>1</sup> (1東京女子医大, <sup>2</sup>安田女子大, <sup>3</sup>帝京大) : Lesch-Nyhan 症候群の細胞診断の有用性について. 痛風と核酸代謝 32 : 44, 2008.

山田晴生<sup>1</sup>, 山田裕一, 若松延昭, 宮本敢右<sup>1</sup>, 木村行宏<sup>1</sup>, 鹿島悠佳理<sup>1</sup>, 竹澤有美子<sup>1</sup>, 前田邦博<sup>1</sup>, 水野奈津子<sup>1</sup>, 青山龍平<sup>1</sup>, 森 由貴<sup>1</sup>, 若松 亮<sup>1</sup>, 山口 諭<sup>1</sup>, 管 憲広<sup>1</sup>, 渡辺一司<sup>1</sup>, 北川 渡<sup>1</sup>, 三浦直人<sup>1</sup>, 西川和裕<sup>1</sup>, 普天間新生<sup>1</sup>, 今井裕一<sup>1</sup> (1愛知医大) : 免疫抑制剤ミゾリピンの細胞周期に及ぼす影響. 痛風と核酸代謝 32 : 54, 2008.

山田憲一郎, 福士大輔, 山田裕一, 木村礼子, 若松延昭, 深田斉秀, 中山敦雄, 水野誠司<sup>1</sup>, 鈴木基正<sup>1</sup>, 丸山幸一<sup>1</sup>, 熊谷俊幸<sup>1</sup> (1中央病院) : 自閉症スペクトラム障害の染色体・遺伝子解析. 平成 20 年度愛知県心身障害者コロニープロジェクト研究報告書, pp 7-10, 2009.

## 学会発表

平木洋子<sup>1</sup>, 坪倉ひふみ<sup>1</sup>, 夜船展子<sup>1</sup>, 山田裕一, 若松延昭 (1広島市こども療育センター) : 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.

武藤宣博, 北島哲子, 市原茂幸<sup>1</sup> (1名城大) : バルプロ酸による *Schizosaccharomyces pombe* のアポトーシス様細胞死. 日本遺伝学会 (名古屋) 2008.9.4.

山田晴生<sup>1</sup>, 山田裕一, 若松延昭, 宮本敢右<sup>1</sup>, 木村行宏<sup>1</sup>, 鹿島悠佳理<sup>1</sup>, 竹澤有美子<sup>1</sup>, 前田邦博<sup>1</sup>, 水野奈津子<sup>1</sup>, 青山龍平<sup>1</sup>, 森 由貴<sup>1</sup>, 若松 亮<sup>1</sup>, 山口 諭<sup>1</sup>, 管 憲広<sup>1</sup>, 渡辺一司<sup>1</sup>, 北川 渡<sup>1</sup>, 三浦直人<sup>1</sup>, 西川和裕<sup>1</sup>, 普天間新生<sup>1</sup>, 今井裕一<sup>1</sup> (1愛知医大) : 免疫抑制剤ミゾリピンの細胞周期・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.

山田裕一, 三浦清邦<sup>1</sup>, 鈴木基正<sup>1</sup>, 熊谷俊幸<sup>2</sup>, 松本昭子<sup>2</sup>, 野村紀子, 山農亜里佐, 山田憲一郎, 若松延昭 (1中央病院, <sup>2</sup>こぼと学園) : 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.

山田裕一, 三浦清邦<sup>1</sup>, 鈴木基正<sup>1</sup>, 熊谷俊幸<sup>2</sup>, 松本昭子<sup>2</sup>, 野村紀子, 山農亜里佐, 山田憲一郎, 若松延昭 (1中央病院, <sup>2</sup>こぼと学園) : 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.

武藤宣博, 北島哲子, 市原茂幸<sup>1</sup> (1名城大) : バルプロ酸による *Schizosaccharomyces pombe* のアポトーシス様細胞死とバルプロ酸感受性にかかわる遺伝子の探索. 日本生化学会日本分子生物学会合同大会 (神戸) 2008.12.10.

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.

口脇賀治代<sup>1</sup>, 阿部直紀<sup>1</sup>, 沼田真一郎<sup>1</sup>, 梶田光春<sup>1</sup>, 吉田修一朗<sup>2</sup>, 三浦清邦<sup>3</sup>, 山田裕一, 若松延昭 (1豊田厚生病院, <sup>2</sup>中京病院, <sup>3</sup>豊田市こども発達センター) : 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.

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.

口脇賀治代<sup>1</sup>, 阿部直紀<sup>1</sup>, 沼田真一郎<sup>1</sup>, 梶田光春<sup>1</sup>, 吉田修一朗<sup>2</sup>, 三浦清邦<sup>3</sup>, 山田裕一, 若松延昭 (1豊田厚生病院, <sup>2</sup>中京病院, <sup>3</sup>豊田市こども発達センター) : 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.

## 講演など

若松延昭 : 染色体の構造異常と脳発達障害 : 病因遺伝子の同定と機能解析. 徳島大学医学部客員教授講演 (徳島) 2009.2.24.

## その他の研究活動

### 地域活動

若松延昭 : 神経内科外来 (中央病院)  
2008.4.1. ~ 2009.3.31.

## 教育活動

福士大輔 : 人間遺伝学 (愛知県立看護大学)  
2008.4.1. ~ 2008.9.30.

山田裕一 : 人間遺伝学 (愛知県立看護大学)  
2008.4.1. ~ 2008.9.30.