

201128093B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

レット症候群の診断と予防・治療法確立のための  
臨床および生物科学の集学的研究  
(H22-難治-一般-133)

平成22年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成24年(2012年)3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

レット症候群の診断と予防・治療法確立のための

臨床および生物科学の集学的研究

(H 2 2 - 難治 - 一般 - 1 3 3)

平成 2 2 年度～ 2 3 年度 総合研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成 2 4 ( 2 0 1 2 ) 年 3 月

## 目 次

I. 総合研究報告	-----	4
レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究		
伊藤 雅之	-----	5
(資料1) レット症候群全国調査 一次調査用紙		
(資料2) レット症候群患者の全国分布 (一次調査の結果から)		
(資料3) レット症候群全国調査 二次調査用紙		
(資料4) レット症候群全国調査 二次調査結果		
表1 レット症候群における年齢依存性の症状出現		
図1. 年齢に伴う血漿中グレリン濃度の変化		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	23
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	29

# I. 総合研究報告

レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究

研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第2部 室長

研究要旨

本研究では、レット症候群の病態を解明し、診断法と予防・治療法を確立するために、①レット症候群の臨床実態調査と生体試料の収集・管理、②エピゲノム機構の解明、③臨床的臨界期の解明の3つのテーマに取り組んだ。全国疫学一次調査の結果、推計患者数は1011人（95%信頼区間：778から1244人）が得られ、患者分布の地域差があることが分かった。二次調査を通じて、本邦の実態と国際診断基準を検討し、診断手引きの作成中である。

基礎研究の進展は、複雑な病態解明のみならず科学的基盤に基づく治療法の開発に役立つ。新規に作製した*Mecp2*の発現制御マウスと*Cdk15*欠損マウスの解析は、詳細な治療実験が可能となり、今後の展開が期待できる。

分担研究者

松石豊次郎・久留米大学医学部小児科学 教授  
栗政 明弘・鳥取大学大学院医学系研究科 准教授  
堀家 慎一・金沢大学フロンティアサイエンス機構  
特任助教  
田中 輝幸・東京大学大学院医学研究科発達医科学  
准教授  
白川 哲夫・日本大学歯学部小児歯科学講座 教授

研究協力者

立森 久照・国立精神・神経医療研究センター精神  
保健研究所精神保健計画研究部 室長  
青天目 信・国立精神・神経医療研究センター病院  
医師  
井手 秀平・東京都立東部療育センター 医師  
工藤 伸一・北海道立衛生研究所微生物部 部長  
高橋 知之・久留米大学高次脳疾患研究所 准教授  
西 芳寛・久留米大学医学部生理学講座 講師  
高森 一乗・日本大学歯学部小児歯科学講座 講師  
野村 芳子・瀬川小児神経学クリニック 副院長  
瀬川 昌也・瀬川小児神経学クリニック 院長  
八森 啓・瀬川小児神経学クリニック 医師  
木村 一恵・瀬川小児神経学クリニック 医師  
長尾 ゆり・瀬川小児神経学クリニック 医師  
林 雅晴・瀬川小児神経学クリニック 医師  
平塚 正治・鳥取大学医学部生命科学科分子細胞生  
物学講座細胞工学分野 助教  
堀家 牧子・金沢大学学際科学実験センター 博士  
研究員  
宮野 勝・金沢大学フロンティアサイエンス機構  
博士研究員

A. 研究目的

レット症候群（RTT）は乳児期からの姿勢・協調運動異常、常同運動、ジストニアなどの運動症状、知的発達障害、自閉性行動を特徴とし、心電図異常や側彎症など多臓器にわたる疾患である。これまでに疫学調査はなく、臨床実態は不明な点が多かった。RTTの原因遺伝子として、メチル化CpG結合タンパク2（*MECP2*:Xq22）、cyclin-dependent kinase-like 5（*CDKL5*:Xp22）、forkhead box G1（*FOXG1*:14q13）が知られている。これまで、主に*MECP2*の基礎研究が進められてきたが、X染色体不活化、*MECP2*変異部位による表現型の違いなど複雑な分子機構と診断の困難さ、検体収集システムの未整備により臨床研究が進んでいない。

本研究では、RTTの臨床実態調査とそれに基づいた診断手引きを作成し、生体試料の収集と研究基盤の構築、独自開発したモデルマウスの分子生物学的研究を進める。

これまで、RTTは診断と治療・療育は医師の経験による差があり、診断困難例が多かった。そこで、(1) 全国疫学調査を行い、実態把握による診断手引きを作成する（伊藤、松石、野村）。また、診断、治療のための生物マーカーの探求を行なう（伊藤、松石、井手）。(2) *Mecp2*発現制御マウスを作製し、発症と治療の臨界期を特定し、解析している（伊藤、栗政、井手）。*Mecp2*欠損マウスを用いた生理学的異常（呼吸、睡眠）の解明を行った（白川）。また、*Cdk15*の分子病態およびその欠損マウスの解析を行った（田中）。(3) *MECP2*が関与するエピゲノム機構の研究（堀家）を行い、RTTの複雑な分子病態を解明するのみならず科学的な治療法の開発を視野に研究を進める。

## B. 研究方法

(1) 全国臨床実態調査と診断基準作成 (野村、伊藤、松石、立森) : 疫学班 (「特定疾患の疫学に関する研究」班 (研究代表者: 永井正規 (埼玉医科大学公衆衛生学)) との共同研究により、全国の医療・療育機関へ RTT 患者のアンケート調査を行った。全国の小児科を有する全病院に大学医学部付属病院とレット症候群の患者が集中すると考える施設を加えた母集団 (2,918 施設) から層化無作為抽出された 1,020 施設を対象に郵送による質問紙調査を行い、2008 年 11 月より 2009 年 10 月の 1 年間に診療した RTT 患者および RTT 疑い例の有無と患者数を尋ねた (一次調査) (一次調査用紙 (資料 1)、一次調査結果 (資料 2))。さらに、個々の患者の実態把握のための二次調査を行い (二次調査用紙 (資料 3))、解析した (二次調査結果 (資料 4))。

また、オーストラリアとの共同研究を行ない、臨床像や診断について、国際的な比較検討を行っている。

平成 23 年度は公開シンポジウムを開催し、患者家族・医療関係者・研究者間の交流をはかり、一部報道機関に取り上げられた。

(2) RTT の生物マーカーの検索 (松石、高橋、西) : 研究参加の同意を得られた患者検体を用いて、脳と消化管に分布するペプチドホルモンであるグレリン (GRL) を RIA 法により、症状との関連性を調べた。また、*Mecp2* 欠損マウスでの組織 GRL 量を調べた。

(3) *Mecp2* 欠損マウス iPS 細胞の作製 (松石、高橋、西) : *Mecp2* 欠損マウスの新生仔尾部より線維芽細胞を初代培養し、山中 4 因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-myc) をレトロウイルスベクターにて導入後、5-10 日間培養し、iPS 細胞コロニーの形成を認めた。iPS 細胞クローンに対して、RT-PCR による 12 種類の未分化マーカーの発現、アルカリフォスファターゼ染色、SSEA1、TRA1-60、OCT3/4 による免疫組織染色を行なった。

(4) 患者由来変異 *MECP2* によるヘテロクロマチン機構の解析 (伊藤、井手) : *MECP2* の DNA 結合領域 (MBD) の患者由来変異 7 種類について GFP との融合タンパク発現ベクターを作成し、マウス線維芽細胞に導入する。これら変異タンパクを発現した細胞でのヘテロクロマチンの違いとメチル化パターンの違い、構造の違いを観察し、ヘテロクロマチン構造の相違と症状の重症度との関連性を検討した。

(5) 染色体 15q11-q13 領域の核内配置に関する研究

(堀家) : 神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞において 15q11-q13 領域の核内配置の制御を DNA-FISH 法で解析した。15q11-q13 領域上の 9 つの BAC (Bacterial Artificial Chromosome) を蛍光ラベルした FISH プローブを作製し、解析に用いた。母方と父方 15 番染色体の相互作用がどのように制御されているかを MeCP2 や CTCF、RAD21 (コヒーシン) ノックダウン SH-SY5Y 細胞を作製し、15q11-q13 の核内配置を調べた。

(6) *Mecp2* 発現制御遺伝子改変マウスの作製 (伊藤、栗政) : 染色体 ROSA26 領域に *Mecp2* の cDNA+EGFP を組み入れ、組み換えによりマウス ES 細胞に導入した。サザンブロット等により確認し、これをマウス胚に入れ、キメラマウスを作製した。高い導入率が期待できるキメラマウスから、戻し交配を行った。その後、内因性 *Mecp2* を欠損させることにより、目的とするマウスを完成させる。

(7) CDKL5 相互作用蛋白の同定と *Cdk15* 欠損マウスの作製と解析 (田中) : Two-Hybrid 法により CDKL5 に対する相互作用スクリーニングを行った。

マウス ES 細胞相同組み換えにより、*Cdk15* 遺伝子の exon を loxP で挟んだ *Cdk15* flox マウスを作製し、CAG-Cre マウスとの交配により *Cdk15* 欠損マウスを作製した。*Cdk15* 欠損マウスの組織学的、電気生理学的、および行動学的解析を行った。

(8) *Mecp2* 欠損マウスの呼吸運動の測定と薬物による無呼吸の改善 (白川) : 全身型プレチスモグラフを用いて、呼吸波形を 24 時間連続で測定・記録した。またセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるミルナシプランを生後 3 週から経口的に摂取させ、7 週齢で呼吸測定を行った。組織学的解析のため、灌流固定後、抗 VMAT2 抗体による免疫組織化学的解析を行った。自律神経調節に関与する dorsal motor nucleus of the vagus (DMV)、nucleus of the solitary tract (NST)、ventral respiratory group (VRG) で評価した。

(倫理面への配慮)

本研究を行うにあたって、関係省庁の指針を遵守し、必要な手続きを行った。疫学調査および臨床研究においては、当該研究機関の倫理問題検討委員会の承認を得て行った。また、遺伝子改変および動物実験にあたって、国立精神・神経医療研究センターおよび久留米大学、金沢大学、鳥取大学、東京大学、日本大学に設置されている組換え DNA 安全実験委員会および動物実験に関する倫理委員会等の承認を得て行った。

## C. 研究結果

(1) 臨床実態調査 : 一次調査対象 1,020 施設からの

有効回答は677施設(66.4%)で、RTTの報告患者数は計569名であった。この数値から求められる全国のRTTの推計患者数は1011人(95%信頼区間:778から1244人)であった。これは20歳までの女性(1120万人(総務省統計局))の0.009%にあたる。また、患者分布の地域差があることが分かった。現在、個々の患者の実態把握をするために二次調査の解析を行なった。

2010年に発表された国際診断基準と本邦の実態を照合し、実情にあった診断手引きを作成中である(表1参照)。

レット症候群シンポジウムでは、患者家族を中心として約80名の参加者を集め、研究や医療の最前線を報告し、意見交換を行なった。

- (2) RTTの生物マーカーの検索:すでに集積している患者検体から、RTTでは血中GRLが低値であることをみつけた。この結果をさらに、27症例のRTT患者(女兒)で追試し、早朝空腹時の採血でRTTでは血中GRLが低値であることをみつけた(図1)。現在、GRL値と症状、MECP2遺伝子変異との関連性を調べている。また、モノアミンをRIA法で測定し、結果の解析を行なった。さらに、GRL値と症状、MECP2遺伝子変異との関連性を調べている。また、モノアミンをRIA法で測定し、結果の解析を行なった。

*Mecp2*欠損マウスの血漿および脳内グレリン濃度においても、対照に比して有意に低下していた。

- (3) *Mecp2*欠損マウスiPS細胞の作製:未分化マーカー発現iPS細胞を4クローン得た。iPS細胞クローンはLIF存在下フィーダー細胞上で、embryonic bodiesを形成し、多分化能を有した。
- (4) 変異 *MECP2* のヘテロクロマチン機構の解析: *MECP2* のMBD領域に変異を作製し、発現ベクターを構築し、マウス繊維芽細胞に導入した。これら遺伝子変異によるヘテロクロマチン構造の違いを観察し、ヘテロクロマチン構造の相違と症状の重症度との相関を見出した。さらに、ゲノムDNAへの結合能、転写活性化能、転写に与える影響についてDNAチップによる発現解析およびクロマチン免疫沈降解析を行い、複数の候補分子を確認した。
- (5) *MECP2*による染色体15q11-q13領域のAS責任遺伝子座の遺伝子発現制御機構の解明:15q11-q13領域の約10Mbで核内配置をDNA-FISHで解析し、GABA受容体β3サブユニット(*GABRB3*)遺伝子近傍で特異的に相同染色体のペアリングを認めた。これらの母方と父方15番染色体の相互作用は、自閉症モデル細胞株では消失していた。*MeCP2*やCTCFのノックダウン細胞株でも同様に相同染色体のペアリングの異常が認められた。これらの成果は、論文および学会議

において発表した。

- (6) *Mecp2*発現制御遺伝子改変マウスの作製:新規ROSA26法による発現制御*Mecp2*遺伝子改変ES細胞および改変マウスを作製した。改変ES細胞において発現制御のテトラサイクリン投与量について検討中である。また、改変マウスについては戻し交配が終了し、内因性*Mecp2*を欠損させることにより、目的とするマウスを完成させる。

- (7) CDKL5相互作用蛋白の同定と*Cdk15*欠損マウスの作製と解析:CDKL5 N末端側キナーゼ領域で19個、C末端側で2個の相互作用蛋白候補を同定した。

また、ジーンターゲットングにより*cdk15*欠損マウスを得た。*Cdk15*欠損マウスでは、海馬神経細胞樹状突起スパイン密度の異常、海馬スライスの電気生理学的異常、行動解析による不安の亢進、うつ様行動の亢進、情動異常、社会性の変化、学習異常障害などを同定した。

- (8) *Mecp2*欠損マウスの呼吸運動の測定と薬物による無呼吸の改善(白川):*Mecp2*欠損マウスでは、生後7週において野生型に比べ著明な無呼吸回数の増加がみられ、明期で有意に多かった。またミルナシプランの長期経口投与により24時間の無呼吸回数の有意な減少がみられた。また*Mecp2*欠損マウスの寿命は約20%延長した。

VMAT2による免疫組織化学的解析では、DMV, NST, VRGにおけるVMAT2陽性puncta数を測定し比較した。*Mecp2*欠損マウスは、すべての部位でpuncta数の著しい減少がみられた。

#### D. 考察

これまで、我が国におけるレット症候群(RTT)の疫学調査は行われたことがなかった。今回の調査によって初めて、RTTの推計患者数1,011人(95%信頼区間:778から1244人)が明らかになった。この数値は欧米諸国(0.01~0.015%)と比べて比較的低く、その原因について、今後二次調査の詳細な解析で明らかにする必要がある。一方、今回の調査から患者分布の地域差が大きいことが分かった。その一因として、RTTの診断の難しさと医師のRTTの認知度の低さが基盤にあると考えられる。これまでのRTTの診断基準は欧米諸国を中心に作成され、その神経学的徴候の難解な表現や臨床所見の取り方の特殊性などにより、十分普及されていなかった。そこで、一般小児科医にも理解しやすい本邦の実情にあった診断手引きを新たに作成し、啓蒙および普及させる必要がある。早期からの治療・療育への介入に不可欠であり、家庭や学校への支援をしていく上で重要である。

また、本邦のRTTおよび*MECP2*の研究者の研究会

を開催し、最新の研究情報の交換のみならず、共同研究の推進をはかることができた。さらに、公開シンポジウムを開催し、患者家族・医療関係者・研究者の交流をはかり、日本レット症候群協会、さくらんぼ会、NPO レット症候群支援機構との連絡をはかった。この内容の一部は、一部報道機関により取り上げられた。

RTTの生物マーカーの探求とMECP2の分子生物学的研究の成果は、世界をリードするものであり、今後さらに発展することが期待できる。特に、グレリンの発見は世界に先立つものであり、症状の重症度との関連は病態理解と治療法の開発に重要な情報を与えることが出来た。MeCP2のエピジェネティック機構によりiPS細胞とその分化には大きな影響が予測されていたが、今回の成功によりマウスiPS細胞の誘導には必須ではないことが示唆された。

MECP2発現制御機構の解明は、RTTだけでなく15番染色体インプリンティング遺伝子が関与するPrader-Willi症候群やAngelman症候群など広く自閉症の病態解明の可能性もある意義深い研究である。Mecp2欠損マウスによる自律神経系の機能障害の研究成果は、RTTの病態理解に重要な根拠となる。

さらに、RTTの原因遺伝子の1つであるCdk15の研究の進展は、てんかんを合併するRTT患者の病態解明に重要である。

RTTの呼吸運動障害は、時にみられる突然死の原因の可能性があり、その病態解明は重要である。ミルナシプランの長期経口投与による無呼吸の改善と寿命延長の可能性は、新しい治療法の開発へ期待される。

Mecp2発現制御遺伝子改変マウスは、いままでにない遺伝子発現制御機構のモデルマウスである。これにより詳細な治療実験の展開が期待できる。

## E. 結論

本研究において、本邦で初めてレット症候群の全国疫学調査が始まった。一次調査において、RTTの推計患者数1,011人(95%信頼区間:778から1244人)が得られた。また、患者分布の地域差が大きいことが分かった。レット症候群の診断基準の普及と診断の標準化が必要であり、臨床経過などの詳細な解析を行ない、本邦の実情にあった診断手引きを策定する。基礎研究の進展は、複雑な病態解明のみならず、治療法の開発に役立つ。Mecp2欠損マウスの研究成果は、RTTの自律神経系の障害を再現し、病態理解と治療戦略の重要な情報を提供した。さらに、Mecp2欠損マウスのES細胞、iPS細胞の樹立、Cdk15欠損マウスの多角的解析、Mecp2の発現制御マウスの完成は詳細な治

療実験が可能であり、今後の展開が期待できる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Itoh M, Tahimic CG, Ide S, Otsuki A, Sasaoka T, Noguchi S, Oshimura M, Goto YI, Kurimasa A. Methyl CpG-binding Protein Isoform MeCP2\_e2 Is Dispensable for Rett Syndrome Phenotypes but Essential for Embryo Viability and Placenta Development. *J Biol Chem* 2012 Feb 28. [Epub ahead of print]
2. Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kimura S, Nakano T, Fukushima H, Inoue T, Tomiwa K, Itoh M. Progressive Leukoencephalopathy with Intracranial Calcification, Congenital Deafness and Developmental Deterioration. *Am J Med Genet A* 2011; 155:2832-2837.
3. Miyake K, Hirasawa T, Soutome M, Itoh M, Goto Y, Endoh K, Takahashi K, Kudo S, Nakagawa T, Yokoi S, Taira T, Inazawa J, Kubota T. The protocadherins, PCDHB1 and PCDH7, are regulated by MeCP2 in neuronal cells and brain tissues: implication for pathogenesis of Rett syndrome. *BMC Neurosci* 2011;12:81.
4. Wang W, Takashima S, Segawa Y, Itoh M, Shi X, Hwang SK, Nabeshima K, Takeshita M, Hirose S. The Developmental Changes of Na<sub>v</sub>1.1 and Na<sub>v</sub>1.2 Expression in the Human Hippocampus and Temporal Lobe. *Brain Res* 2011;1389:61-70.
5. Honda T, Fujino K, Okuzaki D, Ohtaki N, Matsumoto Y, Horie M, Daito T, Itoh M, Tomonaga K. Upregulation of insulin-like growth factor binding protein 3 in astrocytes of transgenic 4 mice expressing Borna disease virus phosphoprotein. *J Virol* 2011;85:4567-4571.
6. Saito T, Hanai S, Takashima S, Nakagawa E, Okazaki S, Inoue T, Miyata R, Hoshino K, Akashi T, Sasaki M, Goto Y, Hayashi M, Itoh M. Neocortical layer-formation of the human developing brains and lissencephalies: consideration of layer-specific markers expression. *Cereb Cortex* 2011;21:588-596.
7. Itoh M, Takizawa Y, Hanai S, Okazaki S, Miyata R, Shu H, Inoue T, Akashi T, Goto Y, Hayashi M. Partial loss of pancreas endocrine and exocrine cells of human ARX-null mutation: consideration of pancreas differentiation. *Differentiation* 2010; 80:118-122.



8. Hanai S, Saito T, Nakagawa E, Arai A, Otsuki T, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal development of neurons in focal cortical dysplasia: neuronal mis-maturation from an immunohistochemical consideration. *Seizure* 2010;19:274-279.
9. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Matsuishi T. Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties. *Int J Dev Neurosci* 2011;29:899-902.
10. Matsuishi T, Yamashita Y, Takahashi T, Nagamitsu S. Rett syndrome: The state of clinical and basic research, and future perspectives. *Brain Dev* 2011;33:627-631.
11. Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. *Brain Dev* 2011;33:576-579.
12. Ohya T, Yamashita Y, Shibuya I, Hara M, Nagamitsu S, Matsuishi T. Eyelid myoclonia with absences occurring during the clinical course of cryptogenic myoclonic epilepsy of early childhood. *Eur J Pediatr Neurol* 2011 (in press).
13. Nishi Y, Yoh J, Hiejima H, Kojima M. Structures and molecular forms of ghrelin-family peptides. *Peptides* 2011;32:2175-2182.
14. Mifune H, Nishi Y, Tajiri Y, Masuyama T, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M. Increased production of active ghrelin is relevant to hyperphagia in non-obese spontaneously diabetic torii rats. *Metabolism* 2011 (in press).
15. Nishi Y, Mifune H, Kojima M. Ghrelin acylation by the ingested medium-chain fatty acids. *Methods in Enzymol* 2011 (in press).
16. Okabe Y, Kusaga A, Takahashi T, Mitsumasu C, Murai Y, Tanaka E, Higashi H, Matsuishi T, Kosai K. Neural Development of Methyl-CpG-Binding Protein 2 Null Embryonic Stem Cells: A System for Studying Rett Syndrome. *Brain Res* 2010;1360:17-27.
17. Tomimatsu N, Mukherjee B, Deland K, Kurimasa A, Bolderson E, Khanna KK, Burma S. Exo1 plays a major role in DNA end resection in humans and influences double-strand break repair and damage signaling decisions. *DNA Repair* (Amst). 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]
18. Nagasawa H, Little JB, Lin YF, So S, Kurimasa A, Peng Y, Brogan JR, Chen DJ, Bedford JS, Chen BP. Differential role of DNA-PKcs phosphorylations and kinase activity in radiosensitivity and chromosomal instability. *Radiat Res* 2011;175: 83-89.
19. Hisatomi T, Sueoka-Aragane N, Sato A, Tomimasu R, Ide M, Kurimasa A, Okamoto K, Kimura S, Sueoka E. NK314 potentiates anti-tumor activity with adult T-cell leukemia-lymphoma cells by inhibition of dual targets on topoisomerase II-alpha and DNA-dependent protein kinase. *Blood* 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
20. Yasui DH, Scoles HA, Horike S, Meguro-Horike M, Dunaway KW, Schroeder DI, Lasalle JM. 15q11.2-13.3 chromatin analysis reveals epigenetic regulation of CHRNA7 with deficiencies in Rett and autism brain. *Hum Mol Genet* 2011;20:4311-4323.
21. Meguro-Horike M, Yasui DH, Powell W, Schroeder DI, Oshimura M, Lasalle JM, Horike S. Neuron-specific impairment of inter-chromosomal pairing and transcription in a novel model of human 15q-duplication syndrome. *Hum Mol Genet* 2011;20:3798-3810.
22. Hori N, Nagai M, Hirayama M, Hirai T, Matsuda K, Hayashi M, Tanaka T, Ozawa T, Horike S. Aberrant CpG Methylation of the Imprinting Control Region KvDMR1 Detected in Assisted Reproductive Technology-Produced Calves and Pathogenesis of Large Offspring Syndrome. *Animal Reproduction Science* 2010;122:303-312.
23. Abe S, Tanaka H, Notsu T, Horike S, Fujisaki C, Qi DL, Ohhira T, Gilley D, Oshimura M, Kugoh H. Localization of an hTERT repressor region on human chromosome 3p21.3 using chromosome engineering. *Genome Integrity* 2010;1: 6.
24. Kuroki Y, Honda K, Kijima N, Wada T, Arai Y, Matsumoto N, Iwata K, Shirakawa T. In vivo morphometric analysis of inflammatory condylar changes in rat temporomandibular joint. *Oral Dis* 2011;17:499-507.
25. Mikami Y, Ishii Y, Watanabe N, Shirakawa T, Suzuki S, Irie S, Isokawa K, Honda MJ. CD271/p75NTR inhibites the differentiation of mesenchymal stem cells into osteogenic, adipogenic, chondrogenic, and myogenic lineages. *Stem Cells Dev* 2011;20:901-913.
26. Kikuri T, Yoshimura Y, Tabata F, Hasegawa T,

- Nishihira J, Shirakawa T. Stage-dependent suppression of the formation of dentin-resorbing multinuclear cells with migration inhibitory factor in vitro. *Exp Ther Med* 2012;3:37-43.
27. Takei H, Fujita S, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M. Insulin facilitates repetitive spike firing in rat insular cortex via phosphoinositide 3-kinase but not mitogen activated protein kinase cascade. *Neuroscience* 2010;170:1199-1208.
28. 和田崇, 滝口旗一, 武内倫子, 黒木洋祐, 関信幸, 高森一乗, 白川哲夫. *Mecp2* 欠損 Rett 症候群モデルマウスにみられる呼吸の異常と病態変化. 障歯誌 2010;31:730-736.
29. 白川哲夫. スペシャルニードの子どもたちへの歯科医療・病診連携. 小児歯誌 2010;48:40.
30. Nomura Y. Rett syndrome. In: Katie Kompoliti, Leonard Verhagen ed. Encyclopedia of Movement Disorders. Elsevier, New York, 2010;3:38-41.
31. 野村芳子. Rett症候群の運動発達. In: 五十嵐隆 総編集、久保田雅也 専門編集. 「小児科臨床ピクシス19」ここまでわかった小児の発達. 中山書店、2010 ; 159-163.
32. 野村芳子. レット症候群. 精神科治療学. 2010;25:264-265.
2. 学会発表
1. Itoh M, Okazaki S, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y. Abnormal distribution of GABAergic interneurons leads to the epileptogenesis: Interneuron pathology associated with ARX mutation. Prague Symposium of Child Neurology and Developmental Epileptology. Prague, Czech Republic, 3-5, November, 2011.
2. 伊藤雅之. レット症候群の研究最前線. 第53回日本小児神経学会 シンポジウム3, 横浜. 5月26日、2011.
3. Itoh M. Synaptic dysfunction of Rett syndrome; delayed synaptic maturation is the first step of cortical dysfunction. The 2nd European Rett syndrome Symposium. Edinburgh, UK, 7-10, October, 2010.
4. Nishi Y, Hara M, Matsuishi T. Plasma concentration of ghrelin in patients with Rett syndrome together with their relationship to clinical manifestations. 第84回日本内分泌学会総会 4月21日-23日、2011.
5. 原 宗嗣, 西 芳寛, 山下裕史朗, 松石豊次郎. *Mecp2* 遺伝子変異をもつレット症候群患者の血漿中グレルン濃度の検討. 第53回 日本小児神経学会総会, 横浜. 5月26日、2011.
6. 松石豊次郎. Rett 症候群に学ぶ一臨床・基礎研究からの22年と今後の展望— 第52回日本小児神経学会 会長講演 2010.5.20 (福岡)
7. 原宗嗣、葉純子, 西芳寛, 山下裕史朗, 児島将康, 松石豊次郎ほか: レット症候群における血漿中グレルン濃度の検討. 第52回日本小児神経学会 2010.5.20 (福岡)
8. Kurimasa A, Hotta E, Tomimatsu N, Iwabuchi K, Chen DJ, Live Cell Imaging and Kinetics of DNA double-strand breaks (DSBs) foci in cycling cells. The 70th annual meeting of Japanese Cancer Association, Nagoya, Oct.3-5, 2011.
9. Kurimasa A, Okuda S, Okada A, Miyano Y, Tomimatsu N, Iwabuchi K, Chen DJ, Live cell imaging and kinetics of DNA double-strand breaks (DSBs) foci in cycling U2OS cells. Keystone Symposia, Genomic Instability and DNA Repair (B4) Jan.30-Feb.4, 2011, Keystone Resort, Keystone, Colorado, USA
10. Horike S., Yasui D.H., Powell W., LaSalle J.M., Meguro-Horike M. A novel model of human 15q-duplication syndrome: Neuron-specific impairment of inter-chromosomal pairing and transcription. Cell Symposia, Autism Spectrum Disorders: From Mechanisms to Therapies, November 9-11, 2011, Arlington, VA, USA.
11. 堀家慎一. Epigenetics of autism spectrum disorders. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会, 2011年10月27日-29日, 東京
12. Horike S, Yasui DH, Powell W, Schroeder DI, Oshimura M, LaSalle JM, Meguro-Horike M. Neuron specific impairment of inter-chromosomal pairing and transcription in a novel model of human 15q-duplication syndrome. The 32nd NAITO CONFERENCE ON Biological basis of mental functions and disorders, October 18-21, 2011, 山梨.
13. Horike S, Yasui DH, Powell W, Schroeder DI, Oshimura M, LaSalle JM, Meguro-Horike M. Neuron specific impairment of inter-chromosomal pairing and transcription in a novel model of human 15q-duplication syndrome. 12th International Congress of Human Genetics and The ASHG 61st Annual Meeting, October 11-15, 2011, Montreal, Canada.
14. Yasui DH, Scoles HA, Horike S, Meguro-Horike

- M, Dunaway KW, Schroeder DI, LaSalle JM. 15q11.2-13.3 chromatin analysis reveals epigenetic regulation of CHRNA7 with deficiencies in Rett and autism brain. 12th International Congress of Human Genetics and The ASHG 61st Annual Meeting, October 11-15, 2011, Montreal, Canada.
15. Ohhira T, Abe S, Tanaka H, Notsu T, Horike S, Qi DL, Fujisaki C, David G, Oshimura M, Kugoh H. Evidence for a hTERT repressor gene on human chromosome 3p21.3 by using chromosome engineering. 12th International Congress of Human Genetics and The ASHG 61st Annual Meeting, October 11-15, 2011, Montreal, Canada.
16. Horike S. Higher order inter-chromosomal association of maternal and paternal alleles of 15q11-q13. ICC on Genomic Imprinting and Beyond, September 21-23, 2011, Barcelona, Spain.
17. Horike S, Yasui DH, Oshimura M, LaSalle JM, Meguro-Horike M. Neuron specific impairment of inter-chromosomal pairing in MeCP2-depleted neuronal cells. June 26-28, 2011, 12th Annual Rett syndrome Symposium, Leesburg, VA, USA.
18. 堀家慎一. ヒト 15q11-q13 領域におけるアレル特異的クロマチン脱凝集の解析. 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム, 2011 年 5 月 25 日 -26 日, 金沢
19. Horike S, Powell W, LaSalle JM, Oshimura M, Meguro-Horike M. Role of PWS IC for paternal allele specific chromatin decondensation at 15q11-q13. 第 5 回日本エピジェネティクス研究会 年会, 2011 年 5 月 19 日~20 日, 熊本
20. Meguro-Horike M, Yasui DH, Powell W, Schroeder DI, Oshimura M, LaSalle JM, Horike S. 15q11-q13 homologous pairing and transcriptions are impaired in a novel neuronal model of 15q duplication syndrome. 第 5 回日本エピジェネティクス研究会 年会, 2011 年 5 月 19 日-20 日, 熊本
21. 堀家慎一, Leung KN, Yasui DH, 押村光雄, LaSalle JM, 目黒-堀家牧子. Homologous pairing of chromosome 15q11-q13 is associated with significant disruption of gene expression in human maternal chromosome 15 microcell transferred neurons. 第 55 回日本人類遺伝学会, 2010. 10. 27 -30 (大宮)
22. Horike S, Leung KN, Yasui DH, Oshimura M, LaSalle JM, Meguro-Horike M. Homologous pairing of chromosome 15q11-q13 is associated with significant disruption of gene expression in human maternal chromosome 15 microcell transferred neurons. The American Society of human Genetics, 60th Annual Meeting, November 3-6, 2010, Washington DC.
23. Horike S. Homologous pairing of chromosome 15q11-q13 is associated with significant disruption of gene expression in human maternal chromosome 15 microcell transferred neurons. Epigenetics Europe, September 14-15, 2010, Dublin, Ireland.
24. Horike S, Yasui DH, Oshimura M, LaSalle JM, Meguro-Horike M. Homologous pairing of chromosome 15q11-q13 is associated with significant disruption of gene expression in human maternal chromosome 15 microcell transferred neurons. Signalling to Chromatin, September 7-10, 2010, Cambridge, UK.
25. Meguro-Horike M, Leung KN, Yasui DH, Oshimura M, LaSalle JM, Horike S. Homologous pairing of chromosome 15q11-q13 is associated with significant disruption of gene expression in human maternal chromosome 15 microcell transferred neurons. Sweden-Japan Joint Colloquium, September 6-7, 2010, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.
26. 目黒-堀家牧子, Leung KN, Yasui DH, 押村光雄, LaSalle JM, 堀家慎一. Homologous pairing of chromosome 15q11-q13 is associated with significant disruption of gene expression in human maternal chromosome 15 microcell transferred neurons. 第 4 回日本エピジェネティクス研究会 2010. 5. 28-29 (米子)
27. Meguro-Horike M, Leung KN, Yasui DH, Oshimura M, LaSalle JM, Horike S. Homologous pairing of chromosome 15q11-q13 is associated with significant disruption of gene expression in human maternal chromosome 15 microcell transferred neurons. 9th Annual International Meeting for Autism Research (IMFAR), May 20-22, 2010, Philadelphia, USA
28. 田中輝幸. 神経発達障害原因遺伝子 CDKL5 変異マウスの網羅的行動解析. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ 2011 年 8 月 23 日、神戸
29. 田中輝幸. 発達障害原因遺伝子 CDKL5 の多元的アプローチによる機能解析 (シンポジウム: 脳形成障害とオミックス). 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会 2011 年 6 月 3 日、京都
30. 野村芳子. Rett 症候群の臨床と病態について (シンポジウム). 第 53 回日本小児神経学会総会 2011

年5月26日、横浜

31. Nomura Y. Motor symptoms, particularly dystonia, in Rett syndrome. IRSF, 2011, 6, 26.
32. Segawa M, Nomura Y. Approach to Neurotransmitter Disorders. 11<sup>th</sup> International Child Neurology Congress-ICNC- 2010, Meet the experts session. May2-7, 2010, Cairo, Egypt.
33. Nomura Y. Rett syndrome and Neurodevelopment. The spring Congress of Korean Child Neurology Society. May 14, 2010. Incheon, Korea.
34. Nomura Y. Yukishuta S, Kimura K, Segawa M. Clinical Characteristics of Rett syndrome with silent mutation of *MECP2*. 11th Annual Rett syndromesymposium. Virginia, USA, June 27-29,

2010.

G. 知的所有権の取得状況.

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他

(特許申請予準備中)

*Mecp2*発現制御マウス (伊藤雅之、栗政明弘)

(資料1) レット症候群全国調査 一次調査用紙

(依頼文)

(一次調査回答用紙)

レット症候群の実態に関する疫学調査へのご協力をお願い

拝啓 晩秋の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。日頃は大変お世話になっております。

さて、この度はレット症候群の実態に関する疫学調査へのご協力をお願いさせていただいております。レット症候群は、主に女兒に発症し、特異な手の常同運動、ジストニア、自閉傾向、重度精神遅滞、奇異呼吸、てんかんなどが年齢依存性に出現する神経発達障害です。有病率は女兒1万～1.5万人に1人と考えられていますが、本邦における患者数を含む実態調査が行われたことがありません。そこで、厚生労働省難治性疾患克服研究事業では「レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究」班と「特定疾患の疫学に関する研究」班が共同で、全国の医療機関、療育機関にご協力をお願いし、実態調査を行わせていただくこととなりました。

ご多忙のところ大変恐縮ですが、返信の裏面の質問事項にご回答いただき、2009年11月20日までにご返信をお願いいたします。ご協力をいただいた場合は、その旨を院内への掲示などにて患者様にお知らせください。掲示用のお知らせ文書は事務局からご提供できます。ご希望の場合は事務局までご連絡いただければ幸いです。

ご回答は疫学解析の後、本邦のレット症候群の実態把握のみならず診断、治療、療育への資料として活用させていただきます。なにとぞ、ご協力をお願い申し上げます。ご不明の点がございましたら下記事務局までお問い合わせください。

敬 具

問い合わせ先：レット症候群の全国疫学調査事務局

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第2部 伊藤雅之 宛

電話：042-341-2712 (内線 5823) ファックス：042-346-1743

レット症候群の全国疫学調査 1次調査用紙

貴診療科における過去1年間(2008年11月1日から2009年10月31日まで)の受診患者についてそれぞれご記入ください。延べの受診件数ではなく、受診患者の実数でお願いいたします。

全国のレット症候群の有病患者数の推計に使用いたします。該当患者のない場合でも「0. なし」に○をつけ、ご返送をお願いします。

1. MECP2の変異の有無の関わらず、臨床的特徴により「レット症候群」と診断されている者

レット症候群	0. なし	1. あり	男 _____例
			女 _____例

2. MECP2の変異の有無の関わらず、臨床的特徴により「レット症候群の疑い」と診断されている者

レット症候群 の疑い	0. なし	1. あり	男 _____例
			女 _____例

・記載医師御氏名 \_\_\_\_\_

・記載年月日

2009年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

後日、各症例については2次調査を行うことを予定しております。改めてご協力をお願いさせていただきますので、その際にはご検討いただければ幸いです。

返信はがきのご住所、貴施設名、貴診療科名などに誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。

2009年11月20日までにご返送をいただければ幸いです。



レット症候群 第二次調査個人票

厚生労働省・厚生労働科学研究費補助金(精神学)研究事業
レット症候群の診断と予防・治療の確立のための臨床および生物科学の集学的研究
特定疾患の臨床に関する研究班

この調査票はレット症候群の実態調査のみに使用し、ここに記された記録は秘守されます。該当する番号を丸でかこむ、または\_\_\_\_\_上か( )内にご記入ください。冒頭に【複】とある項目は複数回答可です。

記載者氏名 \_\_\_\_\_ 記載年月日 平成 年 月 日

貴施設名 \_\_\_\_\_ 電話 \_\_\_\_\_

所在地 (省略可) \_\_\_\_\_ E-MAIL \_\_\_\_\_

担当診療科 1 小児科 2 小児神経科 3 その他 ( )

Table with 2 columns: 調査対象 (患者番号), 性 (1 男, 2 女), 生年月日 (1 明治, 2 大正, 3 昭和, 4 平成, 5 西暦), 居住地 (都・道・府・県・不明), 出生地 (都・道・府・県・不明)

記載日現在の年齢 ( ) 歳 ( ) カ月

推定発症年齢 ( ) 歳 ( ) カ月

貴施設初診時年齢 ( ) 歳 ( ) カ月

診断した医療機関 1 貴院 2 他院 (医療・療育機関名: )

診断 1 レット症候群 2 レット症候群の疑い

【複】 診断の根拠 1 DSM-IV (R) 2 ICD-10 3 Rett syndrome diagnostic criteria (1985) 4 Rett syndrome diagnostic criteria (1988) 5 Rett syndrome diagnostic criteria (2002) 6 その他 ( ) 9 不明

I 初診時に認められた症状

Table with 2 columns: Symptom (e.g., 運動発達遅滞, ココモーションの異常), Response (0 無, 1 有, 9 不明)

II 家族歴

Table with 2 columns: Family History (e.g., 血族結婚, 疾患 (罹患者の患者との続柄)), Response (0 無, 1 有, 9 不明)

\*血族結婚、家族歴は、問診で知り得た範囲内で結構です。可能であれば、三等親までは調べてください。

III 母親の本児妊娠について

1 異常	0 無	1 有 (内容 )	9 不明
------	-----	-----------	------

IV 出生歴

1 異常	0 無	1 有 (内容 )	9 不明
2 出生時の体格	体重 ( g)	身長 ( cm)	頭圍 ( cm)

V 既往歴

1 疾患名 (罹患年齢)	0 無	1 有 ( )	9 不明
2 外傷 (部位と受傷年齢)	0 無	1 有 ( )	9 不明
3 骨折 (部位と年齢)	0 無	1 有 ( )	9 不明
4 手術 (内容と年齢)	0 無	1 有 ( )	9 不明
5 その他 (内容と年齢)	0 無	1 有 ( )	9 不明

VI 現病の特徴的徴候の有無について \* ( ) はその発現年齢を記してください

a 身体所見

1 初診時身長	1 ( ) cm	9 不明	
2 初診時体重	1 ( ) kg	9 不明	
3 初診時頭圍	1 ( ) cm	9 不明	
4 頭圍拡大の減速	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
5 便秘	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
6 足が冷たい	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
7 初潮	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
8 その他 (内容と年齢)	0 無	1 有 (内容 ; 歳 カ月)	

b 運動機能

1 頸定	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
2 寝返り	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
3 座位	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
4 四つ這い移動	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
5 上記1の場合 異常パターン	0 無	1 有 (内容 )	9 不明
6 独歩	0 未	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
7 【複】上記1の場合 異常パターン	1 横揺れ歩行	2 つま先歩行	3 その他 ( ) 9 不明
8 手の合目的運動の消失	0 無	1 有 ( 歳 カ月から )	9 不明
9 【複】常同運動	0 無	1 手にあり ( 歳 カ月から )	2 口にあり ( 歳 カ月から )
		3 足にあり ( 歳 カ月から )	9 不明
10 他の不随意運動	0 無	1 有 (内容: ) (時期: 歳 カ月から)	9 不明
11 【複】筋緊張異常	0 無	1 低下 ( 歳 カ月から )	2 亢進 ( 歳 カ月から )
		3 ジストニア性 ( 歳 カ月から )	9 不明
12 脊柱異常 側弯	0 無	1 有 (内容 ) ( 歳 カ月)	9 不明
13 脊柱異常 後弯	0 無	1 有 (内容 ) ( 歳 カ月)	9 不明
14 運動の退行	0 無	1 有 (内容 ) ( 歳 カ月から )	9 不明
15 その他	0 無	1 有 ( )	

c 精神・情緒の発達及び異常

1 精神遅滞	0 無	1 有 (推定DQ/IQ: 、測定方法: ) (施行時年齢: 歳 カ月)	9 不明
2 有意語	0 無	1 単語 ( 語)	2 二語文 3 その他 9 不明
3 【複】自閉傾向	0 無	1 おとなしい ( 歳 カ月から )	2 手がつかからない ( 歳 カ月から )
		3 視線が合わない ( 歳 カ月から )	4 多動 ( 歳 カ月から )
		5 その他 ( 歳 カ月から )	9 不明
4 【複】情緒異常	0 無	1 奇声 ( 歳 カ月から )	2 興奮 ( 歳 カ月から )
		3 自傷 ( 歳 カ月から )	4 固執 ( 歳 カ月から )
		5 ケラケラ笑う ( 歳 カ月から )	6 泣く ( 歳 カ月から )
		7 鬱状態 ( 歳 カ月から )	8 見つめる ( 歳 カ月から )
			9 不明



5	精神機能の退行	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
6	その他	0 無	1 有 ( )	

d けいれん性疾患、呼吸異常

1	有熱時けいれん	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
2	てんかん	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
3	【複】呼吸異常	0 無	1 過呼吸 ( 歳 カ月から)	2 息づめ ( 歳 カ月から)
		3 呑気 ( 歳 カ月から)	4 他 (内容 ; 歳 カ月から)	
4	その他	0 無	1 有 ( )	

e 睡眠異常

1	睡眠覚醒リズム障害	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
2	日中の睡眠過多	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
3	夜間覚醒	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
4	夜泣き	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
5	夜驚	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
6	その他	0 無	1 有 (内容 ; 歳 カ月)	9 不明

f 歯科・口腔の問題

1	歯ぎしり	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
2	咬合不全	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
3	唾む、飲み込みの異常	0 無	1 有 ( 歳 カ月)	9 不明
4	その他	0 無	1 有 ( )	

VII 検査

1	頭部MRI/CT異常	0 無	1 有 (所見 )	9 不明
2	染色体検査	0 未検査	1 G-band 2 高精度分染法 3 FISH 4 その他 ( )	
3	検査した場合 染色体所見	0 異常なし	1 所見あり (具体的に )	
4	MECP2遺伝子検査	0 未検査	1 有 (検査実施施設名 )	
5	検査した場合 MECP2遺伝子異常	0 無	1 有 (結果 )	9 不明
6	その他	0 無	1 有 (内容 )	9 不明

VIII 治療・療育 (使用薬剤等を記載してください)

1	抗てんかん薬	0 無	1 有 (薬剤名: )	9 不明
2	他の内服薬	0 無	1 有 (薬剤名: )	9 不明
3	胃ろう	0 無	1 有 (造設年齢: 歳 カ月)	9 不明
4	嚥舌手術	0 無	1 有 (手術年齢: 歳 カ月)	9 不明
5	理学療法 (PT)	0 無	1 有 (開始年齢: 歳 カ月から; 現在の頻度: 月に__回程度)	9 不明
6	作業療法 (OT)	0 無	1 有 (開始年齢: 歳 カ月から; 現在の頻度: 月に__回程度)	9 不明
7	言語療法 (ST)	0 無	1 有 (開始年齢: 歳 カ月から; 現在の頻度: 月に__回程度)	9 不明
8	心理指導	0 無	1 有 (開始年齢: 歳 カ月から; 現在の頻度: 月に__回程度)	9 不明
9	音楽療法	0 無	1 有 (開始年齢: 歳 カ月から; 現在の頻度: 月に__回程度)	9 不明
10	水泳	0 無	1 有 (開始年齢: 歳 カ月から; 現在の頻度: 月に__回程度)	9 不明
11	その他	0 無	1 有 (開始年齢: 歳 カ月から; 現在の頻度: 月に__回程度)	9 不明

IX 医療費

1	【複】公費負担	0 無	1 精神障害者自立支援 2 小児慢性特定疾患 3 心身障害者医療費助成制度	
		4 療育手帳 5 身障者手帳 6 生活保護 7 その他 ( )	9 不明	
2	その他	0 無	1 有 (内容 )	9 不明

X 福祉関連

1	通所	0 無	1 療育センター 2 その他 ( )	9 不明
2	在宅介護支援	0 無	1 有 (内容 )	9 不明
3	入所	0 無	1 重症心身障害者・児施設 2 その他 ( )	9 不明
4	その他	0 無	1 有 (内容 )	9 不明

XI その他

1 受診状況 (最近1年間)	1 主に通院 2 主に入院 3 通院と入院 4 転院 (転院先: ) 9 不明
2 現在の状況	1 独歩 2 車いす 3 寝たきり 4 死亡 (死亡時期: 平成__年__月__日; 死因: _____; 剖検: 1 施行 2 未施行) 5 その他 ( ) 9 不明
3 最終受診日	平成 年 月 日

以下、当研究班への要望や患者様でお困りの点など、ご自由にご記入ください。

この二次調査票について、ご記入いただいた先生へ直接ご連絡差し上げることがあります。この点をご了承いただき、ご連絡方法をご指示ください。(電話番号、E-MAILアドレスが1ページと同じであれば、ご記入の必要はありません。)

- 1 連絡を受けても良い
- 電話 (電話番号: \_\_\_\_\_ )
- E-MAIL (アドレス: \_\_\_\_\_ )
- ファックス (ファックス番号: \_\_\_\_\_ )
- その他 (通信方法: \_\_\_\_\_ )
- ご都合の良いお時間などがございましたら、以下にお知らせください。  
( \_\_\_\_\_ )
- 2 連絡を受けたくない

ご協力ありがとうございました。

(資料4) レット症候群全国調査 二次調査結果

レット症候群およびその疑い例 (男女)

	対象機関数	調査機関数		回収機関数		報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間	
	N	n <sub>0</sub>	抽出率 (%)	n	回収率 (%)				下限	上限
99床以下	987	45	4.6%	13	28.9%	1	76	72	0	218
100-199床	552	53	9.6%	31	58.5%	4	71	68	0	205
200-299床	311	61	19.6%	37	60.7%	3	25	17	0	59
300-399床	289	112	38.8%	80	71.4%	6	22	7	7	36
400-499床	143	113	79.0%	78	69.0%	20	37	8	22	51
500床以上	171	171	100.0%	134	78.4%	55	70	7	56	84
大学病院	128	128	100.0%	91	71.1%	111	156	33	91	221
特別層	337	337	100.0%	213	63.2%	350	554	52	452	655
計	2918	1020	35.0%	677	66.4%	550	1011	119	778	1244

層別の推計患者数、標準偏差、信頼区間は参考値である。

表1 レット症候群における年齢依存性の症状出現

A 乳児期早期 (初発症状)
姿勢筋緊張低下、自閉傾向
B 乳児期後期
ロコモーションの障害、頭囲停滞
C 早期小児期
目的を持った手の運動機能の消失、 常同運動の出現 筋緊張亢進、ジストニー、側彎 奇異呼吸、てんかん、精神遅滞
D 後期小児期-成人
安定？