

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

大田原症候群を主とする年齢依存性てんかん性脳症の遺伝要因と表現型の解明

Unraveling the genotypes and phenotypes of age-dependent epileptic encephalopathies, specifically Ohtahara syndrome

加 藤 光 広

要旨：ILAEの発達性てんかん性脳症は、大田原症候群、West症候群、Lennox-Gastaut症候群など年齢依存性を最大の特徴とする。当初遺伝素因はほとんど考慮されていなかったが、介在ニューロンの発生に関与する*ARX*のポリアラニン配列の伸長数と発症年齢、重症度の関連性を明らかにし、大田原症候群とWest症候群に共通する分子病態と年齢依存性発症機序の一部が明らかになった。*ARX*変異の報告を端緒に*STXBPL*、*KCNQ2*、*PIGA*など多数の発達性てんかん性脳症の原因遺伝子を同定し、遺伝型と表現型との関連性を明らかにした。発達性てんかん性脳症の分子遺伝学的研究は成熟期を迎えており、遺伝子診断の社会実装と分子標的治療に向けた研究が必要である。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2021；32：27-34

Key Words：大田原症候群、West症候群、発達性てんかん性脳症、遺伝素因、分子病態

序論

大田原症候群は、1976年に故大田原俊輔博士らによって日本小児神経学会（現日本小児神経学会）機関誌の「脳と発達」に「特異な年齢依存性てんかん性脳症The Early-Infantile Epileptic Encephalopathy with Suppression-Burst」として初めて報告された¹⁾。1989年の国際抗てんかん連盟による分類では、「サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症」としてほぼ原著論文の題名どおりの病名が採用され²⁾、2001年以降は「大田原症候群Ohtahara syndrome」として公認されている³⁾。「年齢依存性てんかん性脳症」は、故大田原俊輔博士が、大田原症候群に加え、West症候群、Lennox-Gastaut症候群を包括する概念として提唱し、その後のearly-onset epileptic encephalopathy「早期発症てんかん性脳症」や、2017年に国際抗てん

かん連盟により新しく呼称されたdevelopmental and epileptic encephalopathy「発達性てんかん性脳症」に通じる概念である^{1, 4)}。1970年代後半に報告された当初、家族性発症はほとんどなく、症候性もしくは潜因性に分類され、特発性、すなわち遺伝素因は考えられていなかった²⁾。特に大田原症候群の原因については、片側巨脳症やAicardi症候群、孔脳症など脳形成障害の併発が多く症候性てんかんに分類され、症例のほとんどは孤発例のため、特定の遺伝子異常が原因になるとは考えられていなかった。本研究は、大田原症候群を主とする年齢依存性てんかん性脳症（発達性てんかん性脳症）の原因遺伝子同定と分子病態の解明、遺伝型毎の臨床症状を明らかにし、誤解のない遺伝相談のための科学的根拠を提供し、将来的には遺伝型に基づく分子標的治療、すなわちPrecision medicineを実現することが目的である。

方法

年齢依存性てんかん性脳症（大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、ウェスト症候群などの特定疾患群と、小児期発症の分類不能てんかん性脳症の非特定疾患群）の患者と家族（主に両親）から、本人もしくは保護者から文書による同意を得て血液3mlもしくは唾液2mlを採取しDNAを抽出した。モザイク変異が考えられる場合は、毛根や爪、生検もしくは病理組織からDNAを抽出した。

疾患と原因遺伝子の関係が明らかな場合は目的の候補遺伝子を調べた。男児についてはARXの翻訳領域の全エクソンと近傍イントロンについてプライマーを設計し、PCR法で増幅後にキャピラリーシークエンサーを用いたサンガー法により塩基配列の解析を行った。疾患と原因遺伝子の関係が明らかな場合や、既に知られている候補遺伝子に変異がみつからない場合は、新規原因遺伝子の探索を行った。手法として、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、高感度融解曲線分析（HRM）法、全ゲノムアレイ解析（CGH）、サンガー法もしくは次世代シークエンサー（NGS）による遺伝子解析（ターゲットキャプチャー法、全エクソーム解析）を用いた。HRM、CGH、NGS解析は横浜市立大学遺伝学講座と共同して行った。同時に、疫学調査票を用いて病歴や症状、診察所見、市販薬剤についての治療効果などの臨床情報を収集し、FileMaker ProTMで作成したデータベースに登録した。必要に応じ、脳波や画像などの検査データを収集した。本研究に関して、山形大学医学部倫理審査委員会および昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会の承認を受けた。

結果と考察

2002年に家族性West症候群においてARXの変異が同定され⁵⁾、同じくわれわれも滑脳症においてARX変異を同定し、ARXが介在ニューロンの発生に欠かせない分子であることを明らかにした⁶⁾。孤発性のWest症候群やジストニアをとまなうWest症候群でもARX変異を同定し、

「介在ニューロン病interneuronopathy」の概念を創生した⁷⁻¹¹⁾。2007年に大田原症候群がARX変異によって起きることを明らかにし、発達性てんかん性脳症における分子病態解明の先鞭をつけた^{12, 13)}。同時に、大田原症候群ではWest症候群とくらべ、同じARX遺伝子でもポリアラニン配列の伸長変異の長さがより長いことをみだし、年齢依存性に発症する分子機構を明らかにした。また、脳形成異常のない家族性大田原症候群の2家系でARXのフレームシフト変異を同定した¹⁴⁾。ARXのフレームシフト変異はnonsense-mediated mRNA decay (NMD)によりナル変異となり、男児では重篤な脳形成異常である「外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症(XLAG)」をきたすが、この2家系のフレームシフト変異はARXの最終エクソンであるexon 5のAristalessドメインを障害していた。最終エクソンの早期終止コドン変異はNMDを逃れることが知られており、転写亢進に作用するAristalessドメインをもたないARXタンパク質は、ポリアラニン伸長変異同様に転写抑制（機能獲得）に作用すると考えられた¹⁵⁾。

ARX変異のない大田原症候群13例中4例でSTXBPIのミスセンス変異を同定した¹⁶⁾。STXBPI (syntaxin-binding protein 1) は、シナプス小胞がシナプス終末の膜と結合する際の制御を行い、シナプス小胞内の神経伝達物質の開口放出に関与する。STXBPIのミスセンス変異による変異タンパク質は機能解析の異常をきたしていた。大田原症候群で見出されたSTXBPI変異は、シナプス小胞の開口放出障害という新しい発症機序が、てんかんの分子病態となり得ることを呈示した¹⁷⁾。その後、STXBPIの変異スクリーニングを行ない、West症候群54例では変異が同定されなかったが、大田原症候群29例中9例でSTXBPI変異を同定し、STXBPIが大田原症候群の主要な原因遺伝子であることを明らかにした¹⁷⁾。我々の報告以降、分類不能の発達性てんかん性脳症やWest症候群、Dravet症候群、早期ミオクロニー脳症、Rett様症候群でもSTXBPI変異が報告され、多彩な病型を示すことが明らかにされている¹⁸⁾。

*KCNQ2*は、電位依存性カリウムチャネル Kv7.2をコードし、1998年に良性家族性新生児けいれん (BFNC) の原因遺伝子として報告された¹⁹⁻²¹⁾。2012年以降は次世代シーケンスが新規原因遺伝子同定の主要な解析手法となり、12例の大田原症候群に対し全エクソーム解析を行い3例で*KCNQ2*のde novoのミスセンス変異を同定した。しかし、*KCNQ2*変異はBFNCの原因遺伝子であり、大田原症候群と表現型が大きく異なるため、疾患原因としての可能性に疑問が残った。その一方、ベルギーのグループは、新生児から乳児期にかけててんかんを発症し知的障害を併発した80例に対し、*KCNQ2*と*KCNQ3*の変異スクリーニングを行い、8例に*KCNQ2*変異を同定した²²⁾。我々が見出していた大田原症候群3例の*KCNQ2*変異も疾患原因であることを確信し、急いで報告した²³⁾。発達性てんかん性脳症における*KCNQ2*変異の同定は、それまで良性家族性新生児けいれんの原因と考えられていたカリウムチャネルをコードする*KCNQ2*をてんかん性脳症の原因遺伝子として見直す契機となった。その後、大田原症候群51例、West症候群104例を含む早期発症てんかん性脳症239例の変異スクリーニングで12例の*KCNQ2*変異を同定した²⁴⁾。いずれもミスセンス変異であり、母がモザイク変異であった1例を除き、de novo変異であった。全例新生児期にてんかん発作、特に強直発作を発症し、10例は生後3日以内の発症であった。11例は脳波で suppression-burst を呈し大田原症候群と診断された。Suppression-burst は一部非同期性であることが特徴的だった。8例で発作は消失したが、3か月で亡くなった1例を除き11例は知的障害を呈し、7例は常時臥床状態であった。発作に対しては新生児、特に大田原症候群に対してあまり用いられることのなかったカルバマゼピンやフェニトインなどNaチャネルブロッカーの有効性が示され、Precision medicineにつながる成果を得た。

*PIGA*は、さまざまなタンパク質を細胞表面につなぎとめるglycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカーを生合成するステップの最初の分子である。*PIGA*の体細胞変異は発作性夜

間血色素尿症をきたし²⁵⁾、生殖細胞変異が先天奇形と新生児けいれんの1家系で報告されていた²⁶⁾。本研究では172例の早期発症てんかん性脳症 (早期ミオクロニー脳症2例、大田原症候群50例、West症候群50例、移動性焦点発作を伴う乳児てんかん7例、1歳未満で発症した分類不能の発達性てんかん性脳症63例) に対し全エクソーム解析を行い、4家系5例に*PIGA*変異を同定した²⁷⁾。全例男性で母が保因者であった。臨床診断はSchinzel-Giedion症候群 (てんかん症候群は大田原症候群から早期ミオクロニー脳症に変遷) 1例、髄鞘低形成を伴うWest症候群 (10歳時の脳波は suppression-burst に類似) 1例、West症候群 (脳波は生後3か月時ヒプスアリスミアから生後5か月時 suppression-burst に変化し、大田原症候群に移行) 1例、分類不能の発達性てんかん性脳症1家系2例であった。分類不能の発達性てんかん性脳症の兄弟例はともに生後7か月発症で発症時の脳波は正常で、その後発作は消失した。最重度もしくは中等度の知的障害を呈したが、運動障害、顔貌異常はなく、頭部MRI所見は正常であった。他の3例はいずれも発作は難治で、顔貌異常、四肢麻痺を呈し、頭部MRIで脳梁非薄化、拡散強調画像の異常高信号が深部白質、脳幹に認められ、脳波のサプレッション・バーストは非同期性で、2例はアルカリフォスファターゼの上昇を認め、先天性GPIアンカー欠損症に特徴的な所見を明らかにした²⁷⁾。

結語

大田原症候群を主とする年齢依存性てんかん性脳症 (現在の発達性てんかん性脳症) の原因遺伝子として*ARX*, *STXBPI*, *KCNQ2*, *PIGA*の他にも、*SPTAN1*, *GNAOI*, *SCN2A*, *SCN8A*, *AP3B2*, *GABRA1*, *PIGG*, *TBCD*, *WDR45*, *SLC12A5*, *CAMK2A*, *CAMK2B*, *ATP6V1A*, *PHACTR1*, *PPP3CA*, *CNPY3*, *CYFIP2*を報告し、年齢依存性てんかん性脳症のさまざまな分子病態と原因遺伝子のちがいによる臨床症状のちがいを明らかにした^{16-18, 23, 24, 27-47)}。発達性てんかん性脳症の分子遺伝学的研究では世界をリードし、発達性てんかん性脳症の原因分類の

再構築に結びついた。今後は発達性てんかん性脳症に対する遺伝子診断の社会実装と、遺伝子変異ごとの的確な治療法開発Precision medicineを進める必要がある。

謝辞

NGS解析を行っていただきました横浜市立大学遺伝学講座 松本直通教授, (現浜松医科大学医化学講座) 才津浩智教授, 中島光子准教授, 検体と資料を送っていただきました主治医の先生方, 研究にご協力いただきました患者様, ご家族の方々に感謝いたします。

文献

- 1) 大田原俊輔, 石田喬士, 岡鎖次, 山麿康子, 井上英雄, 荻田総一郎, et al. 特異な年齢依存性てんかん性脳症 The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burstに関する研究. 脳と発達. 1976 ; **8** : 270-279.
- 2) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989 ; **30** : 389-99.
- 3) Engel J, Jr. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001 ; **42** : 796-803.
- 4) Yamatogi Y, Ohtahara S. Age-dependent epileptic encephalopathy : a longitudinal study. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1981 ; **35** : 321-32.
- 5) Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, Lower KM, Lewis SM, Bruyere H, et al. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. Nat Genet. 2002 ; **30** : 441-5.
- 6) Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M, et al. Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. Nat Genet. 2002 ; **32** : 359-69.
- 7) Kato M, Das S, Petras K, Sawaishi Y, Dobyns WB. Polyalanine expansion of *ARX* associated with cryptogenic West syndrome. Neurology. 2003 ; **61** : 267-76.
- 8) Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet. 2003 ; **12 Spec No 1** : R89-96.
- 9) Kato M, Das S, Petras K, Kitamura K, Morohashi K, Abuelo DN, et al. Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. Hum Mutat. 2004 ; **23** : 147-59.
- 10) Kato M, Dobyns WB. X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy : proposal for a new term, "interneuronopathy". J Child Neurol. 2005 ; **20** : 392-7.
- 11) Guerrini R, Moro F, Kato M, Barkovich AJ, Shiihara T, McShane MA, et al. Expansion of the first PolyA tract of *ARX* causes infantile spasms and status dystonicus. Neurology. 2007 ; **69** : 427-33.
- 12) Kato M, Saitoh S, Kamei A, Shiraishi H, Ueda Y, Akasaka M, et al. A longer polyalanine expansion mutation in the *ARX* gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome) . Am J Hum Genet. 2007 ; **81** : 361-6.
- 13) Kato M, Saitoh S, Kamei A, Shiraishi H, Ueda Y, Akasaka M, et al. Genetic etiology of age-dependent epileptic encephalopathies in infancy : longer polyalanine expansion in *ARX* causes earlier onset and more severe phenotype. In : Takahashi T, Fukuyama Y, editors. Biology of Seizure Susceptibility in Developing Brain. Paris : John Libbey Eurotext ; 2008 : 75-86.
- 14) Kato M, Koyama N, Ohta M, Miura K, Hayasaka K. Frameshift mutations of the *ARX* gene in familial Ohtahara syndrome. Epilepsia. 2010 ; **51** : 1679-84.
- 15) McKenzie O, Ponte I, Mangelsdorf M, Finniss M,

- Colasante G, Shoubridge C, et al. Aristaless-related homeobox gene, the gene responsible for West syndrome and related disorders, is a Groucho/transducin-like enhancer of split dependent transcriptional repressor. *Neuroscience*. 2007 ; **146** : 236-47.
- 16) Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, et al. *De novo* mutations in the gene encoding STXB1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2008 ; **40** : 782-8.
- 17) Saitsu H*, Kato M*, Okada I, Oriei KE, Higuchi T, Hoshino H, et al. *STXB1* mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia*. 2010 ; **51** : 2397-405. (*co-first author)
- 18) Kato M. *STXB1* Encephalopathy. In : Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E, editors. *The Causes of Epilepsy : Common and Uncommon Causes in Adults and Children*. 2nd ed. United Kingdom : Cambridge University Press ; 2019 : 202-205.
- 19) Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, Jentsch TJ. Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy. *Nature*. 1998 ; **396** : 687-90.
- 20) Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*. 1998 ; **18** : 53-5.
- 21) Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*. 1998 ; **279** : 403-6.
- 22) Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LR, et al. *KCNQ2* encephalopathy : emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2012 ; **71** : 15-25.
- 23) Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, et al. Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol*. 2012 ; **72** : 298-300.
- 24) Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by *KCNQ2* mutation. *Epilepsia*. 2013 ; **54** : 1282-7.
- 25) Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIGA gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993 ; **73** : 703-11.
- 26) Johnston JJ, Gropman AL, Sapp JC, Teer JK, Martin JM, Liu CF, et al. The phenotype of a germline mutation in *PIGA* : the gene somatically mutated in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hum Genet*. 2012 ; **90** : 295-300.
- 27) Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, et al. *PIGA* mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology*. 2014 ; **82** : 1587-96.
- 28) Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, et al. Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet*. 2010 ; **86** : 881-91.
- 29) Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama K, Okada I, Yoneda Y, et al. Paternal mosaicism of an *STXB1* mutation in OS. *Clin Genet*. 2011 ; **80** : 484-8.
- 30) Saitsu H*, Kato M*, Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, et al. Association of genomic deletions in the *STXB1* gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet*. 2012 ; **81** : 399-402. (*co-first author)
- 31) Saitsu H, Kato M, Matsumoto N. Haploinsufficiency of STXB1 and Ohtahara syndrome. In : Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th ed. Bethesda (MD) 2012.
- 32) Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M,

- Kato M, Hoshino H, et al. De novo mutations in *GNAOI*, encoding a G alpha o subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2013 ; **93** : 496-505.
- 33) Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, et al. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology.* 2013 ; **81** : 992-8.
- 34) Ohba C, Kato M, Takahashi S, Lerman-Sagie T, Lev D, Terashima H, et al. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo *SCN8A* mutations. *Epilepsia.* 2014 ; **55** : 994-1000.
- 35) Koder H, Ohba C, Kato M, Maeda T, Araki K, Tajima D, et al. De novo *GABRA1* mutations in Ohtahara and West syndromes. *Epilepsia.* 2016 ; **57** : 566-73.
- 36) Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, et al. Biallelic *TBCD* Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2016 ; **99** : 950-961.
- 37) Makrythanasis P*, Kato M*, Zaki MS*, Saitsu H, Nakamura K, Santoni FA, et al. Pathogenic Variants in *PIGG* Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia. *Am J Hum Genet.* 2016 ; **98** : 615-26. (*co-first author)
- 38) Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Koder H, Kumada S, Sugai K, et al. De novo mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet.* 2013 ; **45** : 445-9, 449e1.
- 39) Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, Yoshitomi S, Shimono M, Aoki Y, et al. *WDR45* mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet.* 2016 ; **61** : 653-61.
- 40) Syrbe S, Harms FL, Parrini E, Montomoli M, Mutze U, Helbig KL, et al. Delineating *SPTANI* associated phenotypes : from isolated epilepsy to encephalopathy with progressive brain atrophy. *Brain.* 2017 ; **140** : 2322-2336.
- 41) Nakashima M, Kato M, Aoto K, Shiina M, Belal H, Mukaida S, et al. *De novo* hotspot variants in *CYFIP2* cause early-onset epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2018 ; **83** : 794-806.
- 42) Mutoh H*, Kato M*, Akita T*, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, et al. Biallelic variants in *CNPY3*, encoding an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2018 ; **102** : 321-9. (*co-first author)
- 43) Hamada N, Ogaya S, Nakashima M, Nishijo T, Sugawara Y, Iwamoto I, et al. *De novo PHACTR1* mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. *Brain.* 2018 ; **141** : 3098-3114.
- 44) Fassio A, Esposito A, Kato M, Saitsu H, Mei D, Marini C, et al. De novo mutations of the *ATP6V1A* gene cause developmental encephalopathy with epilepsy. *Brain.* 2018 ; **141** : 1703-1718.
- 45) Akita T*, Aoto K*, Kato M, Shiina M*, Mutoh H, Nakashima M, et al. *De novo* variants in *CAMK2A* and *CAMK2B* cause neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 ; **5** : 280-296. (*co-first author)
- 46) Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhilevitch N, et al. Loss-of-function and gain-of-function mutations in *PPP3CA* cause two distinct disorders. *Hum Mol Genet.* 2018 ; **27** : 1421-1433.
- 47) Takata A, Nakashima M, Saitsu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, et al. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. *Nat Commun.* 2019 ; **10** : 2506.

Summary

Unraveling the genotypes and phenotypes of age-dependent epileptic encephalopathies, specifically Ohtahara syndrome

Mitsuhiro Kato

The most characteristic feature of developmental and epileptic encephalopathies (DEE) as defined by International League against Epilepsy, such as Ohtahara syndrome, West syndrome, and Lennox-Gastaut syndrome, is age-dependency. Genetic etiologies for DEE were not well understood in the 20th century; we identified polyalanine expansion mutations of *ARX*, which controls the development of GABAergic interneurons, in patients with West syndrome and Ohtahara syndrome. We also found a correlation between the length of the polyalanine tract and the age of onset or severity of disorders. These findings suggest that there is a common molecular mechanism for Ohtahara syndrome and West syndrome, which is correlated to the age-dependency of these disorders as well. Our studies on *ARX* and DEE triggered identification of many other genes responsible for DEE, such as *STXBPI*, *KCNQ2*, and *PIGA*, and revealed the correlation between genotypes and phenotypes. Novel DEE gene identification is advancing to a mature stage. Social implementation is required to establish a gene diagnosis framework, and more advanced studies are needed for precision medicine.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2021 ; 32 : 27-34

