

てんかんおよび熱性けいれんの遺伝子解析

(12307019)

平成12年度～平成14年度科学研究費補助金（基盤研究（A）(1)）

研究成果報告書

平成15年3月

研究代表者 兼子 直
(弘前大学医学部教授)

は し が き

Human Genome Projectにより、ヒトの基盤的遺伝子情報が確立された。かかる状況下で、多くの疾患の責任遺伝子の同定が進み、その変異遺伝子の機能解析が加速度的に進みつつある。これらの成果が創薬、遺伝子診断、さらには遺伝子多型に基づいた個別化治療へと流れは大きくシフトしつつある。

このような流れの中で、この3年間、本研究グループでもてんかんの遺伝子探索だけでなく、遺伝子診断、治療への応用を模索し、新たな責任遺伝子の発見、その変異遺伝子の機能解析、トランスジェニックラットの開発などを手がけてきた。一部の成果は特許の関連で結果を記載できないが、その主な成果としては先ず、全般てんかん熱性けいれんプラス (GEFS+) における *SCN2A* の同定と次いで *SCN1A* の発見がある。加えて

severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) の責任遺伝子として Na^+ イオンチャネル *SCN1A* における多数の変異 (ナンセンスミューテーション、フレームシフト、ミスセンスミューテーション) を発見し、また SMEI には GABA-A 受容体 $\gamma 2$ サブユニットの変異 (*GABRG2*) も関連することを報告した。常染色体優性夜間前頭葉てんかんに関しては、*CHRNA4* 遺伝子で新たに発見した変異 (Ser284Leu) の機能を解析し、この変異により ACh に対する desensitization が速まることを見出した。良性家族性新生児けいれん (BFUC) では責任遺伝子 *KCNQ3* 及び *KCNQ2* で新たな変異を同定したが、その病態として生直後には興奮系の glutamate 系は機能しているが、抑制系である GABA 系は機能せず、神経細胞興奮の抑制は主に M-current に依存しており、そのため M-current を産生する *KCNQ2*、*KCNQ3* に変異があると発作が起こり、生後数週間して GABA が抑制機能を発揮し出す段階で発作が消退するという機序を見いだした。また、Juvenile myoclonic epilepsy の責任遺伝子が 6p12 に存在することを確認し、その候補遺伝子を同定した (投稿中)。このほか、Lafora 病の遺伝子 *EPM2A* の機能解析を行い、典型例はエクソン 4 に存在する変異が、非典型例ではエクソン 1 に存在する変異が主に関与することを明らかにし、さらに laforin の carbohydrate-binding domain と dual phosphate domain のそれぞれ異なった役割を明らかにした。一方、てんかんを併発する chorea-acanthocytosis の原因遺伝子 chorein を同定した。さらには、我々が SMEI に見いだした *SCN1A* の変異は患者の 60% 以上を説明するが、他の遺伝子の関与も否定できないため、熱性けいれん遺伝子探索と共にゲノムワイドスクランを開始した。発見したヒト遺伝子変異を組み込んだトランスジェニックラットの機能は既に解析中である。

このように、大きく進展したてんかんの遺伝子解析研究ではあるが、熱性けいれん、頻度の高い全般てんかんなどの遺伝子解析は今後の課題であり、遺伝子診断、新たな治療法の開発、さらには個別化治療への展開はその糸口はつかんだものの、臨床への応用は今後の課題となる。これらの課題達成への速度を上げるべく、本研究グループは外国との共同研究も開始した。

研究代表者 弘前大学医学部神経精神医学講座
兼 子 直

研究組織

- 研究代表者： 兼 子 直 (弘前大学・医学部・教授)
- 研究分担者： 辻 省 次 (東京大学・医学系研究科・教授)
- 〃 : 中 村 祐 輔 (東京大学・医科学研究所・教授)
- 〃 : 小 国 弘 量 (東京女子医科大学・助教授)
- 〃 : 佐 野 輝 (鹿児島大学・医学部・教授)
- 〃 : 満 留 昭 久 (福岡大学・医学部・教授)
- 〃 : 後 藤 雄 一 (国立精神・神経センター神経研究所・部長)
- 〃 : 飯 沼 一 宇 (東北大学・医学系研究科・教授)
- 〃 : 山 川 和 弘 (理化学研究所・脳科学総合センター神経遺伝研究チームリーダー)
- 〃 : 渡 邊 一 功 (愛知淑徳大学・現代社会学部・教授)
- 〃 : 伊 藤 正 利 (滋賀県立小児保健医療センター・部長(研究職))
- 〃 : 山 寺 博 史 (日本医科大学附属多摩永山病院・助教授)
- 〃 : 前 澤 真理子 (鶴見短期大学部・教授)
- 〃 : 和 田 一 丸 (弘前大学・医学部・教授)

交付決定額(配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成12年度	18,900	0	18,900
平成13年度	8,300	2,490	10,790
平成14年度	9,000	2,700	11,700
総計	36,200	5,190	41,390

研究発表

(1) 学会誌等(発表者名, テーマ名, 学会誌名, 巻号, 年月日)

a. てんかん遺伝子研究

- Hirose Shinichi, and Mitsudome Akihisa.
X-Linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of *ARX* mutations. *Brain & Development*, 25: 161-165, 2003.
- Sano Akira, Mikami Masaaki, Nakamura Masayuki, Ueno Shu-ichi, Tanabe Hirotaka, and Kaneko Sunao.
Positional candidate approach for the gene responsible for benign adult familial myoclonic epilepsy.
Epilepsia, 43(Suppl.9): 26-31, 2002.
- Yamasoba Tatsuya, Goto Yu-ichi, Oka Yoshitomo, Nishino Icizo, Tsukuda Katsunori, and Nonaka Ikuya.
Atypical muscle pathology and a survey of *cis*-mutations in deaf patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gene. *Neuromuscular Disorders*, 12: 506-512, 2002.
- Bai Dongsheng, Alonso E. Maria, Medina T. Marco, Bailey N. Julia, Morita Ryoji, Cordova Sergio, Rasmussen Astrid, Ramos-Peek Jaime, Ochoa Adriana, Jara Aurelio, Donnadiou R. Francisco, Cadena Gilbert, Yamakawa Kazuhiro, and Delgado-Escueta V. Antonio.
Juvenile myoclonic epilepsy: Linkage to chromosome 6p12 in Mexico families. *American Journal of Medical Genetics*, 113: 268-274, 2002.
- Ganesh Subramaniam, Delgado-Escueta V. Antonio, Sakamoto Toshiro, Avila Rosa Malia, Machad-Salas Jesus, Hoshi Yoshinobu, Akagi Takumi, Gomi Hiroshi, Suzuki Toshimitsu, Amano Kenji, Agarwala Lai Kishan, Hasegawa Yuki, Bai Dong-Sheng, Ishihara Tokuhiko, Hashikawa Tsutomu, Itohara Shigeyoshi, Cornford M. Eain, Niki Hiroaki, and Yamakawa Kazuhiro.
Targeted disruption of the *Epm2a* gene causes formation of Lafora inclusion bodies, neurodegeneration, ataxia, myoclonus epilepsy and impaired behavioral response in mice.
Human Molecular Genetics, 11(11): 1251-1262, 2002.
- Ganesh Subramaniam, Delgado-Escueta V. Antonio, Suzuki Toshimitsu, Silvana Francheschetti, Riggio Concetta, Avanzini Giuiliano, Rabinowicz Adrian, Bohlega Saeed, bailey Julia, Alonso E.maria, Rasmussen Astrid, Thomson E.Alhredo, Ochoa Adriana, Prado J, Prado J.Aurelio, Medina T.Marco, and Yamakawa Kazuhiro.
Genotype-phenotype correlations for *EPM2A* mutations in Lafore's progressive myoclonus epilepsy: exon 1 mutations associate with an early-onset cognitive deficit subphenotype.
Human Molecular Genetics, 11(11): 1263-1271, 2002.
- Ganesh Subramaniam, Suzuki Toshimitsu, and Yamakawa Kazuhiro.

- Alternative splicing modulates subcellular localization of Laforin.
 Biochemical Biophysical research Communications, 291: 1134-1137, 2002.
- Suzuki Toshimitsu, Morita Ryoji, Sugimoto Yoshihisa, Sugawara Takashi, Bai Dong-Sheng, Alonso E. Maria, Medina T. Marco, Bailey N. Julia, Rasmusen Astrid, Ramos-Peek Jaime, Cordova Sergio, Rubio-Donnadieu Francisco, ochoa Adriana, Jara-Prado Aurelio, Inazawa Johji, Delgado-Esdueta V. Antonio, and Yamakawa Kazuhiro.
 Identification and mutational analysis of candidate genes for juvenile myoclonic epilepsy on 6p11-p12: LRRC1, GCLC, KIAA0057 and CLIC5[☆].
 Epilepsy Research, 50: 265-275, 2002.
 - Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, Inoue Y, and Yamakawa K.
 Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy.
 Neurology, 58: 1122-1124, 2002.
 - Sugawara Takashi, Tsurubuchi Yuji, Lal Agarwala Kishan, Ito Masatoshi, Fukuma Goryu, Mazaki-Miyazaki Emi, Mazaki-Miyazaki Hiroshi, Noda Masaharu, Imoto Keiji, Wada Kazumaru, Mitsudome Akihisa, Kaneko Sunao, Montal Mauricio, Nagata Keiichi, Hirose Shinichi, and Yamakawa Kazuhiro.
 A missense mutation of the Na⁺ channel α_{II} subunit gene Nav1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction.
 P NATL ACAD SCI USA, 98(11): 6384-6389, May 22, 2001.
 - Ueno Shu-ichi, Maruki Yoshiko, Nakamura Masayuki, Tomemori Yuko, Kamae Kazue, Tanabe Hirotaka, Yamashita Yoriaki, Matsuda Seiji, Kaneko Sunao, and Sano Akira.
 The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis.
 Nature Genetics, 28(7): 121-122, 2001.
 - Sugawara Takashi, Mazaki-Miyazaki Emi, Ito Masatoshi, Nagafuji Hirosh, Fukuma Goryu, Mitsudome Akihisa, Wada Kazumaru, Kaneko Sunao, Hirose Shinichi, and Yamakawa Kazuhiro.
 Nav1.1 mutations cause fabrile seizures associated with afebrile partial seizures.
 Neurology, 57: 703-705, 2001.
 - Akiyoshi Hidetaka, Hirose Shinichi, Iwata Hiromi, Zenri Fumiko, Fukuma Goryu, Yonetani Minako, Kobayashi Kenichiro, Ito Masatoshi, Matsushita Nobuaki, Sugiyama Hiroyuki, Muranaka Hideki, Wada Kazumaru, Kaneko Sunao, and Mitsudome Akihisa.
 Novel point mutations responsible for types of familial epilepsy in Japanese: Autosomal dominant nouturnal frontal lobe epilepsy and benign familial convulsion 2.
 Epilepsia, 42(Suppl.6): 48, 2001.
 - Goto Yu-ichi, Nonaka I, and Hayashi J-I.
 Mitochondrial DNA deletion and duplication in human disease and mouse model.

- Nagashima Toshiko, Kato Hideo, Maguchi Shiro, Chuma Takayo, Mano Yukio, Goto Yu-ichi, Nonaka Ikuya, and Nagashima Kazuo.
A mitochondrial encephalo-myo-neuropathy with a nucleotide position 3271 (T-C) point mutation in the mitochondrial DNA.
Neuromuscular Disorders, 11: 470-476, 2001.

- Suzuki Toshimitsu, Ganesh Subramaniam, Agarwala Lai Kishan, Morita Ryoji, Sugimoto Yoshihisa, Ishizawa Johji, Delgado-Esdueta V. Antonio, and Yamakawa Kazuhiro.
A novel gene in the chromosomal region for juvenile myoclonic epilepsy on 6p12 encodes a brain-specific lysosomal membrane protein.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 288: 626-636, 2001.

- Ganesh S, Shoda K, Amano K, Uchiyama A, Kumada S, Moriyama N, Hirose S, and Yamakawa K.
Mutation screening for Japanese Lafora's disease patients: identification of novel sequence variants in the coding and upstream regulatory regions of *EPM2A* gene.
Molecular and Cellular Probes, 15: 281-289, 2001.

- Sugimoto Yoshihisa, Morita Ryogi, Amano Kenji, Shah U, Pravina, Pascual-Castroviejo Ignacio, Khan Sonia, Delgado-Escueta V. Antonio, and Yamakawa Kazuhiro.
T-STAR gene: fine mapping in the candidate region for childhood absence epilepsy on 8q24 and mutational analysis in patients.
Epilepsy Research, 46: 139-144, 2001.

- Ganesh Subramaniam, Agarwala Lai Kishan, Amano Kenji, Suzuki Toshimitsu, Delgado-Escueta V. Antonio, and Yamakawa Kazuhiro.
Regional and developmental expression of *Epm2a* gene and its evolutionary conservation.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 283: 1046-1053, 2001.

- Frederic C, Nucifora Jr, Sasaki Masayuki, Peters F Matthew, Huang Hui, Cooper K Jillian, Yamada Mitsunori, Takahashi Hitoshi, Tsuji Shoji, Troncoso Juan, Dawson L Valina, Dawson M Ted, and Ross A Christopher.
Interference by huntingtin and atrophin-1 with CBP-Mediated transcription leading to cellular toxicity.
Science, 291: 2423-2428, 2001.

- Sakamoto Osamu, Ohura Toshihiro, Katsushima Yuriko, Fujiwara Ikuma, Ogawa Eishin, Miyabayashi, and Iinuma Kazuie.
A novel intronic mutation of the *TAZ(G4.5)* gene in a patient with Barth syndrome: creation of a 5' splice donor site with variant GC consensus and elongation of the upstream exon.
Human Genetics, 109: 559-563, 2001.

- Aoki Yuko, Haginoya Kazuhiro, Munakata Mitsutoshi, Yokoyama Hiroyuki, Nishio

Toshiyuki, Togashi Noriko, Ito Tatsuo, Suzuki Yoichi, Kure Shigeo, Inuma Kazuie, Brenner Michael, and Matsubara Yoichi.

A novel mutation in glial fibrillary acidic protein gene in a patient with Alexander disease.

Neuroscience Letters, 312: 71-74, 2001.

- Date Hidetoshi, Onodera Osamu, Tanaka Hajime, Iwabuchi Kiyoshi, Uekawa Kazutoshi, Igarashi Shuichi, Koike Ryoko, Hirioi Tadashi, Yuasa Tatsuhiko, Awaya Yutaka, Sakai Tetsuo, Takahashi Tatsuya, Nagatomo Hideki, Sekijima Yoshiko, Kawachi Izumi, Takiyama Yoshihisa, Nishizawa Masatoyo, Fukuhara Nobuyoshi, Saito Kayoko, sugano Sumio, and Tsuji Shoji.
Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene.
Nature Genetics, 29: 184-188, 2001.
- Noguchi Atsuko, Shoji Yutaka, Koizumi Akio, Takahashi Tsutomu, Shoji Yasuko, Matsumori Mika, Kayo Tsuyoshi, Tomoaki Ohata, Wada Yasuhiko, Yoshimura Ihoko, Maisawa Shunichi, Konishi Mineo, Takasago, and Takada Goro.
SLC7A7 genomic structure and novel variants in three Japanese lysinuric protein intolerance families.
Human Mutation 15(4): 367-372, 2000.
- Hirose Shinichi, Zenri Fumiko, Akiyoshi Hidetaka, Fukuma Goryu, Iwata Hiromi, Inoue Takahito, Yonetani Minako, Tsutsumi Makoto, Muranaka Hideki, Kurikawa Toru, Hanai Toshio, Wada Kazumaru, Kaneko Sunao, and Mitsudome Akihisa.
A novel mutation of KCNQ3 (c.925T→C) in a Japanese family with benign familial neonatal convulsions.
Annals of Neurology, 47(6): 822-826, 2000.
- Hirose Shinichi, Okada Motohiro, Kaneko Sunao, and Mitsudome Akihisa.
Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels?: A working hypothesis.
Epilepsy Research, 41(3): 191-204, 2000.
- Akiyoshi Hidetaka, Iwata Hiromi, Fukuma Goryu, Yonetani Mminako, Wada Kazumaru, Kaneko Sunao, Mitsudome Akihisa, and Hirose Shinichi.
A novel SSCP variant (c.828G>A) within the M2 domain of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit gene, *CHRNA4*.
Polymorphism Report, #177 Online, 2000.
- Akanuma Jun, Muraki Kae, Komaki Hirofumi, Nonaka Ikuyo, and Goto Yu-ichi.
Two pathogenic point mutations exist in the authentic mitochondrial genome, not in the nuclear pseudogene.
J Hum Genet, 45: 337-341, 2000.
- Ganesh Subramaniam, Agarwala Lai Kishan, Ueda kazunori, Akagi Takumi, Shoda Keiko, Usui Takeo, hashikawa Tsutomu, Osada Hiroyuki,

Delgado-Escueta V. Antonio, and Yamakawa Kazuhiro.

Laforin, defective in the progressive myoclonus epilepsy of Lafora type, is a dual-specificity phosphatase associated with polyribosomes.

Human Molecular Genetics: 9(15): 2251-2261. 2000.

- Sugimoto Yoshihisa, Morita Ryoji, Amano Kenji, Fong G. Chung-Yan, Shah U. Pravina, Castroviejo pascual Ignacio, Khan Sonia, Delgado-Escueta V. Antonio, and Yamakawa Kazuhiro.
Childhood absence epilepsy in 8q24: Refinement of candidate region and construction of physical Map.
Genomics, 68: 264-272, 2000.
- Shimohata Takayoshi, Nakajima Toshihiro, Yamada Mitsunori, Uchida Chiharu, Onodera Osamu, Naruse Satoshi, Kimura Tetsuya, Koide Reiji, Nozaki Kenkichi, Sano Yasuteru, Ishiguro Hiroshi, Sakoe Kumi, Ooshima Takayuki, Sato Aki, Ikeuchi Takeshi, Oyake Mutsuo, Sato Toshiya, Aoyagi Yasuyuki, Hozumi Isao, Nagatsu Toshiharu, Takiyama Yoshihisa, Nishizawa masatoyo, Goto Jun, Kanazawa Ichiro, Davidson Irwin, Tanese Naoko, Takahashi Hiroshi, and Tsuji Shoji.
Expanded polyglutamine stretches interact with TAF_{II}130, interfering with CREB-dependent transcription.
Nature Genetics, 26(9): 29-35, 2000.

b. てんかん遺伝子関連 (機能解析)

- Okada Motohiro, Zhu Gang, Hirose Shinichi, Ito ken-Ichi, Murakami Takuya, Wakui Makoto, and Kaneko Sunao.
Age-dependent modulation of hippocampal excitability by KCNQ-channels.
Epilepsy Research, 53(2): 81-94, 2003.
- Ito Masatoshi, Nagafuchi H, Okazawa H, Yamakawa Kazuhiro, Sugawara Takashi, Mazaki-Miyazaki E, Hirose Shinichi, Fukuma Goryu, Mitsudome Akihisa, Wada Kazumaru, and Kaneko Sunao.
Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺) -channel α 1 subunit gene, *SCN1A*.
Epilepsy Research, 48(1): 15-23, 2002.
- Matsushima Nobuaki, Hirose Shinichi, Iwata Hiromi, Fukuma Goryu, Yonetani Minako, Nagayama Chiaki, Hamanaka Wakako, Matsunaka Yukiko, Ito Masatoshi, Kaneko Sunao, Mitsudome Akihisa, and Sugiyama Hiroyuki.
Mutation (Ser284Leu) of neuronal nicotinic acetylcholine receptor α 4 subunit associated with frontal lobe epilepsy causes faster desensitization of the rat receptor expressed in oocytes.
Epilepsy Research, 48(3): 181-186, 2002.
- Zhu Gang, Okada Motohiro, Murakami Takuya, Kawata Yuko, Kamata Akihisa, and Kaneko Sunao.
Interaction between carbamazepine, zonisamide and voltage-sensitive Ca²⁺ channel

on acetylcholine release in rat frontal cortex.

Epilepsy Research, 49(1-2): 49-60, 2002.

- Zhu Gang, Okada Motohiro, Kamata Akihisa, and Kaneko Sunao.
Effects of non-competitive antagonists of NMDA type glutamate receptor, phencyclidine and MK-801, on releases of dopamine, serotonin and GABA in frontal cortex using in vivo microdialysis.
Japanese Journal of Pharmacology, 88(Suppl I): 150, 2002.
- Okada Motohiro, Zhu Gang, Kamata Akihisa, Yoshida Shukuko, and Kaneko Sunao.
Visualized demonstration of voltage-sensitive calcium channel function on neuronal excitability propagation in entorhinal-hippocampal pathway.
Japanese Journal of Pharmacology, 88(Suppl I): 162, 2002.
- Okada Motohiro, Wada Kazumaru, Kamata Akihisa, Murakami Takuya, Zhu Gang, and Kaneko Sunao.
Impaired M-current and neuronal excitability.
Epilepsia, 43(Suppl.9): 36-38, 2002.
- Okada Motohiro, Zhu Gang, Yoshida Shukuko, Kanai Kazuaki, Hirose Shinichi, and Kaneko Sunao.
Exocytosis mechanism as a new targeting site for mechanisms of action of antiepileptic drugs.
Life Sciences, 72: 465-473, 2002.
- Toyoshima I, Sugawara M, Kato K, Wada C, Shimohata T, Koide R, Onodera O, and Tsuji S.
Time course of polyglutamine aggregate body formation and cell death: Enhanced growth in nucleus and an interval for cell death.
Journal of Neuroscience Research, 68: 442-448, 2002.
- Okada Motohiro, Nut J.David, Murakami Takuya, Zhu Gang, Kamata Akihisa, Kawata Yuko, and Kaneko Sunao.
Adenosine receptor subtypes modulate two major functional pathways for hippocampal serotonin release.
Journal of Neuroscience, 21(2): 628-640, 2001.
- KawataYuko, Okada Motohiro, Murakami Takuya, Kamata Akihisa, Zhu Gang, Kaneko Sunao.
Pharmacological discrimination between effects of carbamazepine on hippocampal basal, Ca²⁺-and K⁺evoked serotonin releases.
British Journal of Pharmacology, 133: 557-567, 2001.
- Murakami Takuya, Okada Motohiro, Kawata Yuko, Zhu Ghu, Kamata Akihisa, and Sunao Kaneko.
Determination of effects of antiepileptic drugs on SNAREs-mediated hippocampal monoamine release using in vivo microdialysis.
British Journal of Pharmacology, 134: 507-520, 2001.

- Kawata Yuko, Okada Motohiro, Murakami Takuya, Kamata Akihisa, Zhu Gang, Mizuno Kazuhisa, Wada Kazumaru, and Kaneko Sunao.
Effects of zonisamide and valproate on repetitive K⁺-evoked release of monoamine and glutamate in rat hippocampus.
Epilepsia, 42(Suppl.6): 68, 2001.
- Zhu Gang, Okada Motohiro, Murakami Takuya, Kamata Akihisa, Wada Kazumaru, and Kaneko Sunao.
Effects of KCNQ-channels on rat hippocampal neurotransmitter releases during neonatal period.
Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55(6): S3, 2001.
- Ohura Toshihiro, Kobayashi Keiko, Tazawa Yusaku, Nishi Ikumi, Abukawa Daiki, Sakamoto Osamu, Iinuma Kazuie, and Saheki Takeyori.
Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia.
Human Genetics, 108: 87-90, 2001.
- Mizuno Kazuhisa, Okada Motohiro, Murakami Takuya, Kamata Akihisa, Zhu Gang, Kawata Yuko, Wada Kazumaru and Kaneko Sunao.
Effects of carbamazepine on acetylcholine release and metabolism.
Epilepsy Research, 40(2-3): 187-195, 2000.
- Okada Motohiro, and Kaneko Sunao.
Effects of antiepileptic drugs on neurotransmission.
Neurochemical Research, 25(7): 996, 2000.
- Zhu Gang, Okada Motohiro, Murakami Takuya, Kamata Akihisa, Kawata Yuko, Wada Kazumaru, and Kaneko Sunao.
Dysfunction of M-channel enhances propagation of neuronal excitability in rat hippocampus monitored by multielectrode dish and microdialysis systems.
Neuroscience Letters, 294(1): 53-57, 2000.
- Okada Motohiro, Zhu Gang, Murakami Takuya, Kamata Akihisa, Kawata Yuko, and Sunao Kaneko.
Interaction between carbamazepine and voltage-sensitive calcium channel on hippocampal serotonin release.
Psychiatry and Clinical Neurosciences, 54: S14-S15, 2000.
- Kawata Yuko, Okada Motohiro, Murakami Takuya, Mizuno Kazuhisa, Wada Kazumaru, and Kaneko Sunao.
Effects of zonisamide on K⁺-evoked intracellular Ca²⁺ mobilization, releases of serotonin, and glutamate in rat hippocampus.
Epilepsia, 41(9): 49, 2000.
- Murakami Takuya, Okada Motohiro, Kawata Yuko, Mizuno Kazuhisa, Wada Kazumaru, and Kaneko Sunao.
Effects of valproate on K⁺-evoked serotonin release and intracellular Ca²⁺ elevation in rat hippocampus.
Epilepsia, 41(9): 53-54, 2000.

- 岡田元宏, 朱剛, 吉田淑子, 岩佐博人, 兼子直
ラット海馬 **serotonin** 開口分泌機構に対する **adenosine** 受容体 **subtype** の相互作用の検討
日本神経精神薬理学雑誌, **22: 61-69, 2002.**
- 岡田元宏, 朱剛, 村上拓也, 鎌田晃寿, 河田祐子, 兼子直
前頭葉神経伝達物質開口分泌機構における機能的 **synprint** 蛋白複合体の解析
精神薬療研究年報, **34: 4-20, 2002.**
- 兼子直, 岡田元宏
てんかん責任遺伝子から合成された変異蛋白機能補正法の検索—シナプス蛋白複合体—分離過程の神経伝達物質遊離機構を介した抗てんかん作用発現機序の解析
弘前大学地域協同研究センター (CJR), 平成13年度年報第5号, **32-33, 2002.**
- 岡田元宏, 朱剛, 吉田淑子, 金井数明, 岩佐博人, 兼子直
シナプス複合体形成—分離過程の神経伝達物質遊離機構を介した抗てんかん作用発現機序の解析
てんかん治療研究振興財団研究年報, 第14集: **61-74, 2002.**
- 岡田元宏, 兼子直, 村上拓也, 朱剛, 鎌田晃寿, 河田祐子
開口分泌機構におけるシナプス蛋白と電位依存性カルシウムチャンネル機能的複合体の解析
精神薬療基金研究年報, 第33集: **28-37, 2001.**
- 兼子直, 岡田元宏, 和田一丸, 村上拓也, 河田祐子, 朱剛, 鎌田晃寿
新薬開発への提言—変異蛋白機能補正を主要作用機序とした、新たな抗てんかん薬開発への提言—
厚生省神経・神経疾患研究委託費 (10指—1) 新技術を用いたてんかん等の診断法と治療法の開発,
平成12年度研究報告書, **pp31-36, 2001.**
- 兼子直, 和田一丸
新技術を用いたてんかん等の診断法と治療法の開発
弘前大学地域共同研究センター (CJR), 平成11年度年報, 第3号, **48-50, 2000.**
- 大澤真木子, 小国美也子, 小国弘量, 斎藤加代子, 金森雅夫, 兼子直 (てんかん・熱性けいれん遺伝 (子) 解析に関する共同研究グループ代表)
小児てんかんの臨床遺伝学—若年性ミオクロニーてんかん (Janz 症候群) における臨床遺伝学的、分子遺伝学的解析—
平成11年度厚生省神経・精神疾患研究委託費による研究報告集 (2年度班・初年度班), **pp.8, 国立神経・精神センター運営部企画室編集, 国立神経・精神センター, 東京, 平成12年12月発行**
- 兼子直, 岡田元宏, 河田祐子, 村上拓也, 朱剛, 鎌田晃寿, 和田一丸
新薬開発への提言—**K⁺**チャンネル阻害の脱分極性 **glutamate** 遊離に与える影響—
平成11年度厚生省神経・精神疾患研究委託費による研究報告集 (2年度班・初年度班), **pp.13, 国立神経・精神センター運営部企画室編集, 国立神経・精神センター, 東京, 平成12年12月発行**
- 岡田元宏, 村上拓也, 朱剛, 鎌田晃寿, 河田祐子, 近藤毅, 兼子直
Dopamine 前駆物質 **L-DOPA** の神経伝達系機能修飾作用の検討
精神薬療研究年報, **32: 228-235, 2000.**
- 小国弘量, 林北美, 向平暁子, 五十嵐一枝, 粟屋豊, 清水弘之
難治性てんかんに対する外科治療の神経心理学的予後についての検討
てんかん治療研究振興財団研究年報, **12: 141-149, 2000.**

c. てんかん遺伝子関連 (臨床)

- Shinka Toshihiro, Inoue Yoshito, Ohse Morimasa, Ito Akira, Ohfu masaharu, Hirose Shinichi, and Kuhara Tomiko.
Rapid and sensitive detection of urinary 4-hydroxybutyric acid and its related compounds by gas chromatography-mass spectrometry in a patients with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency.
Journal of Chromatography B, 776: 57-63, 2002.
- Ito M, Aiba H, Hashimoto K, Kuroki S, Tomiwa K, Okuno T, Hattori H, Go T, Sejima H, Dejima S, Ikeda H, Yoshioka M, Kanazawa O, Kawamitsu T, Ochi J, Miki N, Noma H, Oguro K, Ozaki N, Tamamoto A, Matsubara T, Miyajima T, Fujii T, Konishi Y, Okuno T, and Hojo H.
Low-dose ACTH therapy for West syndrome: Initial effects and long-term outcome.
Neurology, 58: 110-114, 2002.
- Ito Masatoshi.
Extremely low-dose ACTH therapy for West syndrome in Japan.
Brain & Development, 23: 635-641, 2001.
- Kaneko Sunao.
Clinician's role and clinical issues in genetic study of epilepsy.
The 6th Korean Epilepsy Congress, pp.90-92, 2001.
- Okumura A, Watanabe K, Hayakawa F, and Kato T.
The timing of brain insults preterm infants who later developed West syndrome.
Neuropediatrics, 32: 245-249, 2001.
- Okumura Akihisa, Hayakawa Fumio, Kato Toru, Kuno Kuniyoshi, Negoro Tamiko, and Watanabe Kazuyoshi.
Five-year follow-up of patients with partial epilepsies in infancy.
Pediatric Neurology, 24(4): 290-296, 2001.
- Watanabe Kazuyoshi, Negoro Tamiko, and Okumura Akihisa.
Symptomatology of infantile spasms.
Brain & Development, 23: 453-466, 2001.
- Haginoya Kazuhiro, Munakata Mitsutoshi, Yokoyama Hiroyuki, Kato Rie, Tanaka Soichiro, Hirose Mieko, Ishitobi Mamiko, Kon Kimiya, Yoshihara Yasushi, Takayanagi Masaru, Yamazaki Tetsuro, and Inuma Kazuie.
Mechanism of tonic spasms in West syndrome viewed from ictal SPECT findings.
Brain & Development, 23: 496-501, 2001.
- Okumura Akihisa, and Watanabe Kazuyoshi.
Clinico-electrical evolution in pre-hypsarrhythmic stage: towards prediction and prevention of West syndrome.
Brain & Development, 23: 482-487, 2001.
- Ishiguro Yoshiko, Okumura Akihisa, Nomura Kazushi, Watanabe Kazuyoshi,

Negoro Tamiko, Takada Hiroyuki, Itomi Kazuya, and Takenaka Junko.
A pilot study on benign partial epilepsy in children with complex partial seizures.
Seizure, 10: 194-196, 2001.

- Funatsuka Makoto, Fujita Michinari, Shirakawa Seigo, Oguni Hirokazu, and Osawa Makiko.
Study on photo-pattern sensitivity in patients with electronic screen game-induced seizures (ESGS): Effects of spatial resolution, brightness, and pattern movement.
Epilepsia, 42(9): 1185-1197, 2001.
- Shirakawa Seigo, Funatsuka Makoto, Osawa makiko, Fujita Michinari, and Oguni Hirokazu.
A study of the effect of color photostimulation from a cathode-ray tube (CRT) display on photosensitive patients: The effect of alternating red-cyan flicker stimulation.
Epilepsia, 42(7): 922-929, 2001.
- Adachi Naoto, Arima Kunimasa, Adachi Takashi, Kato Masaaki, Minami Narihiro, Goto Yu-ichi, Onuma Teiichi, Ikeuchi Takeshi, Tsuji Shoji, Hayashi Masahiro, Fukutani Yuken.
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy(DRPLA) presenting with psychosis.
Journal Neuropsychiatry Clinical Neurosciences, 13: 258-260, 201.
- Ito Masatoshi, Kobayashi Kenichiro, Fujii Tatsuya, Okuno Takehiko, Hirose Shinichi, Iwata Hiromi, Mitsudome Akihisa, and Kaneko Sunao.
Electroclinical picture of autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Japanese family.
Epilepsia, 41(1): 52-58, 2000.
- Ishikawa Yukitoshi, Goto Yu-ichi, Ishikawa Yuka, and Minami Ryoji.
Progression in a case of Kearns-Sayre syndrome.
Jouranal of Child Neurology, 15(11): 750-755, 2000.
- Watanabe Kazuyoshi, and Okumura Akihisa.
Benign partial epilepsies in infancy.
Brain & Development, 22: 296-300, 2000.
- Okumura Akihisa, Hayakawa Fumio, Kato Toru, Kuno Kuniyoshi, Negoro Tamiko, and Watanabe Kazuyoshi.
Early recognition of benign partial epilepsy in infancy.
Epilepsia, 41(6): 714-717, 2000.
- Iwasa Hiroto, Shibata Tadahiko, Mine Seiichiro, Koseki Keijirou, Yasuda Kimiko, Kasagi Yasufumi, Okada Motohiro, Yabe Hirooki, Kaneko Sunao, and Nakajima Yoshio.
Different patterns of dipole source localization in gelastic seizure with or without a sense of mirth.
Neuroscience Research, 43(1): 23-29, 2002.

- Wada Kazumaru, Kawata Yuko, Murakami Takuya, Kamata Akihisa, Zhu Gang, Mizuno Kazuhisa, Okada Motohiro, and Kaneko Sunao.
Sociomedical aspects of epileptic patients: Their employment and marital status. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55(2): 141-146, 2001.
- Yoshimura Ihoko, Kaneko Sunao, Yoshimura Noriaki, and Murakami Takuya.
Long-term observations of two siblings with Lafora disease treated with zonisamide. *Epilepsy Research*, 46(3): 283-287, 2001.
- Ohtsu Mayu, Oguni Hirokazu, Awaya Yutaka, and Osawa Makiko.
Clinical and EEG analysis of initial status epilepticus during infancy in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Brain & Development*, 24: 231-238, 2002.
- Oguni Hirokazu, Tanaka T, Hayashi Kitami, Funatsuka Makoto, Sakauchi M, Shirakawa Seigo, and Osawa Makiko.
Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*, 33: 122-132, 2002.
- Tachikawa Emiko, Oguni Hirokazu, Shirakawa Seigo, Funatsuka Makoto, Hayashi Kitami, and Osawa Makiko.
Acquired epileptiform opercular syndrome: a case report and results of single photon emission computed tomography and computer-assisted electroencephalographic analysis. *Brain & Development*, 23: 246-250, 2001.
- Oguni Hirokazu.
Panayiotopoulos syndrome. *The Lancet*, 358(9275): 69, 2001.
- Oguni Hirokazu, Fukuyama Yukio, Tanaka Teruyuki, Hayashi Kitami, Funatsuka Makoto, Sakauchi Masako, Shirakawa Seigo, and Osawa Makiko.
Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood-clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions on the nosology of the syndrome. *Brain & Development*, 23: 757-764, 2001.
- Oguni Hirokazu, Hayashi Kitami, Funatsuka Makoto, and Osawa Makiko.
Study on early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Pediatric Neurology*, 25(4): 312-318, 2001.
- Ueno Masako, Oguni Hirokazu, Yasuda Kumiko, and Osawa Makiko.
Neurophysiological study of secondary synchronous occipito-frontopolar spikes in childhood. *Clinical Neurophysiology*, 112: 2106-2112, 2001.
- Igarashi Kazue, Oguni Hirokazu, Osawa Makiko, Awaya Yutaka, Kato Motoichiro, Mimura Masaru, and Kashima Haruo.
Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy.

Brain & Development, 24: 174-178, 2002.

- Oguni Hirokazu, Mukahira Kyoko, Tanaka Teruyuki, Awaya Yutaka, Saito Kayoko, Shimizu Hiroyuki, Oda Masaya, Arai Nobutaka, Suzuki Ichiro, and Osawa Makiko.
Symposium I: Surgical indication for refractory childhood epilepsy.
Epilepsia, 41(Suppl.9): 21-25, 2000.
- 大府正治, 鶴沢礼実, 益崎まゆみ, 満留昭久
ミオクロニー失立発作てんかん
小児内科, 34(6): 965-969, 2002.
- 大府正治, 鶴沢礼実, 友田靖子, 益崎まゆみ, 井上貴仁, 安元佐和, 小川厚, 満留昭久
前頭部棘波をもつ良性小児部分てんかんにおける臨床脳波学的検討
臨床脳波, 44(10): 649-654, 2002.
- 丸山幸一, 糸見和也, 石黒よし子, 奥村彰久, 根来民子, 渡辺一功
欠神発作を主症状とした前頭葉てんかんの1例
脳と発達, 34(1): 72-76, 2002.
- 吉村和子, 安元佐和, 小川厚, 井上貴仁, 大府正治, 満留昭久, 合志光史
家族性特発性 West 症候群
小児科臨床, 54(10): 1845-1850, 2001.
- 奥村彰久, 渡辺一功, 根来民子, 石黒よし子, 竹中純子, 久保田哲夫
脳波異常を伴う熱性けいれんの取り扱いに関するアンケート調査
小児科臨床, 54(10): 1877-1882, 2001.
- 吉村伊保子
Lafora 病のてんかん重積状態の治療
精神治療学, 17(1): 67-70, 2000.
- 井上雄吉, 後藤雄一
網膜色素変性症を伴いミトコンドリア DNA T8993C 変異を認めたミトコンドリア脳筋症
神経眼科, 17(3): 306-314, 2000.
- 楊硯平, 岩田吉弘, 根来民子, 奥村彰久, 竹中純子, 加藤徹, 鬼頭正夫, 古根淳, 三浦清邦, 植村直子, 久保田登志子, 渡辺一功
後頭部に突発波をもつ良性小児てんかん(早期発症型)の臨床的検討
—臨床特徴と長期予後—
小児科臨床, 53: 197-202, 2000.
- 小国弘量, 安田久美子
全般性両側同期生棘徐波の前後同期性の検討
臨床脳波, 44(11): 683-690, 2002.

d. てんかん遺伝子関連 (総説)

- Hirose Shinichi, Okada Motohiro, Yamakawa Kazuhiro, Sugawara Takashi, Fukuma Goryu, Ito Masatoshi, Kaneko Sunao, and Mitsudome Akihisa. Genetic abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. *Brain and Development*, 24: 211-222, 2002.
- Kaneko Sunao, Iwasa Hiroto, and Okada Motohiro. Genetic identifiers of epilepsy. *Epilepsia*, 43(Suppl.9): 16-20, 2002.
- Hirose Shinichi, Okada Motohiro, Kaneko Sunao, and Mitsudome Akihisa. Symposium I : Molecular genetics of human familial epilepsy syndromes. *Epilepsia*, 43(Suppl.9): 21-25, 2002.
- Kaneko Sunao, Okada Motohiro, Iwasa Hiroto, Yamakawa Kazuhiro, and Hirose Shinichi. Genetics of epilepsy: Current status and perspectives. *Neuroscience Research*, 44(1): 11-30, 2002.
- Kaneko Sunao. Current status and perspectives of genetic study of epilepsy. The 6th Korean Epilepsy Congress, pp.180-183, 2001.
- Goto Yu-ichi. Clinical and molecular studies of mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis*, 24: 181-188, 2001.
- Delgado-Escueta V. Antonio, Ganesh Subramaniam, and Yamakawa Kazuhiro. Advances in the genetics of progressive myoclonus epilepsy. *American Journal of Medical Genetics (Semin Med Genet)*, 106:129-138, 2001.
- Kaneko Sunao. Epilepsy, pregnancy, and the child. *Epilepsia*, 41(9): 8-13, 2000.
- Oguni Hirokazu, Hayashi Kitami, Awaya Yutaka, Fukuyama Yukio, and Osawa Makiko. Severe myoclonic epilepsy in infants - a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain & Development*, 23: 736-748, 2001.
- 兼子直, 和田一丸, 矢部博興
てんかんにおける遺伝と妊娠
医薬ジャーナル, 38(2): 748-752, 2002.
- 兼子直, 和田一丸
Question & Answer てんかんは遺伝するのでしょうか?
Clinical Neuroscience, 20(5): 607, 2002.

- 植田勇人, 鶴紀子, 兼子直
てんかん—実験てんかん学から臨床遺伝学の最近の話題—
脳と精神の医学, 13(2): 237-249, 2002.
- 兼子直
てんかん関連遺伝子研究の現況の展望
てんかん学の最前線, 2(1-5): 1-5, 2002.
- 兼子直, 岩佐博人, 岡田元宏, 廣瀬伸一
X. てんかん症候群 その他の重要な病態 常染色体優性夜間前頭葉てんかん
日本臨床 (領域別症候群シリーズ), No.37: 315-317, 2002.
- 伊藤正利
X. てんかん症候群 その他の重要な病態
常染色体優性てんかん熱性けいれんプラス
日本臨床 (領域別症候群シリーズ), No.37: 336-340, 2002.
- 山川和弘
てんかんとナトリウムチャンネル変異
生体の科学, 53(4): 312-315, 2002.
- 山川和弘
てんかん原因遺伝子 —トピックス
Clinical Neuroscience, 20(7): 761-764, 2002.
- 廣瀬伸一, 満留昭久
チャンネル異常としてのけいれん性疾患 —てんかん, 熱性けいれんと遺伝子異常
小児内科, 34(6): 857-864, 2002.
- 廣瀬伸一, 満留昭久
イオンチャンネル異常とてんかん
臨床神経生理学, 30(3): 213-224, 2002.
- 廣瀬伸一
てんかんとイオンチャンネル
Clinical Neuroscience, 20(7): 756-760, 2002.
- 満留昭久
X. てんかん症候群 その他の重要な病態 家族性側頭葉てんかん
日本臨床 (領域症候群シリーズ), 37: 364-366, 2002.
- 満留昭久
X. てんかん症候群 その他の重要な病態 側頭葉てんかん
日本臨床 (領域症候群シリーズ), 37: 37-41, 2002.
- 佐野輝
Chorea-acanthocytosis の病因遺伝子の同定
遺伝子医学, 6(3): 437-443, 2002.

- 佐野輝
 良性成人型家族性ミオクローヌステんかんの分子遺伝学
Clinical Neuroscience, 20(7): 766-767, 2002.

- 佐野輝
 有棘赤血球舞踏病 (Chorea-acanthocytosis)
ゲノム医学, 2(3): 251-257, 2002.

- 佐野輝
 X. てんかん症候群 その他の重要な病態
 良性成人型家族性ミオクローヌステんかん
日本臨床 (領域症候群シリーズ), 37: 300-302, 2002.

- 渡辺一功
 脳の発達とてんかん - てんかんはなぜ小児期に発症するのか -
小児内科, 34(5): 680-684, 2002.

- 渡邊一功
 X. てんかん症候群 全般てんかんおよび症候群
 乳児良性ミオクロニーてんかん
日本臨床 (領域症候群シリーズ), 37: 61-64, 2002.

- 兼子直
BAFME (benign adult familial myoclonic epilepsy).
臨床神経生理学, 29(2): 86, 2001.

- 兼子直, 和田一丸
 てんかん - 最近の病態解明と治療「てんかん・熱性けいれんの遺伝子解析」
脳21, 4(3): 31-35, 2001.

- 兼子直
 臨床てんかん学の進歩「遺伝子研究・薬物治療」
 第36回新潟神経学夏季セミナー, pp.35-39, 新潟大学, 2001.

- 兼子直, 和田一丸
 熱性けいれんから非熱性てんかん発作に進展する型のてんかんにおいて見いだされた変異を有するナトリウムチャンネル α サブユニット2型 (Nav1.2) の機能解析
神経化学, 40(2-3): 433, 2001.

- 岩佐博人
 細胞内情報伝達障害とてんかん - G蛋白/エフェクター・カップリングの観点から -
分子精神医学, 1(4): 358-366, 2001.

- 兼子直
 特集 神経変性疾患の分子病態と治療戦略に迫る
 てんかん遺伝子研究の現状と将来展望
実験医学, 19(17): 2289-2296, 2001.

- 兼子直, 和田一丸
精神疾患の分子医学<臨床> てんかんの分子医学
現代医療, 33(11): 2755-2760, 2001.
- 兼子直, 岡田元宏, 矢部博興, 岩佐博人, 和田一丸
てんかんの分子病態
精神神経学雑誌, 103(9): 712-717, 2001.
- 岩佐博人, 兼子直
キンドリングモデル Multiple drug resistance gene
脳の科学, 23(11): 959, 2001.
- 小国弘量, 小国美也子, 大澤真木子
小児てんかんの分子生物学
Annual Review 神経 2001, pp.295-303, 中外医学社, 2001.1.25 発行
- 大府正治, 満留昭久
熱性けいれんの臨床 I. 基礎的知見 生理学
小児科診療, 64(3): 319-322, 2001.
- 大府正治, 鶴沢礼実, 益崎まゆみ, 井上貴仁, 安元佐和, 小川厚, 友田靖子, 満留昭久
ローランド発射とSEP
臨床脳波, 43(10): 657-663, 2001.
- 廣瀬伸一
特集 遺伝子診断—最近の展開—
II. 遺伝子診断の臨床トピックス
てんかんの遺伝子診断
小児科診療, 64(10): 1523-1532, 2001.
- 廣瀬伸一
「チャンネル病」の作業仮説に基づくてんかんの分子生物学的研究
てんかん治療研究振興財団研究年報, 13: 9-19, 2001.
- 廣瀬伸一
特集 てんかんの分子生物学
イオンチャンネル異常とてんかん
分子精神医学, 1(4): 338-350, 2001.
- 廣瀬伸一
良性家族性新生児けいれん (BFNC) の遺伝子異常
小児科, 42(7): 1108-1113, 2001.
- 佐野輝
特集 てんかんの分子生物学
ミオクローヌスとてんかんの分子遺伝学
分子精神医学, 1(4): 351-357, 2001.

- 佐野輝
遺伝性てんかん
最新精神医学, 6(6): 553-558, 2001.
- 渡辺一功
てんかん症候群分類における最近の進歩
小児科, 42(11): 1754-1763, 2001.
- 岡田元宏
チャンネルパチーとしての“てんかん”の病態解明と次世代の抗てんかん薬開発の動向
医学のあゆみ, 193(6): 581-585, 2000.
- 廣瀬伸一, 満留昭久, 兼子直
「チャンネル病」としてのてんかんの分子生物学的研究
母子健康協会平成11年度医学助成研究報告書, pp.35-38, 2000.
- 兼子直
てんかんの遺伝子研究の現状
学術講演録－SSRIの臨床経験を中心に, pp.54-56, 2000.
- 兼子直, 岡田元宏
てんかん－ポスト遺伝子時代の治療法開発
医学と薬学, 44(6): 1032-1068, 2000.
- 山川和弘
Lafora病の分子遺伝学
医学のあゆみ, 193(6): 565-569, 2000.
- 満留昭久
小児から成人に移行する場合の対策
小児科, 41(8): 1427-1433, 2000.
- 廣瀬伸一
良性家族性新生児痙攣
医学のあゆみ, 193(6): 515-521, 2000.
- 佐野輝
特集 てんかん研究トピックス
良性成人型家族性ミオクローヌステんかんの連鎖解析
神経研究の進歩, 44(1): 146-152, 2000.
- 三神正昭, 佐野輝
良性成人型家族性ミオクローヌステんかん (BAFME) の遺伝子解析
医学のあゆみ, 193(6): 559-563, 2000.
- 上野修一, 佐野輝
ゲノム時代の脳神経医学
てんかんの分子遺伝学
Molecular Medicine, 37 (臨時増刊号): 8-15, 2000.

- 渡辺一功
 良性小児部分てんかん・発作
 日本小児科学会雑誌, 104(10): 1001-1007, 2000.
- 渡辺一功
 小児てんかんのPET研究
 神経研究の進歩, 44(1): 52-61, 2000.
- 兼子直
 てんかんの分子病態
 第9回九州山口てんかん外科研究会抄録集, p.30, 2002.
- 兼子直, 河田祐子
 特集: 専門医がすすめる最新処方128—こんな時, この処方— てんかん
 今月の治療, 9(増刊号): S55-S57, 2002.
- 岩佐博人, 兼子直
 てんかんの薬物療法
 Clinical Neuroscience, 20(7): 806-809, 2002.
- 岩佐博人, 兼子直
 X. てんかん症候群 てんかんでみられる精神症状 てんかんとパーソナリティ
 日本臨床(領域別症候群シリーズ), No.37: 371-374, 2002.
- 岩佐博人, 兼子直
 X. てんかん症候群 てんかんでみられる精神症状 知的障害, 認知機能障害
 日本臨床(領域別症候群シリーズ), No.37: 375-378, 2002.
- 小国弘量
 X. てんかん症候群 全般てんかんおよび症候群
 ミオクロニー失立発作てんかん
 日本臨床(領域別症候群シリーズ), No.37: 99-103, 2002.
- 小国弘量
 X. てんかん症候群 全般てんかんおよび症候群 ミオクロニー欠神てんかん
 日本臨床(領域別症候群シリーズ), No.37: 104-107, 2002.
- 小国弘量
 ミオクロニー失立発作てんかん
 小児科, 43(10): 1409-1416, 2002.
- 兼子直
 抗てんかん薬の使い方 第1回: 使い方の原則
 神経精神薬理, 4(1): 163-166, 2001.
- 岡田元宏, 兼子直
 抗てんかん薬の使い方 第2回: 基本的な使い方
 臨床精神薬理, 4(2): 289-293, 2001.

- 岡田元宏, 兼子直
抗てんかん薬の使い方 第3回: 開発中のAEDと作用機序から見たAEDの使い方
臨床精神薬理, 4(3): 415-419, 2001.
- 和田一丸, 兼子直
抗てんかん薬の使い方 第4回: 抗てんかん薬の薬物動態と相互作用
臨床精神薬理, 4(4): 549-555, 2001.
- 和田一丸, 兼子直
抗てんかん薬の使い方 第5回: 抗てんかん薬の催奇性と副作用
神経精神薬理, 4: 745-750, 2001.
- 和田一丸, 兼子直
抗てんかん薬の使い方 第6回: 特殊な状態の治療と治療予後
臨床精神薬理, 4(6): 877-880, 2001.
- 兼子直, 和田一丸
抗てんかん薬の使い方: とくに妊娠可能な年齢ある女性に対して
分子精神医学, 1(3): 321-324, 2001.
- 岡田元宏
蛋白質(分子間)相互作用障害とてんかん
分子精神医学, 1(4): 382-388, 2001.
- 岩佐博人, 兼子直
難治性てんかんの薬物療法
脳の科学, 23(11): 951-958, 2001.
- 兼子直, 和田一丸
てんかん
総合臨床, 49(増刊号): 1641-1642, 2000.
- 兼子直
妊娠とてんかん薬(AED)
脳と発達, 32(Suppl): S125, 2000.
- 兼子直
てんかんの薬物治療と最近の話題
Medical Academy News, 765: 12, 2000.
- 兼子直
妊娠・出産と抗てんかん薬
日本医事新報, No.3991: 89, 2000.

(2) 口頭発表(発表者名, テーマ名, 学会等名, 巻号, 年月日)

- 岡田元宏, 朱剛, 吉田淑子, 岩佐博人, 兼子直, 鎌田晃寿
高速CCDカメラを用いたラット皮質-海馬経路におけるカルシウムイオンチャネル機能の解析
2002年ニューロトランスミッター研究会, 2002.2.2, 弘前市
- 朱剛
ラット前頭葉dopamine, serotonin, GABA遊離に対する非競合性NMDA受容体阻害薬Phencyclidine.
第75回日本薬理学会年会, 2002.3.13-15, 熊本市
- 岡田元宏
Entorhinal cortex -hippocampal pathwayにおける電位依存性カルシウムイオンチャネル機能差別化
の試み
第75回日本薬理学会年会, 2002.3.13-15, 熊本市
- 岡田元宏
抗てんかん薬の作用機序: 新たな標的蛋白としてのSynprint蛋白
第3回脳機能の解明シンポジウム, 2002.3.15, 福岡市
- 朱剛, 岡田元宏, 岩佐博人, 兼子直, 中津史, 大野博司
アダプター蛋白複合体の神経伝達物質遊離機構における機能解析: μ 3Bノックアウトマウスを用いた
検討
第24回日本生物学的精神医学会, 2002.4.10-12, さいたま市
- 岡田元宏, 吉田淑子, 朱剛, 鎌田晃寿, 兼子直
前頭葉神経伝達物質開口分泌機構におけるsynprint蛋白機能的複合体機能の解析
第24回日本生物学的精神医学会, 2002.4.1-12, さいたま市
- 兼子直
てんかんの分子病態
第25回日本神経科学大会, モーニングセミナー, 2002.7.7-9, 東京都
- 岡田元宏, 朱剛, 吉田淑子, 岩佐博人, 兼子直
シナプス蛋白複合体形成-分離過程の神経伝達物質遊離機構を介した抗てんかん作用発現機序の解明
第14回てんかん治療研究振興財団研究報告会, 2002.8.2, 豊中市
- 岡田元宏, 兼子直, 廣瀬伸一, 山川和弘, 吉田淑子, 朱剛, 村上拓也
ニコチン性アセチルコリン受容体機能変化としての“てんかん”病態の解明とアセチルコリン開口分泌
制御機構を作用機序としててんかん治療薬の開発法の提言
第6回神経伝達物質研究会, 2002.8.17, 東京都
- Iwasa Hiroto, Wada Kazumaru, Tomioka Takumi, Kawata Yuko, Okada Motohiro,
and Kaneko Sunao.
Self-efficacy and coping style in adult patients with epilepsy.
The Fourth Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC) 2002, 2002.9.10-14,
Karuizawa, JAPAN
- Kasagi Yasufumi, Iwasa Hiroto, Nakatsu Fubito, Okada Motohiro, Zhu Gang, Ohno
Hiroshi, and Kaneko Sunao.
Behavioral and electroencephalographical analysis of epileptogenesis
 μ 3B knockout mouse.
The Fourth Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC) 2002, 2002.9.10-14,
Karuizawa, JAPAN

- Okada Motohiro, Zhu Gang, Yoshida Shukuko, Kanai Kazuaki, Iwasa Hiroto, and Kaneko Sunao.
Two-dimensional monitoring of effects of carbamazepine on prepagation of neuronal excitability using multipla-electrode dish with high-speed fluorescence CCD system.
The Fouth Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC) 2002, 2002.9.10-14, Karuizawa, JAPAN
- Kanai Kazuaki, Kuwabara Satoshi, Uchiyama Tomoyuki, Okada Motohiro, Koyama Yu, Ishio Baoki, Iwasa Hiroto, Kaneko Sunao, and Hattori Takamichi.
A case of familial paroxysmal hypnogenic dyskinesia and sick sinus syndrome with severe abnormality of potassium-conductance in peripheral nerve.
The Fouth Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC) 2002, 2002.9.10-14, Karuizawa, JAPAN
- Zhu Gang, Okada Motohiro, Shukuko Yoshida, Nakatsu Fubito, Kanai Kazuaki, Iwasa Hiroto, Ohno Hiroshi, and Kaneko Sunao.
Reciprocal release profile between hippocampal monoamines and acetylcholine releases in a novel spontaneous epilepsy model, mu3B deficient mice.
The Fouth Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC) 2002, 2002.9.10-14, Karuizawa, JAPAN
- Kaneko Sunao.
Symposium 4: Genetics of epilepsy.
The Fouth Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC) 2002, 2002.9.10-14, Karuizawa, JAPAN
- 岡田元宏, 朱剛, 吉田淑子, 金井数明, 兼子直
二次元・画像化による entorhinal cortex / hippocampal pathway 伝達機構性の解析
第35回精神神経系薬物治療研究報告会
- Yamakawa Kazuhiro, Suzuki Toshimitsu, Medina T Marco, Alonso E Maria, Morita Ryoji, Bai Dongsheng, Inoue Yushi, Osawa Makiko, Kaneko Sunao, Oguni Hirokazu, and Delgado-Escueta.
EFHC1 gene on 6p12.1 is mutated patients with juvenile myoclonic epilepsy.
1st International Workshop "Frontiers in Molecular Neuropathology",
2002.11.27-29, Wakoh, JAPAN
- 兼子直, 岡田元宏, 福間五龍, 廣瀬伸一, 小国弘量, 大澤真木子, 伊藤正利, 宮島祐, 白坂幸義, 吉良龍太郎, 松尾宗明, 祖父江文子, 山川和弘, 佐野輝, 渡邊一功, 飯沼一字, 前田郷子, 前澤真理子, 若井周二, 和田一丸
熱性けいれん、常染色優性てんかん熱性けいれんプラス、乳児重症ミオクロニーてんかんの遺伝子診断設定の試み
平成14年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費(13指-1)研究報告会, 2002.12.13, 東京都
- 岡田元宏, 村上拓也, 鎌田晃寿, 朱剛, 河田祐子, 和田一丸, 兼子直
SNARE 蛋白関連開口分泌機構に対する CBZ, VPA, ZNS の効果の検討
第28回東北てんかん談話会, 2001.3.24, 弘前市
- 朱剛, 岡田元宏, 鎌田晃寿, 村上拓也, 河田祐子, 和田一丸, 兼子直
神経発達過程に伴う KCNQ チャネルのラット海馬神経伝達物質遊離に対する効果の変化
第23回日本生物学的精神医学会, 2001.4.11-13, 長崎市
- 兼子直
教育講演: てんかんの分子病態

第97回日本精神神経学会総会, 2001.5.17-19, 大阪市北区

- 兼子直
モーニング教育セミナー：抗てんかん薬の使い方
第21回脳神経外科コンgres総会, 2001.5.18-20, 山形市
- 兼子直
サテライトランチョンセミナー：てんかんの病態と抗てんかん薬の作用機序
第18回日本TDM学会・学術大会, 2001.6.1-2, 東京都
- Kaneko Sunao.
Clinician's role and clinical issues in genetic study of epilepsy.
The 6th Korean Epilepsy Congress, 2001.6.15-16, Seoul, Korea
- Kaneko Sunao.
Current status and perspectives of genetics study of epilepsy.
The 6th Korean Epilepsy Congress, 2001.6.15-16, Seoul, Korea
- 河田祐子, 岡田元宏, 村上拓也, 朱剛, 吉田淑子, 鎌田晃寿, 兼子直
Valproateのラット海馬dopamineとserotonin基礎遊離に対する濃度依存性効果
第23回東北てんかん学会, 第24回福島県てんかん懇話会, 2001.7.14, 福島市
- 兼子直
遺伝子研究・薬物治療
第31回2001新潟神経学夏季セミナー, 2001.7.26-28, 新潟市
- 平野敬之
シンポジウム2「“てんかん”の影響—妊娠の成立から乳児期まで—」
てんかん婦人から出生した児の身体・精神運動発達
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 和田一丸
てんかん患者の社会医学的、内分泌学的側面—結婚, 不妊(ホルモン・発作), 離婚
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 岩佐博人, 中津史, 笠置泰史, 岡田元宏, 峯清一郎, 大野博司, 兼子直
神経科学セッション「てんかんにおける神経情報伝達の分子生物学
—Ⅲ. 発現蛋白の機能的解析を中心に—」
てんかんの新たな分子基盤としてのアダプター複合体の意義について
— μ 3B遺伝子ノックアウトマウスのでんかん原性に関する研究—
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 廣瀬伸一, 福間五龍, 岩田洋美, 松島伸昭, 杉山博之, 伊藤正利, 兼子直, 満留昭久
神経科学セッション「てんかんにおける神経情報伝達の分子生物学
—Ⅲ. 発現蛋白の機能的解析を中心に—」
日本人常染色体優性夜間前頭葉てんかんで見いだされた α 4サブユニットの変異
(Ser284Leu)によるニューロンニコチン性アセチルコリン受容体の電気生理学的異常の検証
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 岡田元宏
第24回JUN AND MARY WADA奨励賞記念講演
Adenosine receptor subtypes modulate two major functional pathways for
hippocampal serotonin release.
[Journal of Neuroscience, 21(2): 628-640, 2001]

第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都

- 伊藤正利, 長藤洋, 福間五龍, 廣瀬伸一, 菅原隆, 真崎恵美, 山川和弘, 白坂幸義, 奥野毅彦, 宮嶋智子, 満留昭久, 和田一丸, 兼子直
Autosomal dominant epilepsy with febrile seizure plus.
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 河田祐子, 岡田元宏, 村上拓也, 朱剛, 吉田淑子, 鎌田晃寿, 兼子直
Valproateのラット海馬 **dopamine** と **serotonin** 基礎遊離に対する濃度依存性効果
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 朱剛, 岡田元宏, 村上拓也, 吉田淑子, 河田祐子, 鎌田晃寿, 兼子直
ラット前頭葉アセチルコリン遊離に対する **zonisamide** の効果: **ADNFLE** 治療効果の予測
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 村上拓也, 岡田元宏, 河田祐子, 朱剛, 吉田淑子, 鎌田晃寿, 兼子直
Carbamazepine のラット海馬 **serotonin** 開口分泌機構に対する効果
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 吉田淑子, 岡田元宏, 村上拓也, 河田祐子, 朱剛, 鎌田晃寿, 兼子直
Serotonin 基礎遊離に対する **zonisamide** の濃度依存性効果の発現機序
(第一報): 蛋白リン酸化酵素活性に対する効果
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 菅原隆, 鶴渕雄士, 伊藤正利, 福間五龍, 真崎恵美, 長藤洋, 野田昌晴, 井本啓二, 和田一丸, 満留昭久, 兼子直, **Mauricio Montal**, 永田啓一, 廣瀬伸一, 山川和弘
若年性ミオクロームスてんかん遺伝子 (**EJM1**) 領域の物理地図作成と候補遺伝子の同定、解析
第35回日本てんかん学会, 2001.9.27-28, 東京都
- 兼子直
熱性けいれん、熱性けいれんプラス、乳児重症ミオクロニーてんかん遺伝子診断設定の試み
平成13年度厚生省精神・神経疾患研究委託費(13指-1) 班会議
「てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」, 2001.12.14, 東京都
- 朱剛, 岡田元宏, 鎌田晃寿, 村上拓也, 河田祐子, 和田一丸, 兼子直
KCNQ 関連 **M** 型カリウムチャネルのラット海馬・興奮性、抑制性神経伝達物質遊離に対する効果
第27回東北てんかん談話会, 2000.3.18, 秋田市
- 兼子直
特別講演: 妊娠と抗てんかん薬
第42回日本小児神経学会, 2000.6.8, 大阪市
- 鎌田晃寿, 岡田元宏, 朱剛, 河田祐子, 村上拓也, 和田一丸, 兼子直
ラット海馬興奮性伝播に対する **carbamazepine** の濃度依存性抑制効果の検討
- **MED63** システムを用いた二次元的解析 -
第22回東北てんかん学会, 2000.7.22, 秋田市
- 岡田元宏, 鎌田晃寿, 朱剛, 和田一丸, 兼子直
シナプス蛋白複合体形成
- 分離過程の神経伝達物質遊離機構を介した新たな抗てんかん薬開発の試み -
第12回てんかん治療研究振興財団研究発表会, 2000.8.4, 豊中市
- 兼子直, 岡田元宏, 和田一丸, 廣瀬伸一, てんかんおよび熱性けいれん遺伝子解析共同研究組織
Channelopathy としてのヒトてんかん遺伝子探索

第14回日本脳神経疾患動物研究会例会, 2000.9.5, 横浜市

- 兼子直
シンポジウム 1-1: てんかん遺伝子研究
第34回日本てんかん学会, 2000.9.21-22, 東京都
- 岡田元宏
シンポジウム 1-5: 遺伝子研究の治療への展開
第34回日本てんかん学会, 2000.9.21-22, 東京都
- 朱剛, 岡田元宏, 河田祐子, 村上拓也, 鎌田晃寿, 和田一丸, 兼子直
BFNC発現機序としてはKCNQ関連M型カリウムチャンネル機能阻害によるラット興奮性・抑制性神経伝達機能の変化
第34回日本てんかん学会, 2000.9.21-22, 東京都
- 河田祐子, 岡田元宏, 村上拓也, 朱剛, 鎌田晃寿, 和田一丸, 兼子直
神経興奮状況下抑制性神経伝達物質遊離に対する carbamazepine(CBZ)の効果
第34回日本てんかん学会, 2000.9.21-22, 東京都
- 村上拓也, 岡田元宏, 鎌田晃寿, 河田祐子, 朱剛, 和田一丸, 兼子直
電位依存性カルシウムイオン(VSCC)と carbamazepine(CBZ)の開口分泌機構に対する相互作用の検討
第34回日本てんかん学会, 2000.9.21-22, 東京都
- 鎌田晃寿, 岡田元宏, 朱剛, 河田祐子, 村上拓也, 和田一丸, 兼子直
ラット海馬興奮性伝播に対する carbamazepine(CBZ)の濃度依存性抑制効果の検討
- MED64 システムを用いた二次的解析 -
第34回日本てんかん学会, 2000.9.21-22, 東京都
- 岡田元宏, 朱剛, 村上拓也, 鎌田晃寿, 河田祐子, 和田一丸, 兼子直
ラット海馬5-HT遊離に対するアデノシン受容体と蛋白りん酸化酵素の相互作用の検討
第30回日本神経精神薬理学会年会, 2000.10.26-27, 仙台市
- 村上拓也, 岡田元宏, 鎌田晃寿, 朱剛, 河田祐子, 和田一丸, 兼子直
ラット海馬5-HT遊離に対する SNARE 蛋白と電位依存性カルシウムイオンの相互作用の検討
第30回日本神経精神薬理学会年会, 2000.10.26-27, 仙台市
- 時永昇, 近藤毅, 鈴木昭仁, 小野真吾, 兼子直
てんかん患者におけるバルプロ酸従来剤および徐放剤バルプロ酸代謝に与える影響について
第10回日本臨床精神神経薬理学会, 2000.11.15-16, 東京都
- 兼子直, 岡田元宏, 村上拓也, 朱剛, 鎌田晃寿, 河田祐子
開講分泌機構におけるシナプス蛋白と電位依存性カルシウムチャンネル機能的複合体の解析
第33回精神神経系薬物治療研究報告会, 2000.12.15, 豊中市
- 兼子直, 和田一丸, 岡田元宏, 河田祐子, 村上拓也, 朱剛, 鎌田晃寿
新薬開発への提言 - 変異蛋白機能補正を主要作用機序とした、新たな抗てんかん薬開発への提言 -
平成12年度精神・神経疾患研究委託費「新技術を用いたてんかん等の診断法と治療法の開発」,
2000.12.19-20, 東京都

(3) 出版物 (著者名, 書名, 出版社名, 年月日)

- Kaneko Sunao.
Case 29: Anger and frustration followed by a seizure.
In: 110 Puzzling Cases of Epilepsy, Ed. by Dieter Schmidt and Steven C Schachter,
pp.113-116, Martin Dunitz, United Kingdom, 2002
- 兼子直
てんかん Epilepsy
2002年版 今日の治療指針, p.609, 医学書院, 東京, 2002.1.1.
- 岡田元宏
抗てんかん薬と開口分泌機構
脳機能の解明ー生命科学の主潮流ー, 赤池紀扶・東 英穂・阿部康二・久保千春編, ガイア出版会(九州大学大学院医学研究院細胞・システム生理学分野), pp.321-327, 2002.5.1.
- 廣瀬伸一
ヒト特発性てんかんの分子生物学
脳機能の解明ー生命科学の主潮流ー, 赤池紀扶・東 英穂・阿部康二・久保千春編, ガイア出版会(九州大学大学院医学研究院細胞・システム生理学分野), pp.329-3337, 2002.5.1.
- 兼子直, 和田一丸
第12章 てんかん
New 精神医学, 上島国利・丹羽真一編集, pp.275-305, (株)南光堂, 東京, 2001.8.10.
- 兼子直, 和田一丸
てんかん
臨床精神医学講座, S11巻 精神疾患と遺伝, pp.333-341, 松下正明総編集, 中山書店, 東京,
2000.8.31.
- 上野修一, 佐野輝
表現促進・3塩基繰り返し配列異常伸長
臨床精神医学講座, S11巻 精神疾患と遺伝, pp.414-424, 松下正明総編集, 中山書店, 東京,
2000.8.31.
- 兼子直
てんかん教室
総ページ p.205, (株)新興医学出版社, 東京, 2000.7.31.
- 岡田元宏
イオンチャネル内蔵型 GABA_A受容体
KEY WORD 精神, 第2版(樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 宮岡等 編), pp.148-150
(株)先端医学社, 東京, 2000年10月31日発行
- 渡辺一功
Annual Review 神経2000 X VII. 小児神経疾患 1. 小児てんかん研究の進歩
pp.303-308, 中外医学社, 2000年1月20日発行

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

工業所有権の名称，発明者名，権利者名，工業所有権，番号，出願年月日，取得年月日等

工業所有権の名称	発明者	権利者名	工業所有権の種類，番号	出願年月日	取得年月日
GEFS + 関連遺伝子とGEFS + 診断方法	兼子 直 山川 和弘 伊藤 正利 廣瀬 伸一	兼子 直 山川 和弘 伊藤 正利 廣瀬 伸一	特願 2000- 334969号	2000年 11月1日	2002年 5月14日
(仮称) 乳児重症ミオクロ ニーてんかんの原 因としてのニュー ロン電位依存性 Naチャンネル α 1サ ブユニット遺伝子 の変異	兼子 直 廣瀬 伸一 福間 五龍 山川 和弘 小国 弘量 白坂 幸義 祖父江文子 宮島 祐 松尾 宗明 安元 佐和 吉良龍太郎	JST (81%) 理研 (19%)		申請中	

む す び

本共同研究では多くの共同研究者の協力により、アジア唯一の研究組織としてそれなりの成果を挙げてきたものと考えている。昨年来、同じプロトコルを用いたタイとの共同研究が軌道に乗り、さらにはゲノムワイドスキャン、網羅的イオンチャネルの変異解析がスタートし、てんかんの遺伝子解析は山場を迎えつつある。これを乗り越えると、遺伝子多型に基づいた個別化治療が視野に入ってくる。この3年間で主な進展を以下に列挙すると

- 1 **Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)**の責任遺伝子として Na^+ イオンチャネル **SCN1A**における多数の変異(ナンセンスミューテーション、フレームシフト、ミスセンスミューテーション)を発見し、**GABA-A**受容体 $\gamma 2$ サブユニットの変異(**GABRG2**)も関連することを発見した。
- 2 常染色体優性夜間前頭葉てんかんで発見した遺伝子**CHRNA4(Ser284Leu)**機能を解析し、この変異により**ACh**に対する**desensitization**が速まることを見いだした。
- 3 良性家族性新生児けいれんの責任遺伝子**KCNQ3**について**KCNQ2**の新たな変異を同定したが、この病態として生直後には興奮系の**glutamate**が機能しているが、抑制系である**GABA**は機能していない。そのため**M-current**を産生する**KCNQ2**、**KCNQ3**に変異があると発作が起こり、生後数週間して**GABA**が抑制機能を発揮し出す段階で発作が消退するという機序を見いだした。
- 4 **Juvenile myoclonic epilepsy**の責任遺伝子が**6p12**に存在することを確認し、その候補遺伝子を同定した(投稿中)。
- 5 **Lafora**病の遺伝子**EPM2A**の機能解析を行い、典型例はエクソン4に存在する変異が、非典型例ではエクソン1に存在する変異が主に関与することを明らかにし、さらに**laforin**の**carbohydrate-binding domain**と**dual phosphate domain**のそれぞれ異なった役割を明らかにした。
- 6 てんかんと併発する**chorea-acanthocytosis**の原因遺伝子**chorein**を同定した。
- 7 我々が**SMEI**に見いだした変異は患者の60%以上を説明するが、他の遺伝子の関与も否定できないため、熱性けいれん遺伝子探索と共にゲノムワイドスキャンを開始した。
- 8 我々が発見したヒト遺伝子変異を組み込んだトランスジェニックラットの発作を確認し、機能は現在解析中である。ヒト遺伝子変異を組み込んだトランスジェニック動物の発作の確認は世界で最初になる。このトランスジェニックラット開発はその後のてんかんの病態解析に大きく貢献することが期待されている。

今後は残されたてんかん及び熱性けいれんの遺伝子同定が主要課題となるが、既にゲノムワイドスキャンと共に網羅的イオンチャネルの解析もスタートした。これらの結果をグループで包括的に解析し、遺伝子診断の設定、てんかんの病態解明、熱性けいれんからてんかんへ進展する機序解明、新たな治療法の開発など、研究結果を臨床へ応用したいものと考えている。