

—— 研究助成報告 ——

日本人における*PRRT2*変異によるてんかんの包括的研究

Phenotypes of Japanese Children with *PRRT2* Mutation

奥村 彰 久

要旨：この研究の目的は、日本における*PRRT2*変異によるてんかんおよびPKDの臨床像を明らかにすることである。対象は、乳幼児期発症で良性の経過を辿ったてんかんand/or PKDの患児である。*PRRT2*遺伝子解析は、Sanger法による直接シーケンスによって施行した。臨床情報は、調査票を用いて調査した。58家系105例と30例の孤発例について解析を行った。発端者88例のうち、BIEのみの53例中31例、BIE+PKDの28例中27例、PKDのみ7例中6例に*PRRT2*変異を認めた。*PRRT2*変異を持つ症例のBIEは、発症月齢の中央値5か月、最終発作月齢の中央値6か月、総発作回数の中央値5回で、従来の報告と一致した。3例で両アレルに*PRRT2*変異を認め、そのうち1例が片麻痺性片頭痛を合併した。本研究の結果は、遺伝カウンセリングの際に有用な情報になると思われる。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2016；27：25-32

Key Words：*PRRT2*, benign infantile epilepsy, paroxysmal kinesigenic dyskinesia, febrile seizures, convulsion with mild gastroenteritis

序論

1980年代後半までは、乳児には予後良好な焦点性てんかんは存在しないと考えられていた。しかし、Watanabe らは1987年に乳児期に複雑部分発作で発症する予後良好なてんかんを報告した¹⁾。続いてWatanabe らは1993年に二次性全般化発作を呈する予後良好な乳児てんかんを報告し²⁾、これらを包括する乳児良性部分てんかんという疾患概念を提唱した³⁾。Watanabeらの報告以降は欧米などからも類似した疾患の報告がなされ、新しい国際分類では良性乳児てんかん (benign infantile epilepsy, BIE, 家系内発症がある場合はbenign familial infantile epilepsy, BFIE) として記述されている。また、BIEと発作性運動誘発性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD) との合併は、

infantile convulsion and choreoathetosis (ICCA) と呼ばれることもある⁴⁾。

BIE・PKD・ICCAについては家族内発症が知られており^{1,2,4)}、何らかの遺伝子学的因子の関与が想定されていた。2011年にChenらによって*PRRT2* (proline-rich transmembrane protein 2) 遺伝子がPKDの責任遺伝子であることが報告され⁵⁾、続いてHeronらによって*PRRT2*がBIEの責任遺伝子であることが報告された⁶⁾。BIE・PKD・ICCAの患者における*PRRT2*変異については世界各国で研究が行われ、共通してこれらの疾患で*PRRT2*変異を高率に認めることが報告されている⁷⁻¹¹⁾。

日本における乳幼児期に発症するてんかんにおける*PRRT2*変異については、報告が散見される。しかし、多数例を集めた報告はなされていない。この研究の目的は、日本における

愛知医科大学小児科

[〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1]

Akihisa Okumura

Department of Pediatrics, Aichi Medical University

[1-1 Yazako Karimata, Nagakute, Aichi, 480-1195, Japan]

*PRRT2*変異によるてんかんについて多施設でのデータを集積し、その臨床像を明らかにすることである。

対象と方法

対象は、①乳児期に発症した予後良好なてんかん患者およびその血縁者、②PKD患者およびその血縁者である。対象者の多くは、順天堂大学・愛知医科大学・岡山大学・京都大学・旭川医科大学の各附属病院およびその関連医療機関を受診した患者であるが、蔵王セミナーメーリングリストおよび日本小児神経学会共同研究支援委員会を通じた広報を通じて遺伝子解析の依頼を受けた患者も対象に含まれている。本研究については、遺伝子解析を施行した各施設の倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、家系内でBIEとPKDとを認める場合をICCAと記述する。各症例についてはICCAという用語は用いず、BIEとPKDとの両者を持つ症例についてはBIE+PKDと記述する。本研究で*PRRT2*遺伝子の解析を行った症例の内訳をTab. 1に示す。家系例は58系で、28家系がBIEのみ、27家系がICCA、3家系がPKDのみであった。家系例の症例別の内訳では、BIEが67例、BIE+PKDが24例、PKDのみが14例であった。孤発例の内訳は、BIEが25例、BIE+PKDが1例、PKDのみが4例であった。家系例と孤発例とを合わせた発端者は、BIEが66例、BIE+PKDが13例、PKDのみが9例となった。

*PRRT2*遺伝子解析は、東京女子医科大学統合医科学研究所・福岡大学・岡山大学・京都大学・旭川医科大学にて、Sanger法による直接シーケンスによって施行した。今回は、アミノ酸変異を伴う非同義変異はすべて変異に含めた。

臨床情報については、調査票を用いててんかんやPKDなどの家族歴・発症および最終発作時の年齢・総発作回数・発作群発の有無・熱性けいれんや軽症胃腸炎に伴うけいれん（CwG）の有無・PKDの有無、知的障害の有無などについて調査した。

統計学的解析は、連続変数についてはMann-WhitneyのU検定を、比率についてはFisherの直接確率検定を用い、p値が0.05未満の場合を有意とした。

結果

Tab. 1に表現型ごとの*PRRT2*変異の割合を示す。家系例における*PRRT2*変異は、BIEのみの28家系中21家系、ICCAの27家系中26家系、PKDのみの3家系中3家系に認めた。孤発例では、BIEのみの25例中10例（40%）、BIE+PKDの1例中1例（100%）、PKDのみ4例中3例（75%）に*PRRT2*変異を認めた。発端者の表現型別では、BIEのみの53例中31例（58%）、BIE+PKDの28例中27例（96%）、PKDのみ7例中6例（86%）に*PRRT2*変異を認めた。

発端者における*PRRT2*変異の内訳をTab. 2に示す。Common mutationとして知られてい

Tab. 1 症例の内訳と*PRRT2*変異の頻度

家系例	家系数	内訳	<i>PRRT2</i> 変異あり		発端者	<i>PRRT2</i> 変異あり	
BIE のみ	28 家系	BIE のみ	41 例	33 例 (80%)	BIE のみ	28 例	21 例 (75%)
ICCA	27 家系	BIE のみ	26 例	25 例 (96%)	BIE のみ	13 例	13 例 (100%)
		BIE+PKD	24 例	24 例 (100%)	BIE+PKD	12 例	12 例 (100%)
		PKD のみ	8 例	7 例 (88%)	PKD のみ	2 例	1 例 (50%)
PKD のみ	3 家系	PKD のみ	6 例	6 例 (6%)	PKD のみ	3 例	3 例 (100%)
孤発例		内訳	<i>PRRT2</i> 変異あり				
		BIE のみ	25 例	10 例 (40%)			
		BIE+PKD	1 例	1 例 (100%)			
		PKD のみ	4 例	3 例 (75%)			

るc.649dupC変異が合計50例に認められ、最も頻度が高かった。c.412C>G変異は7例に認めたが、この変異はExome Aggregation Consortium (ExAC) のデータベースによると東アジア人の10%程度に認められる。そのため、変異ではなく多型である可能性が示唆されている。c.981C>G変異は4例に認められたが、

他の変異はそれぞれ1例ずつであった。また、c.318delA変異はこれまで報告がない新規の変異であった。

*PRRT2*変異を持つ症例のうちBIEを持つものは94例であった。これらのうち85例でてんかん発症月齢が判明し、その中央値は5か月（範囲2～14か月）であった（Fig. 1）。最終発作月

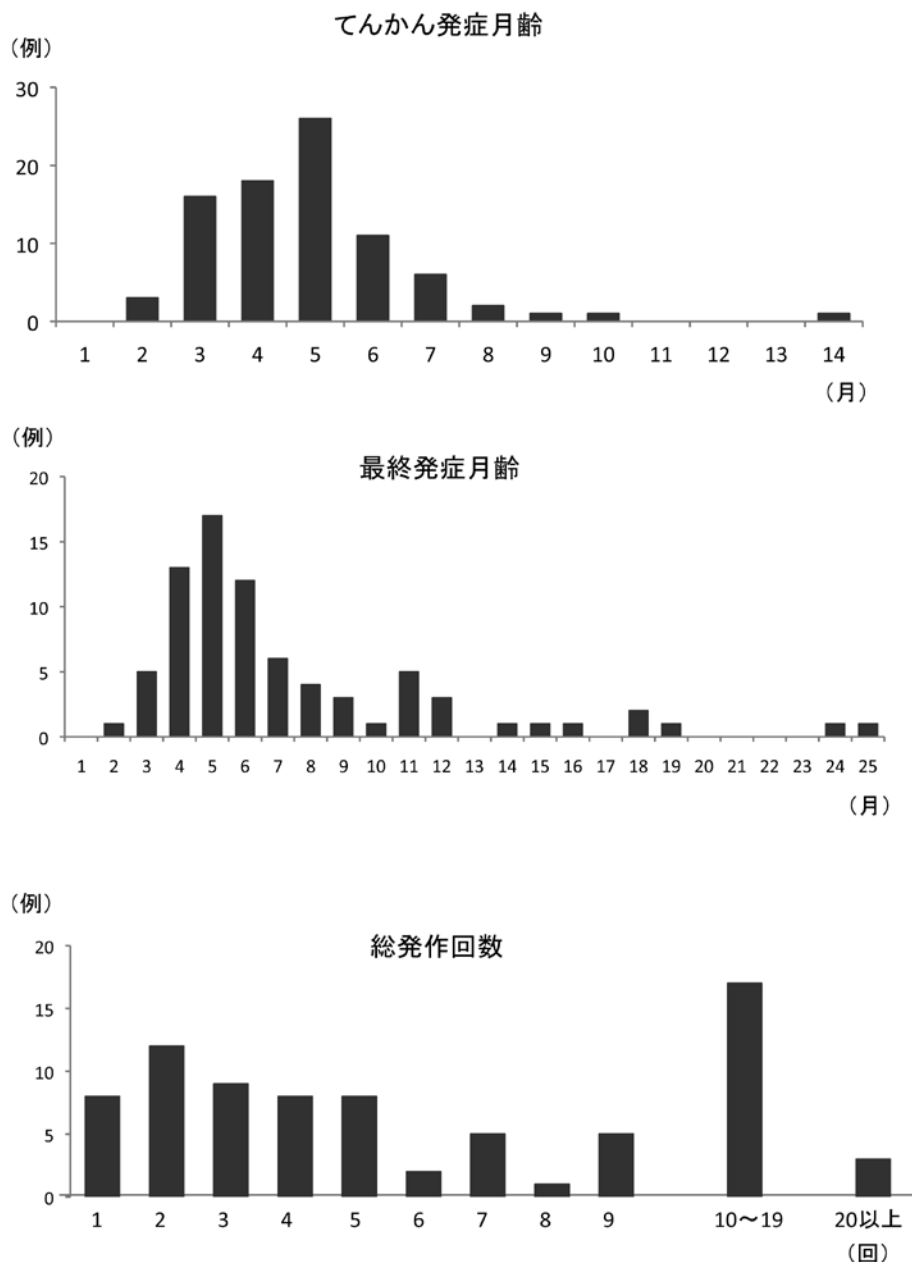


Fig. 1

Tab. 2 発端者におけるPRRT2変異

PRRT2 変異		BIE	BIE+PKD	PKD	ExAC (東アジア)
c.649dupC	(p. Arg 217 Pro fs*8)	24 (5)	21	3 (2)	0.04626
c.[649dupC; 412C>G]	(p.Arg217Profs*8; Pro138Ala)		1	1	0.04626
					0.09792
heterozygous c.412C>G	(p. Pro 138 Ala)	3 (3)			0.09792
homozygous c.412C>G	(p. Pro 138 Ala)			1	0.09792
heterozygous c.981C>G	(p. Ile 327 Met)	1 (1)	1	1 (1)	-
homozygous c.981C>G	(p. Ile 327 Met)		1 (1)		-
c.318delA	(p. Glu 107 Lys fs*8)	1			-
c.522T>G	(p. Ser 174 Arg)	1 (1)			0.00012
c.1012+3_4insT	Splicing	1			-
c.503_504delCT	(p. Pro 168 Arg fs*5)		1		0
c.[650delG; 412C>G]	(p.Arg217Glnfs*12; Pro138Ala)		1		0.01287
					0.09792
c.880-2_-3delCA	Splicing		1		-
変異なし		22	1	1	

実数は全体の症例数を、括弧内は孤発例の症例数を示す。

BIE：良性乳児てんかん、ICCA：infantile convulsion choreoathetosis、PKD：発作性運動誘発性ジスキネシア

ExAC：Exome Aggregation Consortium による変異の頻度 (<http://exac.broadinstitute.org/>) 2016年3月7日にアクセス

齡は78名で判明し、その中央値は6か月（2～25か月）であった（Fig. 1）。総発作回数は78名で判明し、中央値は5回で、10回未満の症例が58例（74%）であった。一方、総発作回数が20回以上の症例も3例（4%）あった（Fig. 1）。発作群発は情報が得られた84例中52例（62%）に、発作重積は84例中2例（2%）に認めた。投与した抗てんかん薬は、CBZ 29例VPA 6例、PB 2例、PHT 1例、ZNS 1例、不明37例であった。

PRRT2変異を持つ症例のうちPKDを持つものは41例であった。PKDの発症年齢は情報が得られた38例では、中央値9歳（範囲2～16歳）であった。

PRRT2変異を認めた計109例では、胃腸炎関連けいれんの合併を0例に、熱性けいれんの合併を12例（11%）に認めた。片頭痛は2例に認め、そのうち片麻痺性片頭痛を1例に認めた。知的障害は3例（3%）に認めた。

Tab. 3に同一個体内に複数のPRRT2変異を認めた症例を示す。3例は複合ヘテロ接合体変異であった。c.[649dupC; 412C>G]を持つ複合ヘテロ接合体変異例はBIEに加え片麻痺性片頭痛を認めた。この症例はBIEで発症し、小学校

6年生から、年に1回の頻度で片頭痛を認めていた。20歳頃から片麻痺性片頭痛が月に1-2回出現するようになった。その症状は、次のようであった。目のかすみやチカチカする感覚で始まり、右または左半身がジーンとしびれる感覚がおこって同側の力が入らなくなる。脱力は15分から30分持続し、その後激しい頭痛と嘔吐が起き、時に意識混濁伴う。CBZ 600mg内服で症状が軽くなり、嘔吐や意識混濁は伴わなくなった。全経過を通じ、PKDを認めていない。他の2例の表現型は、特別なものではなかった。2例は同一アレルに2つの変異を持っていた。2例とも多型の可能性があるc.412C>G変異を持っており、表現型も通常のものであった。

考察

本研究では、日本全国からBIE and/or PKDの症例を収集し、そのPRRT2変異の有無を解析することができた。本研究によって日本人におけるPRRT2変異を持つ症例の表現型を明らかにすることができた。この結果は、遺伝カウンセリングなどの臨床の現場で患児にPRRT2変異が判明した場合に、保護者に症状や予後などを説明する際に有用であると考えられる。

Tab. 3 複数のPRRT2変異を持つ例

複合ヘテロ接合体変異例	BIE	BIE+PKD	PKD
c.[649dupC; 412C>G] (p.Arg217Profs*8; Pro138Ala)	1*		
homozygous c.412C>G (p. Pro 138 Ala)			1
homozygous c.981C>G (p. Ile 327 Met)		1	
同一アレル例	BIE	BIE+PKD	PKD
c.[649dupC; 412C>G] (p.Arg217Profs*8; Pro138Ala)			1
c.[650delG; 412C>G] (p.Arg217Glnfs*12; Pro138Ala)		1	

*：片麻痺性片頭痛を合併

Tab. 4 本研究のPRRT2変異例との臨床的BIEとの比較

	PRRT2 変異例 (n=109)	臨床的 BIE (n=33)
発症月齢（中央値）	5 か月	5 か月
最終発作月齢（中央値）	6 か月	8 か月
総発作回数（中央値）	5	7
発作群発	62 %	79 %
PKD	39 %	9 %
熱性けいれん	11%	15 %
胃腸炎関連けいれん	0 %	9 %
知的障害	3 %	0 %

本研究におけるPRRT2変異を持つ症例のてんかんの表現型は、従来報告された臨床的に定義されたBIEと類似していた。Tab. 4に我々が長期追跡によって明らかにした臨床的BIE^{12,13)}と本研究でPRRT2変異を認めた症例との比較を示す。発症月齢・最終発作月齢・総発作回数・発作群発の割合は、2群間で極めて類似していた。PKDの割合は本研究の症例で高率であったが、遺伝子解析を行った家系にICCAが多かったことが関連していると推測する。熱性けいれんの割合は、本研究で11%であった。日本の一般人口における熱性けいれんの頻度は5%程度と推定されており、PRRT2変異を持つ症例は熱性けいれんが一般人口より高率である可能性があると思われた。一方、胃腸炎関連けいれんは、PRRT2変異を持つ症例では皆無であり、従来の臨床的BIEとは異なっていた。BIEと胃腸炎関連けいれんは発症月齢が近く、

発作群発が高率で、CBZが有効である点で共通した特徴を持っている。しかし、現在まで胃腸炎関連けいれんでPRRT2変異を認めた報告はなく^{8,14)}、胃腸炎関連けいれんとBIEとは遺伝学的には異なる疾患である可能性が大きい。

PRRT2変異を持つ症例の表現型については現在までに多くの報告がある。Ebrahimi-Fakhariらによるレビューでは、現在まで1444例で解析が行われ約70の異なる変異が報告されていると述べている¹⁵⁾。Ebrahimi-Fakhariらレビューの記述と本研究の結果とは概ね類似していた。c.649dupC変異の頻度は、本研究では78%、レビューでは81%であった。また、BIEの発症月齢は、本研究では平均4.9か月、レビューでは6.0か月であった。これらの結果は、PRRT2変異の表現型には人種による相違がないことを示唆すると思われる。

本研究では、c.981C>G変異がcommon

mutationであるc.649dupC, 多型の可能性があるc.412C>G変異に次いで高頻度であった。c.981C>G変異は、従来の報告では稀な変異であり、日本および中国からの報告に限られている^{16,17)}。この結果は、*PRRT2*変異のパターンには人種による相違がありc.981C>G変異は東アジアに特有のものである可能性を示唆する。c.981C>G変異は*PRRT2*蛋白の膜貫通領域に存在するミスセンス変異である。Combined Annotation Dependent Depletionツール¹⁸⁾による予測でスコアが24.30 (>15で病的変異の可能性あり)であり¹⁵⁾、何らかの機能的な影響を持つ可能性が高い。

現在まで、*PRRT2*変異については明確な genotype-phenotype correlationはないとされている。一方、ホモ接合体変異例や複合ヘテロ接合体変異例では、BIE and/or PKD以外の神経症状を持ち、より重症の表現型を呈する^{16,19,20)}。すなわち、これらの両方のアレルに変異を持つ症例では、知的障害・多動・欠神発作・片頭痛・発作性非運動誘発性ジスキネジア・周期性失調症などを伴うことが報告されている。これらの多くはc.649dupCを両アレルに持つ症例であり、これらの症例では*PRRT2*蛋白が完全に欠損することが予想される。したがって、重篤な表現型を持つことは当然考えられる。本研究では3例の両アレルに変異を持つ症例を認めた。このうち1例はc.[649dupC; 412C>G]をもち片麻痺性片頭痛を呈したが、他の2例については通常の表現型を呈した。両アレルに変異を持つ例の表現型を明らかにするには今後の症例の蓄積が必要である。

片頭痛は*PRRT2*変異の表現型として注目されている。しかし、現在まで*PRRT2*変異が片頭痛の原因になるか否かについては結論が出ていない。片麻痺性片頭痛と*PRRT2*変異との関連については多くの報告がなされている^{21,22)}。これらの症例のうち約半数は、BIEまたはPKDを伴っている。片頭痛の発作頻度は週に数回から2週に1回程度である。現在まで片麻痺性片頭痛における*PRRT2*変異はすべてc.649/650塩基に存在している。これらの臨床的特徴は我々の片麻痺性片頭痛例と共通していた。また、自験

例ではCBZがある程度有効であった。同様にCBZが有効であった症例報告もあり²³⁾、*PRRT2*変異を伴う片麻痺性片頭痛には、BIEやPKDと同様にCBZが有効である可能性が示唆される。

本研究の長所は、日本全国から多数の症例を集積したことである。そのため、本研究の結果は遺伝カウンセリングの場などで疾患の症状・時間経過・予後などを説明する際に、重要な基礎資料となる。特に*PRRT2*変異によるてんかんでは重篤な表現型が原則として認められないことは、患者および保護者の不安を軽減する上で極めて有力である。一方、*PRRT2*変異によるてんかんやPKDは常染色体優性遺伝を呈するため、その可能性について周知することができることも重要である。

本研究の短所は、次のようなことがあげられる。まず、症例によっては追跡期間が短いことである。特にPKDは学童期以降に発症することが稀でなく、現在はBIEのみとされている症例の中に将来的にPKDが出現するものが含まれている可能性がある。表現型の情報は後方視的に収集したため、十分な情報を得ることができなかった症例がある。特に成人に達した症例では乳幼児期の正確な情報を得ることが困難であった。また、知的障害や発達障害については詳細な検討を行うことができず、軽度の障害は見過ごされている可能性が否定できない。

結論

日本人のBIE and/or PKDでは、発端者の73%に*PRRT2*変異を認めた。*PRRT2*変異例のてんかんの表現型は、臨床的に診断したBIEの表現型とほぼ合致しており、非典型的な表現型は少数に限られた。*PRRT2*変異では、c.649dupC, c.412C>Gに次いでc.981C>Gが多く、人種差を反映している可能性がある。両アレルに*PRRT2*変異をもつ症例が3例あり、1例は片麻痺性片頭痛を合併した。本研究の結果は、遺伝カウンセリングの際などに*PRRT2*変異によるてんかんおよびPKDの表現型や予後を説明する際に、有用な情報になると思われる。

謝辞

本研究に多大なご協力を頂きました以下の先生方に深く感謝いたします(敬称略)。山本俊至・下島圭子・島田姿野(東京女子医科大学統合医科学研究所), 廣瀬伸一・石井敦士(福岡大学), 大守伊織(岡山大学), 高橋悟(旭川医科大学), 栗屋智就(京都大学), 倉橋宏和(愛知医科大学), 久保田哲夫(安城更生病院), 榊原崇文(奈良県立医科大学), 石原尚子(名古屋大学, 現 藤田保健衛生大学), 服部文子(名古屋市立大学), 鳥巢浩幸(九州大学, 現福岡歯科大学), 遠山潤(西新潟中央病院), 井上健(大阪市立総合医療センター), 南風原明子(土浦協同病院), 西田拓司(静岡てんかん・神経医療センター), 湯原幸弘(沼田病院), 宮一志(富山大学), 田中竜太(筑波大学)

文献

- 1) Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, Takaesu E, Aso K, Furune S, et al. Benign complex partial epilepsies in infancy. *Pediatr Neurol* 1987 ; **3** : 208-211.
- 2) Watanabe K, Negoro T, Aso K. Benign partial epilepsy with secondarily generalized seizures in infancy. *Epilepsia* 1993 ; **34** : 635-638.
- 3) Watanabe K, Okumura A. Benign partial epilepsies in infancy. *Brain Dev* 2000 ; **22** : 296-300.
- 4) Szepietowski P, Rochette J, Berquin P, Piuassan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997 ; **61** : 889-898.
- 5) Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011 ; **43** : 1252-1255.
- 6) Heron SE, Grinton BE, Kivity S, Afawi Z, Zuberi SM, Hughes JN, et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2012 ; **90** : 152-160.
- 7) Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, et al. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 2012 ; **57** : 338-341.
- 8) Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, et al. Genetic analysis of PRRT2 for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2013 ; **35** : 524-530.
- 9) Okumura A, Shimojima K, Kubota T, Abe S, Yamashita S, Imai K, et al. PRRT2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain Dev* 2013 ; **35** : 641-646.
- 10) Schubert J, Paravidino R, Becker F, Berger A, Bebek N, Bianchi A, et al. PRRT2 mutations are the major cause of benign familial infantile seizures. *Hum Mutat* 2012 ; **33** : 1439-1443.
- 11) van Vliet R, Breedveld G, de Rijk-van Andel J, Brilstra E, Verbeek N, Verschuuren-Bemelmans C, et al. PRRT2 phenotypes and penetrance of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions. *Neurology* 2012 ; **79** : 777-784.
- 12) Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, et al. Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 181-185.
- 13) Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Hayakawa F, Kato T, Natsume J. The clinical characterizations of benign partial epilepsy in infancy. *Neuropediatrics* 2006 ; **37** : 359-363.
- 14) Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, Kivity S, Afawi Z, Iona X, Goldberg-Stern H, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012 ; **79** : 2104-2108.
- 15) Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain*

- 2015 ; **138** : 3476-3495.
- 16) Chen YP, Song W, Yang J, Zheng ZZ, Huang R, Chen K, et al. PRRT2 mutation screening in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia from Southwest China. *Eur J Neurol* 2014 ; **21** : 174-176.
 - 17) Guo XN, Lu Q, Zhou XQ, Liu Q, Zhang X, Cui LY. Re-evaluation of PRRT2 mutations in paroxysmal disorders. *J Neurol* 2014 ; **261** : 951-953.
 - 18) Kircher M, Witten DM, Jain P, O'Roak BJ, Cooper GM, Shendure J. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet* 2014 ; **46** : 310-315.
 - 19) Delcourt M, Riant F, Mancini J, Milh M, Navarro V, Roze E, et al. Severe phenotypic spectrum of biallelic mutations in PRRT2 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; **86** : 782-785.
 - 20) Labate A, Tarantino P, Viri M, Mumoli L, Gagliardi M, Romeo A, et al. Homozygous c.649dupC mutation in PRRT2 worsens the BFIS/PKD phenotype with mental retardation, episodic ataxia, and absences. *Epilepsia* 2012 ; **53** e196-e199.
 - 21) Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G, Massacrier A, Salmi M, Bataillard M, et al. PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology* 2012 ; **79** : 2097-2103.
 - 22) Gardiner AR, Bhatia KP, Stamelou M, Dale RC, Kurian MA, Schneider SA, et al. PRRT2 gene mutations: from paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine. *Neurology* 2012 ; **79** : 2115-2121.
 - 23) Dale RC, Gardiner A, Branson JA, Houlden H. Benefit of carbamazepine in a patient with hemiplegic migraine associated with PRRT2 mutation. *Dev Med Child Neurol* 2014 ; **56** : 910.

Summary

Phenotypes of Japanese Children with *PRRT2* Mutation

Akihisa Okumura

This study examined the phenotypes of epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia related to *PRRT2* mutations among Japanese children with benign epilepsy of infantile onset and/or paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Sanger sequencing was performed to analyze *PRRT2* mutations. Information on clinical manifestations was obtained using a structured research form. We analyzed 105 familial patients from 53 pedigrees and 25 patients without a family history. Among the 88 probands, *PRRT2* mutations were identified in 31 of 53 patients with benign infantile epilepsy alone, 27 of 28 with both benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia, and 6 of 7 with paroxysmal kinesigenic dyskinesia alone. In patients with benign infantile epilepsy associated with *PRRT2* mutations, the median age of onset was 5 months, the median age at the last seizure was 6 months, and the median number of seizures was five. These data were compatible with reports on the phenotypes of benign infantile epilepsy. Biallelic mutations were identified in three patients, including one with hemiplegic migraine and benign infantile epilepsy. These results will be useful for genetic counselling regarding *PRRT2* mutations.