

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

平成 25 年度～平成 29 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要

1 学校法人名 福岡大学 2 大学名 福岡大学

3 研究組織名 福岡大学てんかん分子病態研究所

4 プロジェクト所在地 福岡市城南区七隈七丁目45番1号

5 研究プロジェクト名 創薬戦略としててんかんの分子病態の学際的研究

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
廣瀬伸一	医学部	教授

8 プロジェクト参加研究者数 名

9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
廣瀬 伸一	医学部・教授	分子生物学的研究	総括 患者での変異探索
井上 隆司	医学部・教授	電気生理学的研究(主に in vitro)	同定変異の評価
高野 行夫	薬学部・教授	神経薬理学的研究	動物を用いた創薬
片岡 泰文	薬学部・教授	脳血液関門通過分子研究	細胞を用いた創薬
弟子丸 正伸	理学部・准教授	遺伝子改変動物作出	キックインマウス作出・遺伝子組み換え動物作出
小山 進	薬学部・准教授	遺伝子改変動物の神経科学研究	遺伝子改変動物の評価
斎藤 亮	薬学部・講師	動物を用いた神経薬理学的研究	遺伝子改変動物の評価
桂林 秀太郎	薬学部・助教	電気生理学的研究(主に in vivo および ex vivo)	シナプス形成と創薬
日暮 憲道	医学部・助手	iPS 細胞樹立・神経細胞誘導	遺伝子組み換え動物作出 iPS 細胞樹立・神経細胞誘導

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

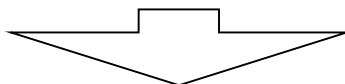
中村 友紀	医学部・助手	電気生理学的研究(主に in vitro)	細胞の電気生理学的評価
内田 琢	ポスト・ドクター	細胞での薬理学研究	iPS 細胞由来神経細胞での薬理学
(共同研究機関等)			

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
神経薬理学的研究	福岡大学・薬学部・教授	高野 行夫	動物を用いた創薬

(変更の時期:平成 26 年 3 月 31 日)



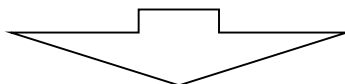
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
福岡大学・薬学部・教授	退職	高野 行夫	

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
動物を用いた神経薬理学的研究	福岡大学・薬学部・講師	斎藤 亮	遺伝子改変動物の評価

(変更の時期:平成 26 年 3 月 31 日)



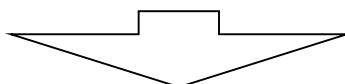
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
福岡大学・薬学部・講師	退職	斎藤 亮	

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
iPS 細胞樹立・神経細胞誘導	福岡大学・医学部・助手	日暮 憲道	遺伝子組み換え動物作出 iPS 細胞樹立・神経細胞誘導

(変更の時期:平成 25 年 4 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

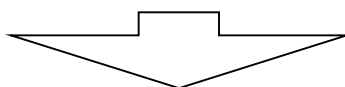
法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

福岡大学・医学部・助手	東京慈恵会医科大学・助教	日暮 憲道	遺伝子組み換え動物 作出 iPS 細胞樹立・ 神経細胞誘導
-------------	--------------	-------	-------------------------------------

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
遺伝子改変動物の神経科学研究	福岡大学・薬学部・准教授	小山 進	遺伝子改変動物の評価

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



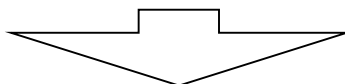
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
福岡大学・薬学部・准教授	第一薬科大学・教授	小山 進	遺伝子改変動物の評価

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
電気生理学的研究(主に in vitro)	福岡大学・医学部・助手	中村 友紀	細胞の電気生理学的評価

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



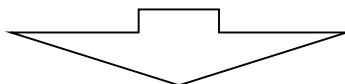
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
福岡大学・医学部・助手	名古屋市立大学・助教	中村 友紀	細胞の電気生理学的評価

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
細胞での薬理学研究	てんかん分子病態研究所ポスドクター	内田 琢	iPS 細胞由来神経細胞での薬理学

(変更の時期:平成 28 年 4 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
てんかん分子病態研究所ポスドクター	宮崎大学・助教	内田 琢	iPS 細胞由来神経細胞での薬理学

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

1 てんかんの責任遺伝子変異の同定

設立・管理するてんかん遺伝子バンクを利用し、また国内外より寄せられる患者サンプルを利用し、脳に発現する遺伝子の変異を、従来法である直接シーケンス法や次世代シーケンサーを用いたエクソームシーケンスにスクリーニングする。発見された変異による分子種の異常を、電気生理学的や細胞生物学的手法を使い *in vitro* で検証する。

2 てんかんのモデル動物の作出と分子病態解明

1で発見された遺伝子変異を有する動物を、新規開発したノックインマウス作出法(キックイン技術)などの遺伝子改変技術を用いて作出する。作出された動物を行動学的、神経薬理的、神経生理学的に検証し、遺伝子変異が実際にてんかんを引き起こす病態を *in vivo* で明らかにする。

3 iPS 細胞による患者神経細胞樹立とてんかんの分子病態の解明

種々のてんかん患者の皮膚繊維芽細胞より樹立した iPS 細胞を用いて、神経細胞を誘導する。この神経細胞の異常を電気生理学的や細胞生物学的手法により明らかにすることにより、てんかんの分子病態を *ex vivo* で明らかにする。

4 動物と iPS 細胞を利用した革新的な治療法の開発

2と3で作出または樹立した動物、神経細胞を用いることにより、分子病態に基づく革新的な治療法および予防法を開発する。

(2) 研究組織

研究プロジェクトの主体となる研究組織名: 福岡大学てんかん分子病態研究所

研究プロジェクトに係る研究者 9 名

廣瀬 伸一 分子生物学的研究(総括 患者での変異探索)
井上 隆司 電気生理学的研究(主に *in vitro*) (同定変異の評価)
片岡 泰文 脳血液関門通過分子研究(細胞を用いた創薬)
弟子丸 正伸 遺伝子改変動物作出(キックインマウス作出・遺伝子組み換え動物作出)
小山 進 遺伝子改変動物の神経科学研究(遺伝子改変動物の評価)
桂林 秀太郎 電気生理学的研究(主に *in vivo* および *ex vivo*) (シナプス形成と創薬)
日暮 憲道 iPS 細胞樹立・神経細胞誘導(遺伝子組み換え動物作出 iPS 細胞樹立・神経細胞誘導)
中村 友紀 電気生理学的研究(主に *in vitro*) (細胞の電気生理学的評価)
内田 琢 細胞での薬理学研究(iPS 細胞由来神経細胞での薬理学)

(3) 研究施設・設備等

リアルタイム PCR 装置 H25年度

次世代シーケンシングシステム H26年度

Applied Biosystems3500ジェネティックアナライザー式 H27年度

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

1. てんかんの責任遺伝子変異の同定

遺伝子バンクへ寄せられる検体は、増加の傾向に有り、バンクの充実が、図られた。

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

次世代シーケンサーが導入され、一度に100 遺伝子の変異をスクリーニングが可能となり、多数の検体の中から変異の検索を行っている。得られた変異の病的意義を検証出来るシステムも整い運用されている。実際にいくつかのてんかん及びその関連疾患でバンクより数種の新規責任遺伝子発見と多数の遺伝子変異を同定している。概ね当初の目標を達成している。

2. てんかんのモデル動物の作出と分子病態解明

以前からのマウスを用いたモデル動物の作出に加えて、ラットを用いたモデル動物の作出に成功した。このラットモデル動物を使っててんかんの病態解明のための研究を行っている。実際にモデルマウスを利用してその病態の一部を明らかにしている。概ね当初の目標を達成している。

3. iPS 細胞による患者神経細胞樹立とてんかんの分子病態の解明

新しい遺伝子編集技術を使い、人工患者ならびに人工対照 iPS 細胞を樹立に成功した。現在これらの細胞の特性を明らかにしている。概ね当初の目標を達成している。

4. 動物と iPS 細胞を利用した革新的な治療法の開発

2 で作出したラットのモデル動物を用いててんかんの発症を予防する予備実験を行い一定の成果を得た。またマウスのモデル動物により、イオンチャネル作動薬の抗てんかん効果を明らかにした。現在 iPS 細胞より分化させた神経細胞を用いて認可医薬品の効果を再検討する drug repositioning を行っている。治療法の実用化までには至っておらず、当初の目的は完全に達成していない。

<優れた成果が上がった点> (平成 25 年度)

熱性けいれんで発見された HCN2 イオンチャネルの電気生理学的異常を HEK 細胞を用いた系で実験し、HCN2 イオンチャネルの電気生理学的特性が温度によって変化することを見だし、熱性けいれんの病態の一端を *in vitro* で明らかにした

Dravet 症候群で、SCN1A のナンセンス変異を有する患者皮膚より繊維芽細胞を樹立し、これより iPS 細胞を作成した。さらに iPS 細胞を分化誘導して、神経細胞を作ることに成功した。この神経細胞を用いて、その電気生理学的変化を観察したところ、活動電位が対照健常者より同様に樹立した神経細胞に比べ減弱していることを世界に先駆けて報告した。

当研究所が開発し特許申請を行っている新しい動物作出技術であるキックインマウス技術により作出して動物の病態を解析して、新しい技術の旧来のノックインマウス作出技術に対する優位性を明らかにした。

(平成 26 年度)

Dravet 症候群から既に樹立した、SCN1A のナンセンス変異を有する患者 iPS 細胞の変異を遺伝子編集により矯正することに、続けて対照健常者から樹立した iPS 細胞に患者で発見された変異を導入することにも成功した。すなわち、これら同じ遺伝子背景を持つ iPS 細胞から樹立した「人工患者」、「人工健常者」ニューロンを用いて、大量高速に認可薬剤のなかから、効果のある薬剤を探す Drug Repositioning を開始した。

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

並行して、革新的遺伝子編集技術を利用してヒトのてんかんの遺伝子に異常を持つ世界初のラットの作出を開始した。

(平成 27 年度)

研究所内で次世代シーケンサーが稼働し始めた。大量のサンプルから高速に一度に 100 遺伝子以上の解析を実施している。これに呼応して、国内外を問わず、多数の検体が当基盤研究所に寄せられるようになった。このため、当基盤研究所は現在日本では最大のてんかん患者の資料数を有するバンクとなった。また、てんかんの遺伝子研究の国際コンソーシアムに加盟して、原因不明のてんかんにおける遺伝子探索の実施を開始した。

革新的な遺伝子改変技術を利用 *Pcdh19* ならびに *Scn1l* 遺伝子のノックインラットを作出した。予備実験で基になったヒトてんかんの特徴を有していることが確認できた。

(平成 28 年度)

世界で初めて、*GABRB2* がヒトてんかんに関係していることを明らかにした。Dravet 症候群で *SCN1A* のナンセンス変異を有する多数の患者の表現型と遺伝型を解析して、その関係を明らかにし、遺伝子型が臨床・診療に反映できることを示した。同様に多数の Dravet 症候群患者でエクソーム解析を行い、他の遺伝子バリエーションが表現型に影響を与えていることを、初めて実証した。新生児てんかんのモデル動物を用いて、その発症機序が従来の予想と異なることを発見した。

(平成 29 年度)

比較的コモンな若年性ミオクロニーてんかんの主要な責任遺伝子を遺伝子バンクに登録された患者遺伝子を使い世界初として報告した。TALEN 遺伝子改変技術を用いて Dravet 症候群より樹立した患者の iPS 細胞の遺伝子異常を修復して、遺伝的に患者 iPS 細胞と同じ、人工対照 iPS 細胞を作出し報告した。遺伝子バンクの中で現在遺伝子異常が同定出来なかった患者のエクソーム解析を終了した。iPS 細胞の分化を抑制系、興奮系に高い選択性をもって実施することに成功した。

<課題となった点>

研究者の不足

機器、設備など概ね完備されたが、実施する研究項目も多く、適切な人材の不足状態が続く。とくに動物、細胞を使った電気生理学研究に携わる研究者は全国的にみて不足しており、その獲得に苦労している。

その克服方法として、今後もあらゆる方法やネットワークを通じ、求人にも努める予定である。

<自己評価の実施結果と対応状況>

毎年、大学の指示により自己評価を行っている。成果はおおむね目標に達しており、一部では、目標を超えた成果も見られており、実施した評価は高く、特段対応を指示されることはなかった。

<外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

該当なし

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

<研究期間終了後の展望>

今後はてんかんの遺伝子同定が次世代シーケンサーにより加速されて、多くの新規遺伝子が発見されることが期待される。これにより、てんかんの分子生物学的成因の究明に大きく貢献するものと思われる。新規遺伝子異常の発見により、遺伝子異常をもつ動物も多く作出されていくものと期待される。特に新しい遺伝子改変技術を使った動物作出法は、動物作出にかかる費用と時間の短縮を可能にするため、てんかんの病態解明に大きく貢献するものとおもわれる。iPS 細胞や継代培養可能な神経幹細胞に新しい遺伝子改変技術で患者で発見された遺伝子変異を導入することが可能となるので、同じ遺伝子のバックグラウンドを持った人工患者および人工対照細胞が作出されることが期待される。これにより、さらに遺伝子変異からてんかんを結びつける、病態経路の解明に大きく貢献するものと思われる。以上で作出されたてんかんで発見された遺伝子変異と同じ異常をもつ動物、細胞が得られるものと期待される。得られた動物、細胞を用いたてんかんの分子病態に基づく創薬が可能となり、患者にとっての福音につながる。

<研究成果の副次的効果>

本研究で同定されたてんかんの責任遺伝子とその遺伝子変異の情報は今後、てんかんの遺伝子診断の際に重要で、今後臨床に還元されると思われる。また、得られたてんかんの病態は治療に役立てられると考えられる。一方、作出された様々なモデル動物と樹立した iPS 細胞は福岡大学にとどめず、広く研究者に供与することにより、てんかん研究のみならず、広く脳科学に利用可能で、多くの知見が得られると思われる。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) てんかん (2) 実験動物 (3) iPS 細胞
 (4) 創薬 (5) 病態研究 (6) _____
 (7) _____ (8) _____

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

- * 1. Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S. Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene. Stem Cell Res. 2018;28:100-4.
 2. Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome. Am J Med Genet A. 2018; 176(3):657-62.
 3. Ito T, Narugami M, Egawa K, Yamamoto H, Asahina N, Kohsaka S, Ishii A, Hirose S, Shiraishi H. Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene. Brain Dev. 2018;40(3):226-8.
 4. Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Yamada H, Itakura A, Minato T, Fukuyama T, Maegaki Y, Hirose S. CACNA1A-related early-onset encephalopathy with myoclonic epilepsy: A case report. Brain Dev. 2018;40(2):130-3.
 * 5. Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratosa JM, Duron RM, Nguyen VH, Wight JE, Martinez-Juarez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, Lopez-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Osawa M, Oguni H, Fujimoto S, Grisar TM, Stern JM, Yamakawa K, Lakaye B,

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

Delgado-Escueta AV. Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *N Engl J Med.* 2018;378(11):1018-28

* 6. Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. Abnormal gamma-aminobutyric acid neurotransmission in a *Kcnq2* model of early onset epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(8):1430-9.

7. Takaori T, Kumakura A, Ishii A, Hirose S, Hata D. Two mild cases of Dravet syndrome with truncating mutation of *SCN1A*. *Brain Dev.* 2017;39(1):72-4.

8. Saito T, Ishii A, Sugai K, Sasaki M, Hirose S. A de novo missense mutation in *SLC12A5* found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Clin Genet.* 2017;92(6):654-8.

9. Numata T, Tsumoto K, Yamada K, Kurokawa T, Hirose S, Nomura H, Kawano M, Kurachi Y, Inoue R, Mori Y. Integrative Approach with Electrophysiological and Theoretical Methods Reveals a New Role of S4 Positively Charged Residues in *PKD2L1* Channel Voltage-Sensing. *Sci Rep.* 2017;7(1):9760.

* 10. Ishii A, Watkins JC, Chen D, Hirose S, Hammer MF. Clinical implications of *SCN1A* missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2017;58(2):282-90.

* 11. Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, Hernandez CC, Shen W, Watkins JC, Macdonald RL, Hirose S. A de novo missense mutation of *GABRB2* causes early myoclonic encephalopathy. *J Med Genet.* 2017;54(3):202-11.

12. Ishii A, Hirose S. New Genes for Epilepsy - Autism Comorbidity. *J Pediatr Neurol.* 2017;15:105-14.

13. Hanaya R, Niantiarno FH, Kashida Y, Hosoyama H, Maruyama S, Otsubo T, Tanaka K, Ishii A, Hirose S, Arita K. Vagus nerve stimulation for genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) accompanying seizures with impaired consciousness. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:16-9.

* 14. Hammer MF, Ishii A, Johnstone L, Tchourbanov A, Lau B, Sprissler R, Hallmark B, Zhang M, Zhou J, Watkins J, Hirose S. Rare variants of small effect size in neuronal excitability genes influence clinical outcome in Japanese cases of *SCN1A* truncation-positive Dravet syndrome. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0180485.

15. Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, Ishii A, Higurashi N, Kurahashi H, Kaneko S, Hirose S, Epilepsy Genetic Study Group J. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev.* 2016;38(1):40-6.

16. Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Sugai K, Group FS. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2016;38(5):449-60.

17. Meisler MH, Helman G, Hammer MF, Fureman BE, Gaillard WD, Goldin AL, Hirose S, Ishii A, Kroner BL, Lossin C, Mefford HC, Parent JM, Patel M, Schreiber J, Stewart R, Whittemore V, Wilcox K, Wagnon JL, Pearl PL, Vanderver A, Scheffer IE. *SCN8A* encephalopathy: Research progress and prospects. *Epilepsia.* 2016;57(7):1027-35.

18. Ju J, Hirose S, Shi XY, Ishii A, Hu LY, Zou LP. Treatment with Oral ATP decreases alternating hemiplegia of childhood with de novo *ATP1A3* Mutation. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):55.

19. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Takahashi Y, Inoue Y, Higurashi N, Hirose S. Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in *PCDH19*-related epilepsy. *Epileptic Disord.* 2016;18(1):26-33.

* 20. Ihara Y, Tomonoh Y, Deshimaru M, Zhang B, Uchida T, Ishii A, Hirose S. Retigabine, a *Kv7.2/Kv7.3*-Channel Opener, Attenuates Drug-Induced Seizures in Knock-In Mice Harboring *Kcnq2* Mutations. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0150095.

21. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single Nucleotide Variations in *CLCN6* Identified in Patients with Benign Partial Epilepsies in Infancy and/or Febrile Seizures. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0118946.

22. Tada H, Takanashi J, Okuno H, Kubota M, Yamagata T, Kawano G, Shiihara T, Hamano S, Hirose S, Hayashi T, Osaka H, Mizuguchi M. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neuronal Sci.* 2015;358(1-2):62-5.

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

23. Shiba Y, Mori F, Yamada J, Migita K, Nikaido Y, Wakabayashi K, Kaneko S, Okada M, Hirose S, Ueno S. Spontaneous epileptic seizures in transgenic rats harboring a human ADNFLE missense mutation in the beta2-subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Neurosci Res.* 2015;100:46-54.
24. Shi XY, Yang XF, Tomonoh Y, Hu LY, Ju J, Hirose S, Zou LP. Development of a mouse model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartate. *Epilepsy Res.* 2015;118:29-33.
25. Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Shiomi M, Kawawaki H, Kubota M, Yamagata T, Miyamoto A, Yamanaka G, Amemiya K, Kikuchi K, Kamei A, Akasaka M, Anzai Y, Mizuguchi M. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. *Brain Dev.* 2015;37:463-70.
26. Saitoh M, Ishii A, Ihara Y, Hoshino A, Terashima H, Kubota M, Kikuchi K, Yamanaka G, Amemiya K, Hirose S, Mizuguchi M. Missense mutations in sodium channel SCN1A and SCN2A predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Res.* 2015;117:1-6.
27. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Toshiaki Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting KCNQ2 and CHRNA4. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):165-71.
28. Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev.* 2015;37(2):243-9.
29. Kano S, Yuan M, Cardarelli RA, Maegawa G, Higurashi N, Gaval-Cruz M, Wilson AM, Tristan C, Kondo MA, Chen Y, Koga M, Obie C, Ishizuka K, Seshadri S, Srivastava R, Kato TA, Horiuchi Y, Sedlak TW, Lee Y, Rapoport JL, Hirose S, Okano H, Valle D, O'Donnell P, Sawa A, Kai M. Clinical utility of neuronal cells directly converted from fibroblasts of patients for neuropsychiatric disorders: studies of lysosomal storage diseases and channelopathy. *Curr Mol Med.* 2015;15(2):138-45.
30. Ishii A, Hirose S. Ring Chromosome 20 Syndrome and Epilepsy. *J Pediatr Epilepsy.* 2015;4:47-52.
- * 31. Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, Sugawara Y, Sakuma H, Tomonoh Y, Inoue T, Hoshina M, Satomi R, Ohfu M, Itomi K, Takano K, Kirino T, Hirose S. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure.* 2015;27:1-5.
32. Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. A case of recurrent encephalopathy with SCN2A missense mutation. *Brain Dev.* 2015;37(6):631-4.
33. Compagnucci C, Petrini S, Higuraschi N, Trivisano M, Specchio N, Hirose S, Bertini E, Terracciano A. Characterizing PCDH19 in human induced pluripotent stem cells (iPSCs) and iPSC-derived developing neurons: emerging role of a protein involved in controlling polarity during neurogenesis. *Oncotarget.* 2015;6(29):26804-13.
- * 34. Tomonoh Y, Deshimaru M, Araki K, Miyazaki Y, Arasaki T, Tanaka Y, Kitamura H, Mori F, Wakabayashi K, Yamashita S, Saito R, Itoh M, Uchida T, Yamada J, Migita K, Ueno S, Kitaura H, Kakita A, Lossin C, Takano Y, Hirose S. The kick-in system: a novel rapid knock-in strategy. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88549.
35. Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, Suzuki T, Odagawa M, Odaka YS, Iwayama Y, Won Um J, Ko J, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamakawa K, Aruga J. Elnf1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures. *Nat Commun.* 2014;5:4501.
36. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, Araki A, Tanabe Y, Arai H, Yamashita S, Ohashi T, Oda Y, Ichiseki H, Hirabayashi S, Yasuhara A, Kawawaki H, Kimura S, Shimono M, Narumiya S, Suzuki M, Yoshida T, Oyazato Y, Tsuneishi S, Ozasa S, Yokochi K, Dejima S, Akiyama T, Kishi N, Kira R, Ikeda T, Oguni H, Zhang B, Tsuji S, Hirose S. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2014;82(6):482-90.
37. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Hirose S. Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Mov Disord.* 2014;29(1):153-4.
38. Maeda T, Shimizu M, Sekiguchi K, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Izumi T. Exacerbation of benign familial neonatal epilepsy induced by massive doses of phenobarbital and midazolam. *Pediatr Neurol.* 2014;51(2):259-61.
39. Koyama S, Mori M, Kanamaru S, Sazawa T, Miyazaki A, Terai H, Hirose S. Obesity attenuates D2 autoreceptor-mediated inhibition of putative ventral tegmental area dopaminergic neurons. *Physiol Rep.* 2014;2(5):e12004.
40. Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Ikeda A, Takahashi R. A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

seizures. *Epileptic Disord.* 2014;16(2):227-31.

41. Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, Misumi Y, Zhang B, Kakinuma N, Haga Y, Watanabe K, Takeda S, Okada M, Ueno S, Kaneko S, Takashima S, Hirose S. Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABA_A receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014;108(3):420-32.

42. Inoue T, Ihara Y, Tomonoh Y, Nakamura N, Ninomiya S, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Zhang B, Hirose S. Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev.* 2014;36(7):613-9.

43. Hirose S. Mutant GABA_A receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res.* 2014;213:55-85.

44. Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, Gurreri F, Goldstein DB, Johannesson SH, Mikati MA, Neville B, Nicole S, Ozelius LJ, Poulsen H, Schyns T, Sweadner KJ, van den Maagdenberg A, Vilsen B, for the ATPAWG, (Hirose S, et al,). Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations. *Lancet Neurol.* 2014;13(5):503-14.

* 45. Yamada J, Zhu G, Okada M, Hirose S, Yoshida S, Shiba Y, Migita K, Mori F, Sugawara T, Chen L, Liu F, Yoshida S, Ueno S, Kaneko S. A novel prophylactic effect of furosemide treatment on autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE). *Epilepsy Res.* 2013;107(1-2):127-37.

46. Sugiura Y, Ihara Y, Ishii A, Ugawa Y, Hirose S. Lack of potassium current in novel mutations of KCNQ2 and KCNQ3 identified in benign familial neonatal epilepsy (BFNE). *J NEUROL SCI.* 2013;333:e50-1.

47. Sugawara T, Yoshida S, Onodera N, Wada K, Hirose S, Kaneko S. Detection of SCN1A mutations in patients with severe myclonic epilepsy in infancy by custom resequence array. *Journal of Epileptology.* 2013;21:5-13.

48. Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology.* 2013;80(17):1571-6.

49. Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev.* 2013;35(8):786-92.

50. Nakazawa M, Okumura A, Nijima S, Yamashita S, Shimono K, Hirose S, Shimizu T. Oral mexiletine for lidocaine-responsive neonatal epilepsy. *Brain Dev.* 2013;35(7):667-9.

51. Nakamura Y, Shi X, Numata T, Mori Y, Inoue R, Lossin C, Baram TZ, Hirose S. Novel HCN2 Mutation Contributes to Febrile Seizures by Shifting the Channel's Kinetics in a Temperature-Dependent Manner. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e80376.

52. Migita K, Yamada J, Nikaido Y, Shi X, Kaneko S, Hirose S, Ueno S. Properties of a novel GABA_A receptor γ 2 subunit mutation associated with seizures. *J Pharmacol Sci.* 2013;121(1):84-7.

53. Koyama S, Kawaharada M, Terai H, Ohkurano M, Mori M, Kanamaru S, Hirose S. Obesity decreases excitability of putative ventral tegmental area GABAergic neurons. *Physiol Rep.* 2013;1(5):e00126.

54. Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, Ohfu M, Yamashita Y, Takatsuka H, Taga T, Miyata R, Ito M, Tsuchiya H, Matsuoka T, Kitao T, Murakami K, Lee WT, Kaneko S, Hirose S. Genetic analysis of PRRT2 for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev.* 2013;35(6):524-30.

55. Ishii A, Shioda M, Okumura A, Kidokoro H, Sakauchi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamoto T. A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. *Gene.* 2013;531(2):467-71.

* 56. Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e56120.

57. Inoue T, Kawawaki H, Kuki I, Nabatame S, Tomonoh Y, Sukigara S, Horino A, Nukui M, Okazaki S, Tomiwa K, Kimura-Ohba S, Inoue T, Hirose S, Shiomi M, Itoh M. A case of severe progressive early-onset epileptic encephalopathy: unique GABAergic interneuron distribution and imaging. *J Neurol Sci.* 2013;327(1-2):65-72.

58. Hirose S, Scheffer IE, Marini C, De Jonghe P, Andermann E, Goldman AM, Kauffman M, Tan NC, Lowenstein DH, Sisodiya SM, Ottman R, Berkovic SF, Genetics Commission of the

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

International League Against E. SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice. *Epilepsia*. 2013;54(5):946-52.

* 59. Higurashi N, Uchida T, Lossin C, Misumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Imaizumi Y, Zhang B, Nabeshima K, Mori MX, Katsurabayashi S, Shirasaka Y, Okano H, Hirose S. A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. *Mol Brain*. 2013;6:19.

* 60. Higurashi N, Uchida T, Hirose S, Okano H. Current Trends in Dravet syndrome Research. *J Neurol Neurophysiol*. 2013;4(3).

* 61. Higurashi N, Okano H, Hirose S. The effect of SCN1A mutations on patient-derived GABAergic neurons: what are the implications for future Dravet syndrome therapeutics? *Future Neurol*. 2013;8(5):487-9

62. Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y, Nakamura K, Kato M, Usui D, Mogami Y, Fujiwara Y, Ito T, Ikeda H, Imai K, Takahashi Y, Nukui M, Inoue T, Okazaki S, Kirino T, Tomonoh Y, Inoue T, Takano K, Shimakawa S, Hirose S. PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res*. 2013;106(1-2):191-9.

<図書>

1. Ishii A, Hirose S. Genetic Background of Encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe L S, Okumura A, editors. *Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders*. Elsevier: USA; 2017. p. 45-52.
2. 遺伝子異常とてんかん 稀少てんかんの診療指標 石井敦士、廣瀬伸一 2017.2-7
3. PCDH 関連症候群 稀少てんかんの診療指標 日暮憲道、廣瀬伸一 2017.94-96
4. 遺伝学的検査 稀少てんかんの診療指標 石井敦士、廣瀬伸一 2017.165-168
5. てんかん 遺伝医学 MOOK 別冊 最新精神・神経遺伝医学研究と遺伝カウンセリング 石井敦士、廣瀬伸一 2017.175-182
6. てんかん外来 神経内科外来シリーズ 4 てんかんでの遺伝子異常 石井敦士、廣瀬伸一 2016.20-27
7. 今日の治療指針 私はこう治療している 廣瀬伸一 2016. 1452-1453
8. 戦略的てんかん診断・治療 遺伝子診断が臨床上役立つケースは_日暮憲道、井原由紀子、廣瀬伸一 2014.221-227
9. Mutant GABAA receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res*. Hirose S. 2014;213:55-85.
10. てんかん 今日の治療と看護 改訂第3版 安元佐和、廣瀬伸一 2013.1294-1298
11. 女性に発症するPCDH19関連てんかん 稀少難治てんかん診療マニュアル診断と治療社 日暮憲道、廣瀬伸一 2013. 109-113

<学会発表>

- * 1. Genetics of epileptic encephalopathy. Hirose S, 4th National Conference of Society for Indian Academy of Medical Genetics(SIAMG) (2017.12.8-10. India)
- * 2. The potential of stem cells in precision medicine Hirose S. 32nd International Epilepsy Congress. (2017.9.2-6Barcelona, Spain)
3. Effects of steroid pulse therapy in autoimmune childhood epilepsy with anti-glutamate receptor antibodies. Yamaguchi H, Watanabe E, Ihara Y, Tomonoh Y, Fujita T, Ideguchi H, Inoue T, Takahashi Y, Yasumoto S, Hirose S /CNSP-PLAE Symposium on Status Epilepticus & 9th National Epilepsy Congress. (2017.7.17-7.19 Cebu, Philippines)
- * 4. Status epilepticus in genetic epilepsies. Hirose S, Ishii A. CNSP-PLAE Symposium on Status Epilepticus & 9th National Epilepsy Congress. (2017.7/17-7/19 Cebu, Philippines)
- * 5. Voltage-Gated sodium Ion Channels in Epileptic Encephalopathy. Hirose S. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. (2017.5.11-14)
- * 6. A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy. Ishii A, Hirose S. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. (2017.5.11-14)
7. The effectiveness of steroid pulse therapy and prognosis in frontal lobe epilepsy with anti-glutamate receptor antibodies:a case report. Ihara Y, Tomonoh Y, Fujita T, Ideguchi H, Inoue T, Takahashi Y, Yasumoto S, Hirose S. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. (2017.5.11-14)
8. Efficacy of Levetiracetam monotherapy in epilepsy. Ideguchi H, Ihara Y, Fujita T, Inoue T,

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

Hirose S. / 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. (2017.5.11-14)

9. ACTH induced nonconvulsive status epilepticus in an infant with West Syndrome. Fujita T, Ideguchi H, Watanabe E, Tomonoh Y, Ihara Y, Inoue T, Hirose S., Yasumoto S / 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. (2017.5.11-14)

10. Effects of steroid pulse therapy in refractory epilepsy with anti-glutamate receptor antibodies watanabe E, Ihara Y, tomonoh Y, Fujita T, Ideguchi H, Inoue T, Takahashi Y, Yasumoto S, Hirose S 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. (2017.5.11-14)

* 11. Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in intractable childhood disorders. Hirose S / 10th Annual World Congress on Pediatrics, Pediatric Gastroenterology and Nutrition (2017.3.23-25 USA)

* 12. Characteristics of SCN1A Mutation locations in a Cohort of 285 Japanese Dravet Syndrome Patients Ishii A, Watkins J, Chen D, Hirose S., Hammer M AES Annual Meeting (2016.12.2-12/6 USA)

13. The effect of steroid pulse therapy on a case of Dravet. Fujita T, Ideguchi H, Watanabe E, Tomonoh Y, Ihara Y, Inoue T, Takahashi Y, Hirose S The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders(ISAE2016) (2016.7.1-7.3 Tokyo)

14. A case of Dravet syndrome affected an acute encephalopathy. Sokoda T, Nishizawa Y, Matsui J, Nishikura N, Takano T, Takeuchi Y, Ishii A, Hirose S The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders(ISAE2016) (2016.7.1-7.3 Tokyo)

15. Genetic predisposition to acute encephalopathy with status epilepticus. Saitoh M, Hoshino A, Ishii A, Ihara Y, Hirose S., Mizuguchi M, The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders(ISAE2016)(2016.7.1-7.3 Tokyo)

16. Predictions of regression of intellectual disability and measuring efficacy of medication in 286 Japanese cohort of Dravet syndrome with SCN1A missense and truncation mutations Ishii A, Watkins J C, Chen D, Hirose S., Hammer M F, the Japanese Febrile Seizures and Epilepsy Working Group. 11th Asian & Oceanian epilepsy congress, Hong Kong (2016.5.13-16)

17. How to interpret the results of a genetic test for epilepsy, Hirose S. 11th Asian & Oceanian epilepsy congress, Hong Kong (2016.5.13-16)

18. How to interpret the results of a genetic test for epilepsy: What are the Limitations?" Hirose S. Epilepsy Research Symposium, Seoul(2016.3.17)

* 19. A Kcnq2 mutation facilitates firing and GABA release of GABAergic interneurons in the neonatal hippocampus, Uchida T, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. American Epilepsy Society, 69th Annual meeting, Philadelphia, America, (2015.12.4-8)

20. The identification and characterization of novel HCN2 mutation found in febrile seizure patients. Nakamura Y. 25th Meeting of The International Society for Neurochemistry, Cairns, Australia (2015.8.23-27)

* 21. Genome Editing of SCN1A in iPS Cells to Study the Pahomechanisms of Dravet Syndorome. Tanaka Y., Sone T, Uchida T, Higurashi N, Ishikawa M, Okano H, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, Taiwan, (2015.5.14-17)

22. Immediate Suppression of Seizure Clusters by Corticosteroids in PCDH19 Female Epilepsy. Higurashi N, Takahashi Y, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, Taiwan (2015.5.14-17)

* 23. A KCNQ2 Mutation Enhances Firing and GABA Release of GABAergic Interneurons in the Neonatal Hippocampus. Uchida T, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, Taiwan (2015.5.14-17)

* 24. Retigabine, a Kv7.2 Channel Opener, Attenuated Drug-induced Seizures in Knock-in Mice Harboring KCNQ2 Mutations. Ihara Y, Tomonoh Y, Deshimaru M, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, Taiwan (2015.5.14-17)

25. Identification of a De Novo KCNT1 Mutation in a Girl with Infantile Spasms, Inoue T, Ishii A, Tsurusawa R, Nakamura N, Kanaumi T, Saitsu H, Kato M, Hirose S. Ogawa A. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, Taiwan (2015.5.14-17)

* 26. Channelopathy in Early- life Seizures. Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, Taiwan (2015.5.14-17)

27. A Neonatal Case of Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy. Sato T, Watanabe Y, Watanabe K, Yamashita M, Hashimoto K, Dateki S, Shirakawa T, Nakashima Y, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. Moriuchi H, The 16th Annual Meeting of The Infantile Seizure Society (ISES 2014),

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

Cappadocia, Turkey, (2014.6.22-25)

28. A Recurrent KCNT1 Mutation in Two Sporadic Cases with Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy, Okumura A, Ishii A, Shioda M, Kidokoro H, Sakaushi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamoto T. The 16th Annual Meeting of The Infantile Seizure Society (ISES 2014), Cappadocia, Turkey (2014.6.22-25)

* 29. The pathomechanisms of Dravet syndrome: Lessons From Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs), Hirose S, The 16th Annual Meeting of The Infantile Seizure Society (ISES 2014), Cappadocia, Turkey, (2014.6.22-25)

* 30. Novel HCN2 mutation found in febrile seizure patients affects temperature sensitivity, Nakamura Y, Shi X, Numata T, Mori Y, Inoue R, Hirose S, The 11th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, Hamamatsu, Japan (2013.9.4-7)

* 31. Epilepsy genetics in the 21st century - building bridges from laboratory to patient care, Hirose S, 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology, Riyadh, (2013.9.14-18)

32. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japan, Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S, 30th international Epilepsy Congress Montreal, Canada, (2013.6.23-27)

33. KCNQ2 and KCNQ3 abnormalities in benign neonatal epilepsy (BNE): a genetic analysis of BNE in Japan, Ihara Y, Ishii A, Kaneko S, Hirose S, The Epilepsy Genetic Study Group Japan, 30th international Epilepsy Congress, Montreal, Canada, (2013.6.23-27)

34. Molecular basis of benign familial infantile epilepsy and related syndromes, Hirose S, 30th international Epilepsy Congress Montreal, Canada, (2013.6.23-27)

35. Electrophysiological Analysis of Mutant HCN Channels Found in Febrile Seizure Patients, Nakamura Y, Shi X, Numata T, Mori Y, Inoue R, Hirose S, Korean Epilepsy Congress 2013, Seoul, Korea, (2013.6.13-15)

* 36. KCNQ2 Mutation Enhances Firing Activity of GABAergic Interneurons in the Hippocampus of Neonatal Mice, Uchida T, Deshimaru M, Koyama S, Yanagawa Y, Hirose S, Korean Epilepsy Congress 2013, Seoul, Korea, (2013.6.13-15)

37. Frequency of Mutations of KCNQ2 and KCNQ3 in Benign Neonatal Epilepsy in Japan, Hirose S, Ihara Y, Ishii A, Korean Epilepsy Congress 2013, Seoul, Korea (2013.6.13-15)

38. Effects of Lamotrigine on a patient with early myoclonic encephalopathy, Inoue T, Fujita T, Ihara Y, Tomonoh Y, Ninomiya S, Nakamura N, Ideguchi H, Yasumoto S, Hirose S, International Symposium on Neonatal Seizures and Related Disorders (ISNS) The 15th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (ISS), Tokyo, Japan, (2013.4.12-14)

39. A Genetic analysis of Benign Neonatal Epilepsy in Japan (ISS-Nihon Kohden Award) Ihara Y, Ishii A, Kaneko S, Hirose S, International Symposium on Neonatal Seizures and Related Disorders (ISNS) The 15th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (ISS), Tokyo, Japan, (2013.4.12-14)

<研究成果の公開状況> (上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等
ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

<既に実施しているもの>

てんかん分子病態研究所公式ホームページ

<http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/epilepsy/>

2017年にアジア大洋州小児神経学会

2018年に日本小児科学会学術集会

<これから実施する予定のもの>

2020年にアジア大洋州てんかん学会

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

14 その他の研究成果等

特になし

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「選定時」に付された留意事項>

なし

<「選定時」に付された留意事項への対応>

非該当

<「中間評価時」に付された留意事項>

なし

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

非該当

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要) (千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備 考
		法 人 担 負	私 学 助 成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他()	
平成25年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	7,631	2,544	5,087				
	研究費	9,675	5,546	4,129				
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	15,527	5,176	10,351				
	研究費	13,276	7,448	5,828				
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	18,176	6,522	11,654				
	研究費	10,636	6,217	4,419				
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0	0	0				
	研究費	27,521	15,976	11,545				
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0	0	0				
	研究費	29,434	17,605	11,829				平成29年度は、予定額。
総 額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	41,334	14,242	27,092	0	0	0	0
	研究費	90,542	52,792	37,750	0	0	0	0
総 計	131,876	67,034	64,842	0	0	0	0	

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

17 施設・装置・設備の整備状況（私学助成を受けたものはすべて記載してください。）
 《施設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）（千円）

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積 _____ m²

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）（千円）

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)							
Light Cycler480	平成25年度	Light Cycler480	1	3	7,631,400	5,087,000	私学助成
インストUMENT II ,96well							
リアルタイムPCR装置							
次世代シーケンシング	平成26年度	MS-J-001	1	24	15,527,861	10,351,000	私学助成
システム一式							
Applied Biosystems	平成27年度	3500-250	1	3	18,176,400	11,654,000	私学助成
3500ジェネティク							
アナライザー一式							
(情報処理関係設備)							
				h			
				h			
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況 _____ (千円)

年 度	平成 25 年度		積 算 内 訳	
小 科 目	支 出 額	主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
		教 育 研 究		費 支 出
消 耗 品 費	8,238	研究用消耗品	8,238	マウス、薬品、器具類等
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	58	シンポジウム参加旅費	58	シンポジウム参加旅費
報 酬・委 託 料	1,379	謝金、委託費	1,379	英文校正謝金、講師謝金、委託技術料
()				
計	9,675			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出				
(兼 務 職 員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター	1,833		1,833	学内2人(3ヶ月間)
研究支援推進経費				
計	1,833			

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

18 研究費の支出状況 (千円)

年度	平成	26	年度	積算内訳		
小科目	支出額			主な用途	金額	主な内容
教育研究経費支出						
消耗品費	3,477	研究用消耗品	3,477			マウス、薬品、器具類等
光熱水費						
通信運搬費	38	送料	38			試料送料
印刷製本費						
旅費交通費	238	共同研究者旅費	238			共同研究者旅費
報酬・委託料	1,757	謝金、委託費	1,757			英文校正謝金、講師謝金、委託技術料等
会議費	13	セミナー会議費	13			セミナー会議費
雑費	41	雑費	41			共同研究登録料
計	5,564					
アルバイト関係支出						
人件費支出 (兼務職員)						
教育研究経費支出 計	0					
設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)						
教育研究用機器備品	7,712		7,712			DNA Shearingシステム他
図書						
計	7,712					
研究スタッフ関係支出						
リサーチ・アシスタント						
ポスト・ドクター	11,195		11,195			学内3人
研究支援推進経費						
計	11,195					

18 研究費の支出状況 (千円)

年度	平成	27	年度	積算内訳		
小科目	支出額			主な用途	金額	主な内容
教育研究経費支出						
消耗品費	9,054	研究用消耗品	9,054			マウス、薬品、器具類等
光熱水費						
通信運搬費	4	送料	4			資料送料
印刷製本費						
旅費交通費	207	共同研究者旅費	207			共同研究者旅費
報酬・委託料	985	謝金、委託費	985			英文校正謝金、講師謝金、委託検査料等
会議費						
雑費	386	雑費	386			共同研究登録料等
計	10,636					
アルバイト関係支出						
人件費支出 (兼務職員)						
教育研究経費支出 計	0					
設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)						
教育研究用機器備品						
図書						
計	0					
研究スタッフ関係支出						
リサーチ・アシスタント						
ポスト・ドクター	10,835		10,835			学内3人
研究支援推進経費						
計	10,835					

法人番号	401008
プロジェクト番号	S1311049

18 研究費の支出状況 (千円)

年度	平成 28 年度	積算内訳		
小科目	支出額	主な用途	金額	主な内容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	25,102	研究用消耗品	25,102	マウス、薬品、器具類等
光熱水費				
通信運搬費	9	送料	9	資料送料
印刷製本費				
旅費交通費	95	共同研究者旅費	95	共同研究者旅費
報酬・委託料	1,389	謝金、委託費	1,389	英文校正謝金、講師謝金、委託検査料等
会議費				
雑費	926	雑費	926	共同研究登録料等
計	27,521			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出 計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品 図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター	3,744			学内1人
研究支援推進経費 計	3,744			

18 研究費の支出状況 (千円)

年度	平成 29 年度	積算内訳		
小科目	支出額	主な用途	金額	主な内容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	6,369	研究用消耗品	6,369	マウス、薬品、器具類等
光熱水費				
通信運搬費	8	送料	8	資料送料
印刷製本費	300		300	
旅費交通費		共同研究者旅費		共同研究者旅費
報酬・委託料	718	謝金、委託費	718	英文校正謝金、講師謝金、委託検査料等
会議費				
雑費	22,039	雑費	22,039	共同研究登録料等
計	29,434			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出 計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品 図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター	10,564			学内3人
研究支援推進経費 計	10,564			