

レット症候群の臨床遺伝学的研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科

研究要旨

「先天型」レット症候群の病因遺伝子として同定された FOXP1 に遺伝子異常を有した 3 例について、その臨床症状と遺伝子異常との関連について検討した。3 例中 2 例は、FOXP1 の遺伝子内変異に起因し、残りの 1 例は 14q12 に微細欠失を有する患者であった。この欠失患者には 14q12 欠失症候群で報告されている特異顔貌の特徴がみられ、同定された欠失範囲には 2 つの遺伝子 FOXP1 と C14orf23 が含まれていた。一方、FOXP1 遺伝子内変異の患者の顔貌には特徴はなかった。以上の所見より、14q12 欠失症候群でみられる症候のうち、特異顔貌は C14orf23 のハプロ不全の影響であると考えられた。

A. 研究目的

レット症候群典型例のおよそ 90% の症例では、MECP2 に異常が同定される。一方、レット症候群に類似するが異なった臨床経過を示す非典型例では MECP2 異常の検出率は低く、「早期発症てんかん型」では CDKL5 が、「先天型」では FOXP1 が病因遺伝子として同定されている。「先天型」では、FOXP1 を含む 14q12 に欠失を有する症例と FOXP1 の遺伝子内変異に起因する症例が知られている (1, 2)。本研究では、「先天型」レット症候群の病態理解を深めることを目的とし、その臨床症状と遺伝子異常との関連を検討した。

B. 研究方法

「先天型」レット症候群を疑われた患者のうち、MECP2 と CDKL5 に遺伝子変異のなかった 2 3 例を対象とした。遺伝子解析は、末梢血白血球より抽出した DNA を用いて、FOXP1 遺伝子について直接塩基配列決定法にて解析した。変異が同定されなかった場合には、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法あるいは定量的 PCR 法にて解析した。遺伝子欠失範囲の決定は、array-comparative genomic hybridization (CGH) 法にて high-resolution 400 K array (Agilent Technologies Inc.) を用いて行った。遺伝子解析は、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行われた。

C. 研究結果

FOXP1 遺伝子異常は 3 例の患者で同定され、そのうち 2 例は FOXP1 の遺伝子内変異 (c. 256dupC, p. Gln86ProfsX35; c. 689G>A, p. Arg230His) (3) であった。残りの 1 例は、14q12 に 0.54-Mb の欠失を有し、その欠失範囲には FOXP1 と C14orf23 が含まれていた (4)。この欠失症例では、特異顔貌（円形顔貌、上向きの鼻孔、テント状の上口唇）がみられ、これまで

に 14q12 欠失症候群で報告されている特徴に一致するものであった (1, 2)。しかし、FOXP1 の遺伝子内変異の症例ではこのような顔貌の特徴は見られなかった。

D. 考察

「先天型」レット症候群を疑われた患者 2 3 例のうち、FOXP1 異常が同定されたのは 3 例のみであり、「先天型」レット症候群に類似の症候を示す病態は多様であることが示唆された。FOXP1 異常を有する症例の臨床的特徴は、乳児期早期から明らかとなる精神運動発達遅滞と小頭症である。我々が経験した 14q12 欠失症候群の欠失範囲は、これまでの報告の中では最も狭く、その中には 2 つの遺伝子 FOXP1 と C14orf23 が含まれていた。この患者でみられた特異顔貌は、14q12 欠失症候群で報告されている特徴に一致するものであった (1, 2)。FOXP1 の遺伝子内変異の症例では、このような顔貌の特徴は見られなかったことより、14q12 欠失症候群でみられる顔貌の特徴は C14orf23 の欠失による影響と考えることができた。

E. 結論

14q12 欠失症候群でみられる症候のうち、特異顔貌は C14orf23 のハプロ不全の影響と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kumakura A, Takahashi S, Okajima K, Hata D: A haploinsufficiency of FOXP1 identified in a boy with congenital variant of Rett syndrome. Brain Dev 2013 (in press)
2. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Hirata R, Takahashi S, Nagamitsu S, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi, T: Relation between circulating levels of GH, IGF-1, ghrelin and somatic growth in Rett Syndrome. Brain Dev 2014

(in press)

Rett 症候群の一男児例. 第 116 回日本小児科学  
会総会 H25. 4. 19 (広島市)

## 2. 学会発表

1. 高橋 悟. レット症候群の病態理解: 病因遺伝子 (MECP2, CDKL5, FOXP1) 変異に関連した臨床的特徴、シンポジウム「ゲノムの構造・機能から見た発達障害疾患の病態理解」. 第 55 回日本小児神経学会総会 H25. 6. 1 (大分市)
2. 中田昌利、熊倉啓、柴田洋史、内尾寛子、高橋 悟、秦大資. FOXP1 遺伝子異常を認めた congenital

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。

レット症候群モデルマウスにおける IGFBP3 発現量の影響

研究分担者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 特任助教  
研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

本研究では、レット症候群(RTT)のモデルマウスにおいて、RTTの原因遺伝子のMECP2の下流遺伝子であるIGFBP-3の発現量を変化させて生じる表現型を、主に神経病理学的方法を用いて解析する。近年、開発されたIGF-1治療は、モデルマウスと患者の双方で、症状を改善するが、MECP2がIGF-1を直接修飾することは証明されていない。IGFBP3はIGF-1の機能発現に重要なタンパクであり、RTTにおけるIGFBP3の役割を解明することにより、IGF-1療法のメカニズムが解明し、より有効な治療法の開発につながると期待される。

A. 研究目的

レット症候群(RTT)の原因遺伝子であるMECP2は、さまざまな遺伝子のプロモーターに結合してその発現を調節する働きを担っている。我々は、そうしたMECP2の下流遺伝子として、DLX5/6とIGFBP3を発見した(Nat Genet 2005;37:31, J Neuropathol Exp Neurol 2007;66:117)。

IGFBP3は、成長ホルモン(GH)の下流に存在するIGF-1と結合するタンパクの中で、最も多いものである。GHは下垂体で分泌された後、肝臓でIGF-1の産生を促し、このIGF-1が体内の各臓器で作用を発揮する。筋や長管骨、軟骨に働いて、身体の成長を促し、神経では神経発生、髄鞘化、シナプス形成、樹状突起形成を促す。IGF-1には、特異的な結合タンパクが存在し、血液中ではIGF-1と結合して、標的臓器まで運ぶ機能とIGF-1の機能を制御する役割を担っている。そうした結合タンパクの中で、最も多いのがIGFBP-3である。我々は、先述の研究で、IGFBP-3遺伝子の上流のプロモーター領域に、MECP2が結合すること、モデルマウスとヒトのRTT患者の双方でIGFBP3の発現が増加していることを示した。

この研究では、RTTのモデルマウスで、Ifgpb3の発現量を変化させた時の症状・表現型を、主に神経病理学的方法を用いて解析し、RTT症状発現におけるIGFBP3の関与を同定する。

B. 研究方法

すでにRTTのモデル動物として確立されたMecp2ノックアウト(Mecp2-KO)マウス(Nat Genet 2001;27:322)と既報告のヒトのIGFBP3を組み込んだhIGFBP3トランスジェニック(hIGFBP3-TG)マウス(Endocrinology 2001;142:1958)を掛け合わせて、Mecp2-KOとhIGFBP3のダブルキックマウスを作成した。Mecp2-KOのオスのマウス(-/yのhemizygous mouse)とMecp2-KO-hIGFBP3-TGダブルキックマウスについて、生後42日時点での体重

と脳重量、体性感覚野における皮質厚、Golgi染色で、体性感覚野第V層に存在する先端樹状突起の基部から100 $\mu$ mにおける分岐数、樹状突起上のシナプスボタンを形態別に糸状のfilopodia-type spine、キノコ状のmushroom-type spineの数を比較した。

C. 研究結果

Mecp2-KOマウスとMecp2-KO-hIGFBP3-TGダブルキックマウスの体重は、13.83  $\pm$  3.31g, 11.95  $\pm$  15.39 g ( $p > 0.05$ )、脳重量は、0.37  $\pm$  0.00 g, 0.28  $\pm$  0.00 g ( $p < 0.05$ )、皮質厚は974.85  $\pm$  3225.55  $\mu$ m, 940.83  $\pm$  1782.73  $\mu$ m ( $p > 0.05$ )、分岐数は5.49  $\pm$  0.31本, 6.05  $\pm$  0.66本 ( $p > 0.05$ )、filopodia type spineは、59.64  $\pm$  27.32本, 79.4  $\pm$  301.72本 ( $p > 0.05$ )、mushroom-typeは、6.02  $\pm$  3.38本, 3.13  $\pm$  0.59本 ( $p < 0.05$ )であった。

D. 考察

Mecp2のKOマウスで、IGFBP-3を過剰発現させたダブルキックマウスのマウスでは、Mecp2単独のKOマウスと比較して、体重は有意差はないが、脳重量は有意に軽かった。また、Golgi染色では、先端樹状突起の分岐数やfilopodia-type spineの数には有意差がなかったが、mushroom-typeの数は有意に減少していた。神経樹状突起上に存在するdendritic spineは、形態からfilopodia type spine、stubby type spine、mushroom-type spineに分類されるが、filopodia type spineは分～日単位で出現・消失することが知られているが、mushroom-type spineは週～月単位にわたって、安定して存続する成熟するspineと考えられている。神経と神経の間の興奮性信号伝達が行われるのは、こうしたspine上に存在するシナプスであり、mushroom-type spineがダブルキックマウスで有意に減少していたことは、IGFBP3の過剰発現により、神経伝達が安定して行われないことを示唆している可能性がある。

IGF-1 は、IGFBP3 が結合して、標的臓器に運搬されたり、左葉を修飾されたりする重要な生理活性を持つホルモンだが、近年、IGF-1 を RTT のモデルマウスに投与すると、生存期間、運動機能、呼吸数、心拍数が改善することが示された (Proc Nat Acad Soc 2009;106:2029)。また、米国とイタリアで行われている治験で IGF-1 により患者の症状が改善していることも示されている(私信)。しかし、IGF-1 が、どのようなメカニズムにより RTT のモデルマウスや患者の症状を改善しているのかは、不明である。IGFBP-3 は IGF-1 の機能発現・制御に重要な役割を果たしているホルモンであり、IGFBP-3 の動態や働きを探ることにより、IGF-1 治療のメカニズムの解明や、より効率的な治療法について理解を深められる可能性があると考えられた。

現在、Igfbp3 のノックアウトマウスと Mecp2-KO マウスを交配し、その解析を行っている。

#### E. 結論

本研究では、hIGFBP-3 を過剰発現させた Mecp2-KO マ

ウスでは、脳重量が減り、成熟した dendritic spine が減少していることが示された。この減少は、RTT の患者の神経機能障害と関連している可能性と IGF-1 療法のメカニズムを解明する糸口となる可能性が示された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

メチル化CpG結合タンパク 5 (MBD5)の機能解析

研究分担者 堀家 慎一 金沢大学学際科学実験センター・准教授  
研究協力者 堀家 牧子 金沢大学学際科学実験センター・博士研究員

研究要旨

近年の全ゲノム解析により、MBD5（メチル化CpG結合ドメインタンパク質5）が欠失している症例が数多く報告された。同じメチル化CpG結合ドメインをもつMeCP2は自閉症を主徴とするレット症候群の原因遺伝子であり、MBD5とMeCP2が共通の機能により脳の発達過程において何らかの重要な役割を担っていると示唆される。そこで、本研究では神経細胞におけるMBD5のターゲット遺伝子の同定並びに、その制御メカニズムを明らかにすることにより、メチル化CpG結合ドメインタンパク質を介したエピジェネティクスと発達障害との関連を解き明かす。

A. 研究目的

近年の発達障害患者の全ゲノム解析により、MBD5（メチル化CpG結合ドメインタンパク質5）が欠失あるいは重複している症例が数多く報告された。MBD5もMeCP2同様、メチル化CpG結合ドメイン（MBD）を有するタンパク質であるが、メチル化CpGへの結合能が明確に示されないため、メチル化CpGに直接結合する以外の機能を有していると推測されるが、発達障害の発症機序における役割は全く分かっていない。そこで、本研究では神経細胞におけるMBD5のターゲット遺伝子の同定並びに、その制御メカニズムを明らかにすることにより、MBD5の脳での機能を明確にすると共に、メチル化CpG結合ドメインタンパク質を介したエピジェネティクスと発達障害との関連を解き明かす。

B. 研究方法

神経細胞分化におけるMBD5の役割を明らかにするため、ゲノム編集技術の一つであるジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）を用い、神経細胞様に分化誘導出来るヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞株でMBD5のヘテロ欠損細胞株を樹立する。樹立した細胞株を発達障害患者のモデル細胞として、mRNA マイクロアレイ解析により MBD5<sup>+/-</sup>で発現変化を呈する遺伝子の同定を試みる。同定した MBD5 のターゲット遺伝子の機能より、MBD5 の機能を類推し、生化学的実験により、MBD5 の機能を明らかにする。

（倫理面への配慮）

本研究では、確立された培養細胞を用いた実験であり、遺伝子組み換えにおいては金沢大学遺伝子組換えDNA安全委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

神経分化におけるMBD5の役割を明らかにするため、ZFNを用いヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞株でMBD5のノックアウトを行った。ZFNによるDNA切断、ミスマッチ修復による5塩基の挿入の結果、核移行シグナル

(NLS)からC末側を欠損した断片化MBD5をヘテロに持つ細胞株を樹立した。発達障害患者においてMBD5の欠失はヘテロであることから、本樹立細胞を発達障害患者のモデル細胞として、マイクロアレイ解析によりMBD5<sup>+/-</sup>で発現変化を呈する遺伝子のスクリーニングを行った。本研究はMBD5の脳での機能を明らかにすることを主目的とするため、正常SH-SY5Y細胞とMBD5<sup>+/-</sup>のSH-SY5Y細胞をPMA（Phorbol 12-Myristate 13-acetate）処理により神経細胞に分化した時に発現変化のある遺伝子（神経分化に関与する遺伝子）同士を比較し、MBD5<sup>+/-</sup>で分化誘導に際し発現に異常が生じた遺伝子をスクリーニングした。その結果、とても興味深いことに、microRNAやsnRNAなどのnon-coding RNAの占める割合が極めて高く、MBD5がそれらnon-coding RNAの発現制御に関わっている可能性が示唆された。

D. 考察

最近、Rett症候群の原因遺伝子であり、MBD5と同様にメチル化CpG結合ドメインを有するMeCP2がmicroRNAの発現制御に関わっていること、また、選択的スプライシングの機構に関与していることなどが報告されており、メチル化CpG結合ドメインタンパク質の新たな機能として注目されている。一方、今回MBD5<sup>+/-</sup>でおよそ2倍の発現上昇を認めたmicroRNA、MIR548A1は6p22.3に位置するが、この領域は自閉症患者で欠失が多数報告されており、自閉症発症機序を考える上でも大変興味深い。また、発現量がおよそ半分にまで減少しているMOG遺伝子はナルコレプシーとカタレプシー家系の解析で変異が同定されている。発達障害の患者において、しばしば睡眠障害が認められることから、MBD5を介したMOG遺伝子の発現制御機構が発達障害の発症機序に関与していることが示唆される。

E. 結論

MBD5はメチル化CpG結合ドメインを有するにも関わ

らず、DNA 結合能が明確ではないため、「メチル化 CpG に結合し、遺伝子を不活性化する」のとは異なる機能を有していることが推測されている。最近、Rett 症候群の原因遺伝子であるメチル化 CpG 結合ドメインタンパク質 MeCP2 が microRNA の発現制御や選択的スプライシングの機構に関与していることが報告され、メチル化 CpG 結合ドメインタンパク質の新たな機能として注目されている。MeCP2 も片アレルの変異により Rett 症候群を発症するが、何故自閉症などの神経系にその症状が発症するのかは明らかになっていない。同じメチル化 CpG 結合ドメインタンパク質である MBD5 が MeCP2 と同様、microRNA の発現制御や選択的スプライシングの機構に関与しているのか、だとすると MeCP2 との棲み分けはどのようにして行われているのか、など、脳における MBD5 の機能を明確にすることにより、単に MBD5 の欠失で生じる発達障害の発症メカニズムの解明だけでなく、他のメチル化 CpG 結合ドメインタンパク質の異常に伴い生じる病態の解明にもつながると考えている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

- 堀家慎一, Yasui DH, 押村光雄, LaSalle JM, 目黒一堀家牧子 「父性発現遺伝子 MAGEL2 の遺伝子発現制御における染色体ダイナミクスの役割」第 7 回日本エピジェネティクス研究会年会, 奈良県新公会堂, 奈良, 2013 年 5 月 30~31 日
- 堀家慎一 「MeCP2 is required for chromatin higher-order structure and dynamics at the imprinted 15q11-q13 locus.」酵母からのエピジェネティクス研究へのメッセージ, グランディア芳泉, あわら, 2013 年 9 月 2~4 日

- 堀家慎一【招待講演】「神経疾患のジェネティクスとエピジェネティクス」日本心理学会 第 77 回大会, 札幌コンベンションセンター, 札幌, 2013 年 9 月 19~21 日

- Horike S. (Oral) 「MeCP2 is required for chromatin higher-order structure and dynamics at the imprinted 15q11-q13 locus.」Epigenomics of Common Diseases, Wellcome Trust Conference Centre, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge, UK 2013 年 11 月 7~10 日

- 堀家慎一, 岡田源作, 棟居俊夫, 東田陽博, 横山茂, 目黒一堀家牧子 「自閉症発症機序におけるエピゲノムの重要性~オキシトシンレセプタープロモーター領域の DNA メチル化解析~」日本人類遺伝学会 第 58 回大会, 江陽グランドホテル, 仙台, 2013 年 11 月 20~23 日

- 堀家慎一, Yasui DH, 押村光雄, LaSalle JM, 目黒一堀家牧子 「15 q 11- q 13 領域の遺伝子発現制御における染色体ダイナミクスの役割」第 31 回染色体ワークショップ・第 12 回核ダイナミクス研究会, ホテルおかだ, 箱根, 2013 年 11 月 25~27 日

- 堀家慎一, Yasui DH, LaSalle JM, 目黒一堀家牧子 「Long non-coding RNA, UBE3A-ATS is essential for long-range gene regulation and chromosome territory in 15q11-q13 imprinted locus.」第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸ポートアイランド, 神戸, 2013 年 12 月 3~6 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 なし。

- 実用新案登録 なし。

- その他 なし。

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））  
分担研究報告書

非典型レット症候群の原因遺伝子 *CDKL5* の遺伝子変異による病態機序の解析

研究協力者 田中 輝幸 東京大学大学院医学系研究科発達医学教室 准教授  
研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

非典型レット症候群の原因遺伝子 *CDKL5* の遺伝子変異による病態機序の解明を目的として、我々が独自に作製した *Cdk15* ノックアウト (KO)マウスの神経科学的表現型解析を行った。その結果 *Cdk15* KO マウスにおいて、海馬神経細胞樹状突起スパインの形態・密度異常、易痙攣性、更にシナプス機能・蛋白質の異常を同定し、ヒトの *CDKL5* 変異に伴う病態が興奮性シナプス機能異常である事が示唆された。

A. 研究目的

*Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)* 遺伝子は早期発症てんかんを伴う非典型レット症候群の原因遺伝子である。しかしその遺伝子変異による病態機序及び根本的治療法は未解明である。私はこれらの問題解決を目指し、*Cdk15* ノックアウト (KO)マウスを作製した。本研究の目的は、*Cdk15* KO マウスのてんかん、記憶障害、情動異常等の発達障害のメカニズムの解明である。

B. 研究方法

・ *Cdk15* KO マウスの表現型解析

- (1) 神経細胞樹状突起及びスパインの解析
- (2) 薬物投与による易けいれん性解析
- (3) 海馬スライスの電気生理学的解析
- (4) 海馬・大脳皮質の興奮性シナプスの機能、微細構造、蛋白質解析

C. 研究結果

・ *Cdk15* KO マウス異常表現型解析

*Cdk15* KO マウスにおいて、海馬 CA1 錐体ニューロンの樹状突起スパインの形態、サブクラス、及び密度に異常が認められた。KO マウスに対する興奮性アミノ酸投与によって、過剰な強いけいれんが誘発された。海馬スライスの電気生理学的解析により、KO マウスにおける長期増強 (LTP) の異常、脱分極の異常等を同定した。生化学的手法及び免疫電子顕微鏡を用いた KO マウスの興奮性シナプス解析により、グルタミン酸受容体サブユニットの構成異常を同定した。

D. 考察

*Cdk15* KOマウスでは神経細胞樹状突起において未熟なスパインが有意に増加していることが明らかとなった。更に、興奮性アミノ酸に対する過剰興奮、興奮性ニューロンのグルタミン酸受容体蛋白質の異常、電気生理学的異常などから、本KOマウスにおけるグルタミン酸シグナリング障害が明らかとなった。本

研究結果から、*CDKL5*遺伝子変異による発達障害の病態が興奮性シナプス機能異常であることが示唆された。

E. 結論

*Cdk15* KO マウスの神経科学的解析によって、記憶・学習・情動に極めて重要な働きを担う海馬の神経細胞樹状突起スパインの形態・密度とシナプス受容体蛋白質の異常、シナプス機能異常が同定された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 田中輝幸, 奥田耕助. (2013). 小児の難治性てんかんと CDKL5. *Clinical Neuroscience* 31, 699-702.

2. 学会発表

1. 難治性てんかん・発達障害原因遺伝子 CDKL5 の生体内分子機能・病態機序解析. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会 (東京) (2013. 4. 25)
2. West 症候群・非典型 Rett 症候群の原因遺伝子 CDKL5 のノックアウトマウス作製・解析による病態機序の解明. 第 55 回日本小児神経学会 (大分) (2013. 5. 30)
3. Functional studies of the CDKL5, a causative gene for neurodevelopmental disorders, by interactome screening and loss-of-function analyses. 第36回日本神経科学大会 (京都) (2013. 6. 22)
4. 小児の難治性てんかんと CDKL5. 第70回東海てんかん集談会 (浜松) (2014. 2. 1)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。

3. その他           なし。



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松石豊次郎	27. Rett 症候群		稀少難治てんかん診療 マニュアル 疾患の特 徴と診断のポイント			2013	84-87
松石豊次郎	レット症候群研究 の現況と展望		日本臨床			2013	2043-53

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤雅之.	レット症候群：自閉性障害をもつ特 異な発達障害.	SRL宝函	34 (2)	28-39	2013
Waga C, Asano H, Tsuchiya A, Itoh M, Goto Y, Kohsak a S, Uchino S.	Identification of novel SHANK3 t ranscript in the developing mous e neocortex.	<i>J Neuro chem</i>	128(2)	280-293.	2014
Miyazaki C, Saito h M, Itoh M, Yama shita S, Miyagish i M, Takashima S, Moser AB, Iwamor i M, Mizuguchi M.	Altered phospholipid molecular s pecies and glycolipid compositio n in brain, liver and fibroblast s of Zellweger syndrome.	<i>Neurosc i Lett</i>	552	71-5	2013
Munakata M, Watan abe M, Otsuki T, Itoh M, Uematsu M, Saito Y, Honda R, Kure S.	Increased Ki-67 immunoreactivity in the white matter in hemimega lencephaly.	<i>Neurosc i Lett</i>	548	244-8	2013
Miyake K, Yang C, Minakuchi Y, Oho ri K, Soutome M, Endoh K, Hirasawa T, Kazuki Y, Ada chi N, Suzuki S, Itoh M, Goto Y, A	Comparison of genomic and epigen omic expression in monozygotic t wins discordant for Rett syndrom e.	<i>PLoS ON E</i>	Jun 21; 8(6)	e66729	2013
Ohya T, ... Matsui shi T	Impaired exploratory eye movemen ts in children with Asperger' s syndrome.	Brain D ev			2013 (in pr ess)
Miyake N, , ---Ma tsuishi T---, Niik awa N.	MLL2 and KDM6A mutations inpatie nts with Kabuki syndrome.	Brain D ev	11 ; 71	161(9):22 34-43.	2013

Kumakura A, Takahashi S, Okajima K, Hata D	A haploinsufficiency of FOXP1 identified in a boy with congenital variant of Rett syndrome.	Brain Dev			2013 (in press)
Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Hirata R, Takahashi S, Nagamitsu S, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi, T	Relation between circulating levels of GH, IGF-1, ghrelin and somatic growth in Rett Syndrome.	Brain Dev			2013 (in press)
田中輝幸、奥田耕助	小児の難治性てんかんと CDKL5	Clinical Neuroscience	31	699-702	2013

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 2. レット症候群：自閉性障害をもつ特異な発達障害

伊藤 雅之

(独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部 室長

### Summary

レット症候群(Rett syndrome)は主に女兒にみられる、乳児期から始まる姿勢や協調運動の障害、対人関係の障害、常同運動など多彩な症状を年齢依存性に呈する疾患である。1966年に最初に報告されてから50年近くが過ぎた。その間、症例の蓄積によりいくつかの非典型例があることがわかり、原因遺伝子が解明され、診断基準が改正された。現在では、自閉性症状を有する発達障害の代表的な疾患で、多くの研究がなされている。しかし、未だに有効な治療法がなく、多科にわたる診療と多方面の医療関係者のみならず患者家族や周囲の人たちを含んだ全人的な取り組みが必要である。

### Key words

レット症候群、メチル化 CpG 結合蛋白 2 (MECP2)、自閉症、てんかん、小児難病

### 1. はじめに

レット症候群(Rett syndrome)は主に女兒にみられる、乳児期から始まる姿勢や協調運動の障害、対人関係の障害、常同運動など多彩な症状を年齢依存性に呈する疾患である。1966年、ウィーンの小児神経科医 Andreas Rett が初めて報告し、1983年、スウェーデンの Bengt Hagberg が35例の症例を詳細に報告し、疾患単位として確立された。その後、1999年、米国バイラー医科大学の Huda Zoghbi らによって責任遺伝子がみつかった。以来、遺伝子改変マウスなどの生物学的研究や分子遺伝学的研究

が進められ、最も基礎研究が進んでいる自閉性障害をもつ発達障害の1つである。

2010年の全国調査から、レット症候群の国内の有病率は、20歳以下女性の0.009%で、全国に1000人程度の患者が推定された、比較的稀な疾患である<sup>1)</sup>。この有病率は、これまで報告されている欧米豪諸国のそれとほぼ同じである。

一方、自閉症の有病率は、最近の米国の報告では、全人口の約1.1%であり、この15年間で16倍以上になり、今後さらに増加していくと考えられている<sup>2)</sup>。

自閉症とは、「社会的な相互交渉の質的な障害」「コミュニケーション機能の質的な障害」「活動と興味の範囲の著しい限局性」の3つを特徴とする症候群である。自閉症という言葉は、1943年、米国ジョンズ・ホプキンス大学児童精神科医 Leo Kanner が「外部との接触が困難な」11例の小児例を報告した際に名付けたことに始まり、その後、この定義に当てはまる様々な疾患が自閉症とされた。しかし、既に「自閉」という言葉は、1911年、スイスの精神科医 Eugen Bleuler が統合失調症の一症状に、自己の他からの遮断という意味で用いていて、1世紀の歴史をもつ。米国精神医学会の『Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)』は世界的な診断基準として多くの国で採用されているが、1980年の第3版(DSM-III)で初めて自閉症が取り上げられ、DSM-III

### PROFILE

伊藤 雅之



- 1988年 鳥取大学医学部卒業  
鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科
- 1993年 鳥取大学医学部脳神経病理学教室助手
- 1997年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部研究員
- 1998年 カナダ・トロント小児病院リサーチフェロー
- 2001年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部室長
- 2011年 (独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部室長

-R では広汎性発達障害の中に自閉症性障害がみられる。1994年のDSM-IVでは、広汎性発達障害は臨床疾患コードに変更され、その中に自閉性障害 (autistic disorder)、レット障害 (Rett disorder)、アスペルガー障害 (Asperger disorder) などが含まれた。2013年に改訂されたDSM-5では、「社会的な交互交渉の欠如」と「行動の限局性と反復性」の2徴を「自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorders)」とし、従来の定義より広範な疾患を含んでいる (図1)。本稿では、このうち特異な遺伝性発達障害の代表的疾患であるレット症候群を概説する。

## 2. レット症候群の臨床

典型的レット症候群のほとんど全ては女児であるが、クラインフェルター (Klinefelter) 症候群 (47, XXY の核型を有する男児) や体細胞モザイク変異の男児例があることが知られている。

レット症候群の診断基準は、1983年に初めて策定されたが、その後、何回かの改訂が繰り返され、2010年に責任遺伝子と非典型例の詳細な分析を含めて改訂された (表1)<sup>3)</sup>。典型的レット症候群の臨床経過は、既に1986年にHagbergらが病期を分けて記載している (表2)<sup>4,5)</sup>。ここで、特徴的なのは年齢依存性に様々な症状を呈する

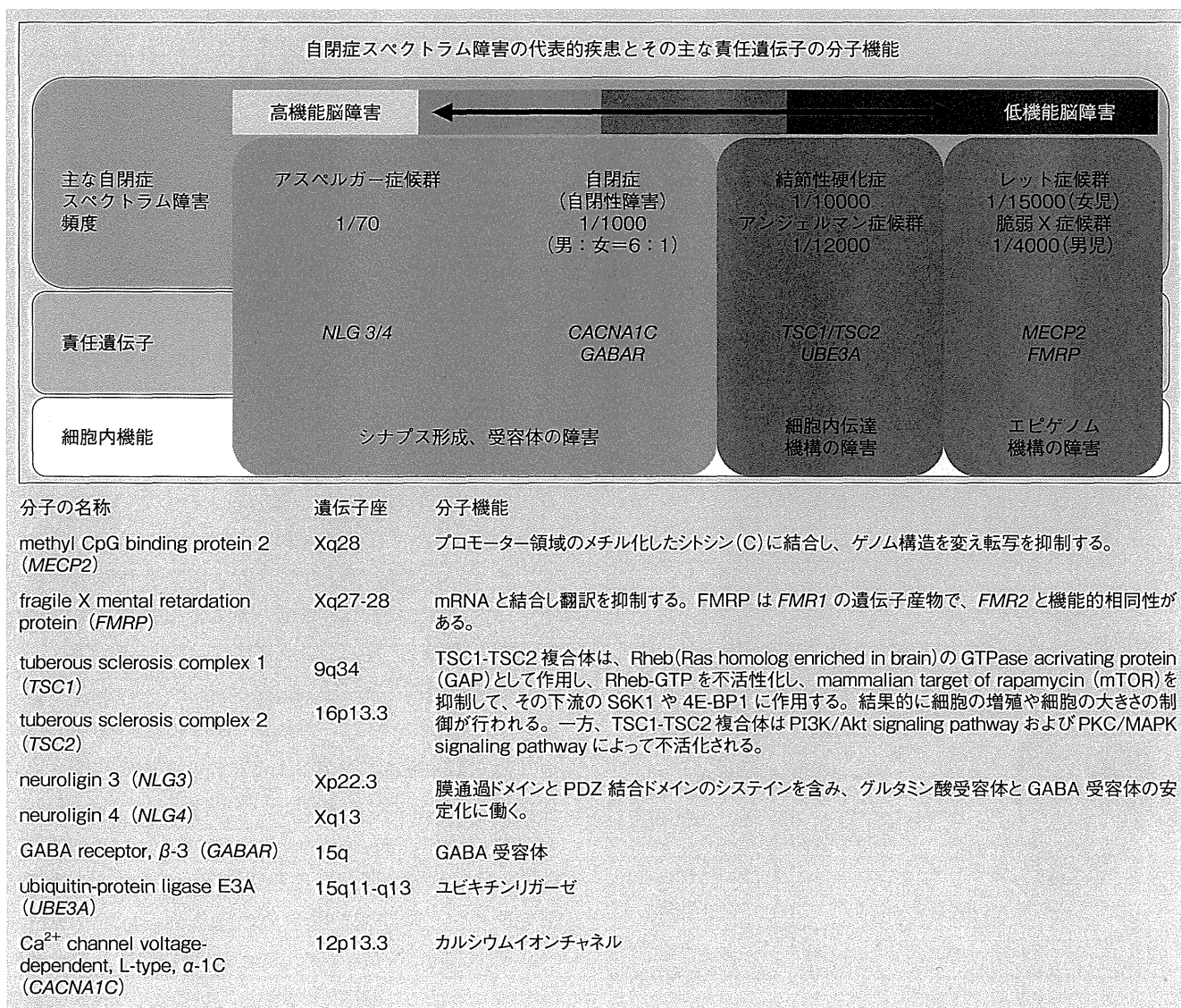


図1 自閉症スペクトラム障害の関連図

こと、したがって当初みられていた症状が経過とともにみられなくなり、新たな症状が加わることである。つまり、診療する年齢によっては問診でしか症状の確認ができなくなることがある。また、後述する責任遺伝子の特殊性のために症状の軽重の幅が大きいのもレット症候群の特徴である。

我々は、2009年に3～57歳までの264名のレット症候群女性患者の全国的な実態調査を行った。その結果、多彩な症状が高頻度にみられることがわかった<sup>9)</sup>。主要な症状は、概ね3歳頃までにみられるが、脊柱の異常など年齢を経てから出現する症状もある<sup>9)</sup>。

**表1** 最近のレット症候群診断基準

出生時の頭囲が正常だが、生後頭囲の成長速度が遅れてきた時にも診断を考慮する。

**典型的レット症候群の診断要件**

1. 回復期や安定期が後続する退行期があること
2. 全ての主要診断基準と全ての除外診断基準を満たすこと
3. 支持的診断基準は必須ではないが、典型的レット症候群では認められることは多い

**非典型的レット症候群の診断要件**

1. 回復期や安定期が後続する退行期があること
2. 主要診断基準4項目のうち2つ以上を満たすこと
3. 支持的診断基準11項目のうち5つ以上を満たすこと

**(1) 主要診断基準**

1. 目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能の部分的、あるいは完全な喪失
2. 音声言語を習得後に、その機能の部分的、あるいは完全な喪失
3. 歩行異常：歩行障害、歩行失行
4. 手の常同運動：手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったり擦ったりするような自動運動

**(2) 非典型的レット症候群診断のための支持的診断基準**

1. 覚醒時の呼吸異常
2. 覚醒時の歯ぎしり
3. 睡眠リズム障害
4. 筋緊張異常
5. 末梢血管運動反射異常
6. 側彎・前彎
7. 成長障害
8. 小さく冷たい手足
9. 不適切な笑い・叫び
10. 痛覚への反応の鈍麻
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

典型的レット症候群診断のためには、以下を除外する。

1. 明らかな原因のある脳障害(周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症などによる脳損傷)
2. 生後6か月までに出現した精神運動発達の明らかな異常

文献3の和訳および著者らとの意見交換から改変。診断基準の詳細は、NPO レット症候群支援機構(<http://www.npo-rett.jp>)、久留米大学医学部小児科(<http://www.ped-kurume.com>)を参照。

**1) 乳児期の症状**

患児は通常、正常に出生し、新生児期を過ごす。生後6か月から18か月頃までは一見、正常に発達するが、乳児期早期から「手がかからない」「哺乳が弱い」「泣き声が小さい」といった小さな気づきにくいサインを示すことが少なくない。また、筋緊張低下、這い這いや歩行など移動動作での協調運動の悪さに気づかれることがある。我々の調査では、概ね座位獲得まで得られるものの、その後の発達に遅れが目立つようになることがわかった。しかし、座位獲得まで得られない症例もある。

出生時の頭囲は正常であるが、生後3か月頃からその成長が乏しくなり小頭を呈する。しかし、全てのレット症候群患者に小頭がみられるわけではないが、乳児期に頭囲の成長がなくなれば本疾患を疑うべきである。

**2) 乳児期以降の症状**

乳児期の発達停止状態から生後18か月以降には、言語機能や運動機能の急激な退行を呈する。

特徴的なのは、合目的な手操作がなくなり、反復する手の常同運動が現れることである。手の常同運動は、手もみ動作がよくみられるが、それだけでなく手ばたきや口に入れるなどがみられる。また、この常同運動は上肢に限らず、頻度は低いものの、足にみられることがある。

さらに、生後18～24か月頃になると、発作的な奇声や啼泣、自閉的行動、パニック様発作、歯ぎしり、繰り返す無呼吸や多呼吸、てんかん、失調性歩行、振戦など、多彩な症状が現れる。このような退行と特徴的な症状を含む新たな症状が出現した後、症状安定期に入る。この時期には、症状の進行が止まっている、あるいは改善しているようにみえる。しかし、ゆっくりと進行し、運動量の低下、側彎などの骨格の変形、筋強直などを呈し、患児は年齢を経るとともにジストニア症状や手足の変形を呈するようになる。

これらの症状はよくみられるが、全例で全てが現れるわけではない。また、出現した症状の重症度が症例ごとに異なることもよくある。

**3) レット症候群のてんかん**

てんかんはレット症候群の約50～90%に出現し、その多くは全般性強直間代発作と複雑部分発作であるが、非定型欠神発作や無呼吸発作、間代性部分発作などもみら

れる。てんかん発作は症状安定期に入ると増加し、その後、機能低下期になると減少する。これらの発作では、脳波上てんかん発作波が認められないことがあるが、脳波異常を伴うてんかん発作を呈しても両親が気づかない場合もある。

レット症候群に特有の脳波異常はないが、早期に睡眠時の棘徐波複合を含む後頭優位の徐波リズムと背景脳波の徐波化がみられることがある(表2)。その後、後頭優位の徐波リズムがなくなり、背景脳波の徐波化は進み、多焦点性棘徐波複合の発作波を伴うことがある。また、全般性発作波は欠伸発作や全般性間代発作でしばしば観察されるが、無呼吸発作や過換気発作、突然の笑いや奇声、凝視などの発作性状態変化と関連していることがある。焦点性発作波は、局在性間代発作、頭を回旋させる発作、眼球を偏倚させる発作、無呼吸発作などに関連していることがある。

#### 4) レット症候群のその他の症状

①自律神経障害は広範で多彩な症状としてみられる。

- ・呼吸運動の異常は、多呼吸や無呼吸、息止めなどで現れ、酸素飽和度が80%以下になることがある。この原因として、脳幹の呼吸中枢の機能低下が考えられている。
- ・心機能障害として、QT延長、異常T波、心拍数の低下などがみられることがある。
- ・血管運動障害として、冷たい手足がしばしばみられ

- る。これは四肢末端に強く、下肢に強い傾向にある。
- ・成長障害や体重増加不良がほとんどの患者でみられる。これは嚥下運動に必要な口腔咽頭や食道、胃の協調運動の機能不全が原因で、そのため食事摂取が低下することが一因であると考えられている。
- ・消化器機能不全、便秘、機能的巨大結腸が比較的良好にみられる。このため、便嵌入、腸捻転、腸重積が起こることがある。
- ・胆のう機能低下として、胆石がみられることがある。
- ②内斜視が観察されることがあるが、この内斜視は回復と再発を繰り返し、変動する。
- ③骨格の異常は、幼児期に「小さい手足」として気づかれる。これは、小頭と合わせてレット症候群に特徴的な身体的症状の1つである。小児期を超えると骨密度の減少がみられ、骨折の危険が増大する。また、年齢を経ると側彎が高頻度にみられる。
- ④歯ぎしり、歯並びや咬合の異常など歯科的問題を抱えることがある。

#### 5) 予後

レット症候群の患児の多くは成人に達する。しかし、突然死の頻度は同年代の女性より有意に高い。この原因は、レット症候群に高頻度にみられるQT延長、異常T波、心拍数の低下など、心機能障害によるものと考えられている。

表2 典型的レット症候群の臨床病期

	発症からの時期	期間	臨床的特徴	脳波異常	
				覚醒時	睡眠時
第1期 (早期停滞期)	6~18か月	数か月	発達停滞、頭囲成長の減速、遊びに興味をもたない、筋緊張低下など。	正常ないし背景活動の徐波化。	正常
第2期 (進行期)	1~3年	数か月	急速な退行、易興奮性、不眠、合目的に手を使用しなくなる、てんかん、自閉症状、呼吸運動の異常(過呼吸、息止め、空気嚥下、無呼吸)など。	背景活動の後頭部優位の徐波化が顕著になる。稀に、棘波や鋭波が現れる。	睡眠時の特徴的な波形の形成不良。棘波や鋭波が現れる。
第3期 (症状安定期)	3~10年	数年	知的障害、自閉症状が目立たなくなる、てんかん、失調や失行、典型的な手の常同連動(手の握りしめ、手叩き、手を口に入れる)など。	背景活動の徐波化は広範になる。多焦点性の棘波や鋭波が広範にみられるようになる。	焦点性の棘波や鋭波と広範な徐波化がみられるようになる。
第4期 (機能低下期)	10年以上	数十年	動きが少なくなり車いすを要する、筋萎縮と強剛、痙性、進行性側弯、痙攣頻度の減少、栄養障害、らいそうなど。	背景活動の徐波化が進み、多焦点性棘波や鋭波、広範な棘徐波がみられるようになる。	ほとんど断続的に広範な棘徐波がみられる。

(文献4、5などから改変)



## 6) 生化学

1980年代より、髄液のアミン代謝産物やβエンドルフィン、サブスタンスPなどの異常が報告されているが、一定した見解はない。最近の研究で、血清グレリン値の低下が報告され、消化管障害などとの関連が考えられている<sup>7)</sup>。また、グレリンは中枢神経系にも存在し、レット症候群の症状との関係が調べられている。

## 7) 生理学

レット症候群の中枢神経系症状は、電気生理学的に視覚や聴覚機能に異常はみられず、体性感覚刺激反応で高振幅化することや脳波の易興奮性があることから、高次脳機能障害によるものと考えられている。脳波異常や自律神経障害は前述の通りである。

睡眠の異常はレット症候群によくみられ、発達生理学的に睡眠リズムの未熟性が指摘されている。これは脳生理学的な発達の停止状態を反映しているものと考えられている。

また、画像生理学的研究から、レット症候群患者のドパミン取込み能が尾状核や被殻で著しく減少していることが報告されている<sup>8)</sup>。このことは基底核ドパミン神経系の機能低下を意味し、レット症候群患者にみられる筋強剛や拘縮などのパーキンソン様症状を反映しているものと考えられている。

## 8) 神経病理

レット症候群の脳は全体的に小さく、年齢対照に比較して30%以上の減少をみることがある。また、小脳虫部の低形成が報告されている。組織学的には、神経細胞は小さく、密度が高い。神経細胞の樹状突起は短く、未

熟シナプスが多い。中脳黒質や橋青斑核の神経細胞のメラニン顆粒の減少があり、基底核、脳幹のチロシン水酸化酵素、トリプトファン水酸化酵素、サブスタンスPの減少が報告されている。組織細胞学的には、GABA作動性抑制性神経細胞の機能障害の存在が考えられている。モデルマウスの研究でも同様の変化がみられ、てんかんや行動障害との関連が想定されている<sup>9)</sup>。

## 9) 非典型的レット症候群

1993年、Hagbergのレット症候群の分類提唱以来、非典型例があることが知られている。診断基準には、非典型的レット症候群の詳細な記載はないが、現在では以下の3つの亜型が使われている(表3)。興味深いことに、最近の臨床遺伝的研究から、遺伝子変異と、これらの非典型例の臨床像との関係が明らかになってきた。

### ■ 早期発症てんかん型(Hanefeld variant)

典型的レット症候群類似の臨床経過をとるが、生後6か月以前よりてんかんがみられる。このてんかんは薬物治療に抵抗性で、日に数回繰り返し起こる難治性である。他に、重度な発達障害、頭囲発達の停止、コミュニケーション機能の消失、手の常同運動などがみられる。この早期発症てんかん型では、cyclin-dependent kinase-like 5(CDKL5)の遺伝子変異がみつまっている<sup>10)</sup>。

### ■ 先天型(congenital variant)

乳児期早期から発達遅延などがみられるため、明らかな退行はなく、臨床経過は典型的レット症候群と類似しているが、重度な発達障害と成長障害、小頭、有意言語の獲得がないなど、より重篤である。頭部MRIなどで、

表3 典型的レット症候群と非典型的レット症候群の臨床遺伝

臨床型	臨床的特徴	責任遺伝子	責任遺伝子の主な機能
典型的レット症候群	(本文参照)	MECP2(Xq28.1)	RNA転写の抑制
非典型的レット症候群 早期発症てんかん型 (Hanefeld variant)	生後6か月以前より難治性てんかんを呈する。	CDKL5(Xp22.3)	細胞周期依存性キナーゼ 脳神経細胞に発現
先天型 (congenital variant)	乳児期早期から発達遅延がみられる。このため、明らかな退行はない。小頭、前頭葉の形成障害をみる。	FOXP1(14q12)	前頭葉形成に重要な転写因子
言語能力維持型 (Zappella variant)	典型的レット症候群より進行が緩徐で軽症である。	MECP2; R133C が比較的多い。	MECP2のゲノムDNAに結合する領域で、他の変異に比べて転写抑制機能が保たれている。

脳梁低形成や前頭葉の形成障害がみられる。この先天型では、*forkhead box G1 (FOXG1)* の遺伝子変異がみつまっている<sup>11)</sup>。

#### ■ 言語能力維持型

[Zappella variant (preserved speech variant)]

典型的レット症候群より進行が緩徐で軽症である。このため、発症初期にはレット症候群と診断するのが困難なことがある。臨床的特徴は、一旦獲得した機能の退行が遅く、手の常同運動は軽症あるいは非定型的であり、手の合目的的動作は保たれている場合もあり、簡単な会話はできることがある。言語能力維持型では、*MECP2* 遺伝子の R133C 変異が高頻度にみられる<sup>12)</sup>。

### 10) 鑑別診断

#### ■ 自閉症

レット症候群で小頭や痙攣が明らかでない場合、自閉症と診断されていることがある。しかし、自閉症の中に *MECP2* 遺伝子変異がみつかることがあるが、このような場合には厳密に鑑別することが困難である。遺伝子検査ができない場合は、脳波検査や画像診断を加味しながら、症状の変移を追っていく必要がある。詳細な病状の経過観察は、獲得した能力の退行の有無の判断に役立つ。レット症候群では退行を示すという特徴を有する。

#### ■ アンジェルマン症候群 (Angelman syndrome)

アンジェルマン症候群は精神遅滞、てんかん、失調、手の同一運動、小頭などを呈し、レット症候群と症状の一部が重複する。アンジェルマン症候群の責任遺伝子は 15 番染色体 q11.2-13 領域にある *UBE3A* であり、患者の 90% 以上に 15 番染色体 q11.2-13 領域の遺伝子異常がみつかるが、そうでないアンジェルマン症候群の約 2% の患者に *MECP2* 遺伝子変異がみつまっている<sup>13)</sup>。アンジェルマン症候群ではコントロール困難なてんかんが前面的にみられ、特有の顔貌を呈する。加えて、発達の退行はないためレット症候群との鑑別は困難ではないが、アンジェルマン症候群でも重症の場合には退行があるようにみえることがある。

#### ■ 脳性麻痺

高齢で重度な痙性麻痺、成長障害、知的障害を呈する脳性麻痺患者では、レット症候群が疑われることがある。

周産期や乳幼児期の詳しい発達歴と遺伝子検査によって診断が可能である。

#### ■ *MECP2* 遺伝子変異を伴う新生児脳症

男児の小頭を伴う新生児脳症は重度の筋緊張低下、不随意運動、難治性てんかん、中枢性低換気や呼吸不全などの呼吸運動異常を呈し、2歳までに死亡する。稀に、女兒にみられることがある。これらの重度な新生児脳症に、*MECP2* 遺伝子変異がみつかる。

#### ■ X 連鎖性精神遅滞

X 連鎖性精神遅滞では、*MECP2* 遺伝子変異を考慮しなければならない。この精神遅滞は女兒では軽度で非進行性であるが、男児では重度で、躁うつ (psychosis)、錐体路症状 (pyramidal signs)、パーキンソン症状 (parkinsonian features)、巨睾丸 (macroorchidism) を呈する (PPM-X 症候群)<sup>14)</sup>。その他の症状として、重度な知的障害、安静時振戦、動作緩慢、運動失調などがみられるが、てんかんや小頭はなく、頭部 MRI や脳波などの検査は正常であり、鑑別は詳細な経過観察で可能である。

### 3. レット症候群の臨床遺伝学

1999年に、レット症候群の責任遺伝子として、メチル化 CpG 結合蛋白 2 (*MECP2*) が同定された<sup>15)</sup>。その後、典型的レット症候群の約 80% に *MECP2* 遺伝子変異がみつかったものの、*MECP2* 遺伝子異常がない症例が存在することがわかった。このうち、2005年に早期から難治性てんかんを呈するレット症候群患者に *CDKL5* が、2008年に乳児期早期から症状を呈するレット症候群の中から *FOXG1* が責任遺伝子として報告された。最近では、これら非典型的レット症候群は典型的レット症候群と一部の症状で重なりがみられるものの、同一の疾患範疇に入るか疑問視され、*CDKL5* 関連症候群や *FOXG1* 症候群などとして報告されることがある。ここでは、*MECP2* 遺伝子を中心に概説する。

#### 1) *MECP2* 遺伝子変異

*MECP2* は、1992年に、Adrian Birdらによって、ゲノム DNA のメチル化による遺伝子発現抑制機構に働く分子としてみつかった。その後、1999年にレット症候群の責任遺伝子であることが報告され、2001年に *Mecp2*

欠損によるレット症候群のモデルマウスが作られると研究は飛躍的に進んだ<sup>16,17)</sup>。

レット症候群の約80%に *MECP2* 遺伝子変異がみつがっている。*MECP2* は4つのエクソンからなり、それがコードする *MECP2* 蛋白はメチル化 DNA 結合領域(MBD)と転写抑制領域(TRD)の機能領域をもつ。MBD はゲノム DNA 上のメチル化されたシトシンとグアニン(CpG)部分に特異的に結合し、TRD は Sin3A と HDAC と複合体を形成してヒストン蛋白の凝集を起こし、その標的遺伝子の転写を抑制する。この遺伝子変異による機能障害は、標的遺伝子の発現を制御することができなくなる。これが病態形成の最初の段階であり、*MECP2* が標的とする遺伝子の発現異常がレット症候群の症状を決めると考えられている。

これまでの研究から、遺伝子変異と臨床表現型の関連性は一定の見解を得ていない。しかし、MBD ではミスセンス変異(*MECP2* 蛋白の1つのアミノ酸が置換される変異)が多く、TRD ではナンセンス変異(*MECP2* 蛋白が途中までしか作られない変異(このような未熟な蛋白は生体内では分解されることが多い))が多い(図2)。また、ミスセンス変異はナンセンス変異より軽症であることが多い傾向にある。ナンセンス変異では、3'末端側の変異は5'末端側の変異より軽症である傾向にある。さらに、比較的軽症な言語能力維持型の多くに R133C 遺伝子変異がみつかる。この変異では、分子生物学的にこの遺伝子変異では DNA への結合能が保たれていることが

報告されている<sup>18)</sup>。同様に、A140V 遺伝子変異も軽症で、女兒の軽度知的障害や男児の精神遅滞、男性の PPM-X 症候群にみられる。この変異も *MECP2* の転写抑制活性が比較的維持されていることが報告されている<sup>19)</sup>。

一方、同じ遺伝子変異でも症状に軽重がみられる。それは、X 染色体不活化(X-chromosome inactivation)という分子機構が要因と考えられている。X 染色体不活化とは、通常女性をもつ2本の X 染色体(性染色体核型: XX)が、細胞の中で一方のみが活性化し、別の1本は不活化して働いていない状態をいい、それが全ての細胞に起こっている。レット症候群の女性患者は、*MECP2* 遺伝子に変異がある X 染色体と、変異がない X 染色体をもつ。このうち、どちらの染色体が活性化されるかは胚発生初期に決定される。その結果、通常約半数の細胞では正常 *MECP2* 蛋白を発現し、残りの細胞では変異 *MECP2* 蛋白を発現するか欠損した状態となる。この変異 *MECP2* 蛋白あるいは欠損による機能障害を有する細胞の割合や分布に応じて、重篤度や症状も変化すると考えられている。1本の X 染色体に *MECP2* 遺伝子変異をもつ女性が神経学的症状を全くみせない例がある。これは、変異をもつ X 染色体の極端に偏った不活化による。

*MECP2* 遺伝子変異はミスセンス変異やナンセンス変異だけでなく、欠失や重複といったゲノムの数的異常も起こる。遺伝子配列解析で変異がみつからなかったレット症候群患者の約30%に欠失が報告されている。*MECP2*

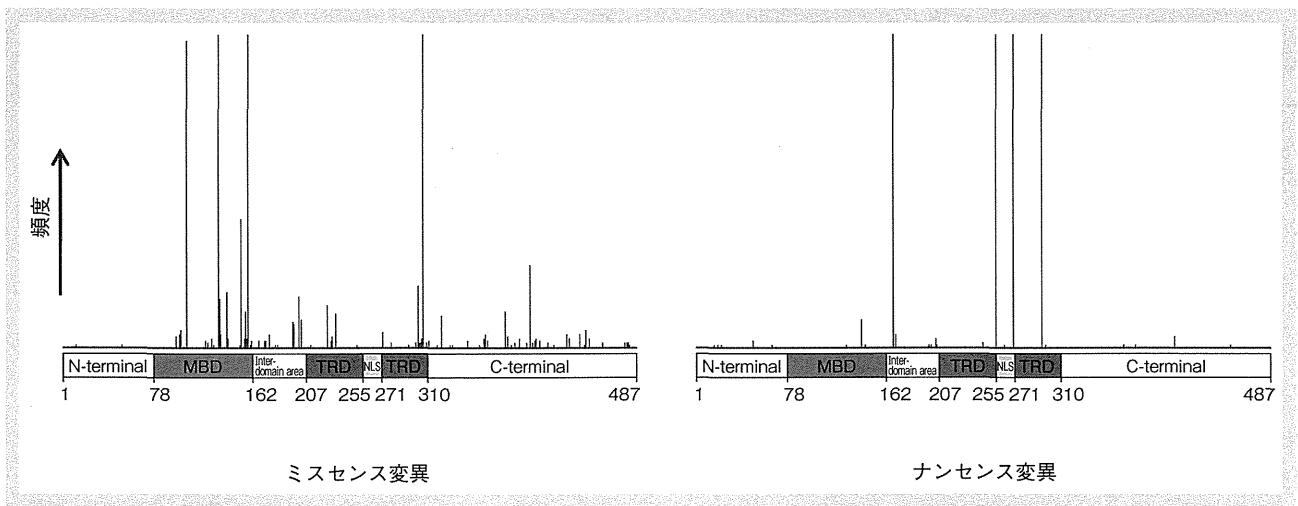


図2 *MECP2* 遺伝子変異の部位と頻度

MBD: メチル化 DNA 結合領域、TRD: 転写抑制領域、NLS: 核移行シグナル

[RettBASE: IRSF *MECP2* Variation Database (<http://mecp2.chw.edu.au/>) より改変]

遺伝子の重複は、*MECP2* 重複症候群として最近報告されてきている。*MECP2* 重複症候群は、乳児低筋緊張、重度精神遅滞、言語能力の無獲得、進行性痙攣性運動障害、繰り返す呼吸器感染症、てんかんといった症状を呈し、*MECP2* 遺伝子を含む 0.3 から 2.3Mb のゲノム領域の重複を有する。患者は男児で母親が保因者になっていることがある。

## 2) *MECP2* からみた分子病態

前述したように、*MECP2* の機能は転写抑制であるため、レット症候群の責任遺伝子として報告されて以来、*MECP2* が直接関与してレット症候群の病態形成につながる標的遺伝子が少なからずみつまっている(表 4)<sup>20)</sup>。これらの中には、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) やインスリン様成長因子結合蛋白 3 (IGFBP-3) などの神経細胞の成長・成熟に関与する分子や神経系の発生や GABA 作動性抑制性神経細胞の発生・分化に重要な分子が含まれている。まだみつからない分子も含めて、レット症候群では複雑な細胞内および細胞間の機能障害がもたらされていることが垣間みられる。

## 3) *CDKL5* 遺伝子変異

*CDKL5* 遺伝子は X 染色体上にあり、その変異がレット症候群様の症状の患者にみつまっている。*CDKL5* 遺伝子変異を有するほとんどの症例が非典型的レット症候群[早期発症てんかん型 (Hanefeld variant)]である。ま

た、*CDKL5* 遺伝子変異は重度な知的障害と早期発症の難治性てんかんを呈する男性患者にもみられる。

*MECP2* は、calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) によるリン酸化を受けることで神経細胞の樹状突起の再構築やシナプス形成をすることが報告されている。一方、細胞生物学的に、*CDKL5* のリン酸化シグナル系が *MECP2* と密接に関係している<sup>21)</sup>。*CDKL5* による *MECP2* のリン酸化の機能は、まだ十分にわかっていないが、分子生物学的に神経細胞の機能発現に影響を及ぼしていることは明らかである。このことが、*CDKL5* 遺伝子変異の表現型が *MECP2* 遺伝子変異の臨床像に一部似たことが起こっている分子病態であると考えられている。

## 4) *FOXP1* 遺伝子変異

*FOXP1* 遺伝子は、14 番染色体上にありレット症候群の先天型 (congenital variant) で遺伝子変異がみつかる。ヘテロ接合体の遺伝子異常で発症するため、乳児期早期から重度な発達を呈する男児にもみつかることがある。軽度の顔面奇形と脳形成障害を伴うのが特徴である<sup>22)</sup>。

*FOXP1* は発生初期に神経細胞の移動に働き、大脳皮質の層構造を作る重要な分子である。一方、生後には、*FOXP1* は WNT シグナルを抑制することが知られ、シナプス接続やシナプスの成熟、可塑性に関与していると考えられている。また、*FOXP1* が成熟した神経細胞の神経保護作用を有することが示唆されている。*MECP2* との相互作用は明確でないが、こうした生後の *FOXP1* の

表 4 これまでにみつまっている主な *MECP2* の標的遺伝子

MECP2 標的遺伝子	遺伝子産物の機能	生体での機能
<i>Bdnf</i>	神経栄養因子	神経細胞の成熟など
<i>xHairy2a</i>	転写抑制因子	中枢神経の発生
<i>DLX5/Dlx5</i>	転写因子	GABA 作動性抑制性神経細胞の発生
<i>Sgk1</i>	キナーゼ	外胚葉のアポトーシス制御
<i>Fkbp5</i>	グルココルチコイド受容体の調節因子	栄養因子伝達系
<i>Uqcrc1</i>	ミトコンドリア呼吸鎖酵素	ミトコンドリア機能発現
<i>FXYD1/Fxyd1</i>	イオンチャネル制御因子	細胞膜のイオン輸送調節
<i>IGFBP3/Igfbp3</i>	栄養因子伝達系	IGF-I の調節
<i>Crh</i>	神経ペプチド	神経系の情報伝達
<i>UBE3A</i>	ユビキチンリガーゼ	(アンジェルマン症候群責任遺伝子)
<i>GABAR3</i>	GABA 受容体	神経系の情報伝達

(文献 20 より改変)