

## 分担研究報告書

### レット症候群

分担研究者 松石豊次郎 聖マリア病院小児総合研究センター・センター長  
レット症候群研究センター・センター長

#### 研究要旨

レット症候群(RTT)は、本邦での有病率調査で、20歳までの女児10,000人あたり、0.9人でほぼ欧米の有病率と同じであり、20歳まででは1020人の女児・女性の患者さんが把握されている。RTTでは、てんかんの発症が高く、海外の報告では67%から81%であり、約30%が抗けいれん薬抵抗性の難治性てんかんと考えられている。また、MECP2遺伝子変異のある典型例の患者ではT158M、R106C変異を持つ患者で、てんかん発症の頻度が高く、R255X、R306Cでは、てんかんの頻度が低く genotype-phenotype 相関がある事が報告されている。しかし、わが国の実態は不明で、将来の臨床研究のためのデータベース作成、レジストリ構築をおこなった。RTT患者の難治性疾患への登録の為、疾患概念、病因を紹介し、本症のレジストリ登録を進めてきたので報告する。平成29年1月末の時点で合計33例のRTT患者が登録された。登録患者の97%に遺伝子変異が確認された。45%が、一時期、自閉スペクトラム症の診断を受けていた。45%は登録時点でてんかん発作が持続していた。発作消失は7例(21%)に認められた。今後の更なるレジストリの推進・啓蒙活動が必要である。

#### 研究協力者

弓削康太郎	久留米大学医学部	小児科学
講座・助手		
七種朋子	久留米大学医学部	小児科学
講座・助手		
平田留美子	久留米大学医学部	小児科学
講座・助手		
永光信一郎	久留米大学医学部	小児科学
講座・准教授		
山下裕史朗	久留米大学医学部	小児科学
講座・主任教授		

#### B. 研究方法

##### 概念

1966年ウィーンの小児神経科医のAndreas Rett博士により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であり、自閉スペクトラム症と診断を受けることも多い。また、それらの症状が軽微なため異常に気付かないこともある。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。ほとんど女性に発症する。MECP2の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない

##### 原因

本症の原因遺伝子としてXq28に連鎖するMethyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (MECP

#### A. 研究目的

稀少難治てんかんの一つであるレット研究の概念、病因、てんかんの発作型、諸外国でおこなわれているてんかんの薬物治療の現状を把握し、日本独自のレジストリ作成の基盤を構築する。

2)が発見され、臨床的典型例RTTの85-90%にMECP2遺伝子の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例ではCDKL5、FOXG1遺伝子等の変異がみついている。

## 症状

本症の発症は、典型例では乳児期早期より、筋緊張、姿勢運動の異常があり、ジストニア、側彎、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することが特徴である。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特徴的な手の常同運動が出現する。乳幼児期は自閉症との類似性があり、知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈する。また、頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には後天的な小頭を呈することが多い。てんかん発作の頻度は高く、海外の報告では67%から81%で、約30%が抗けいれん薬抵抗性の難治性てんかんと考えられている。特異な過呼吸-無呼吸の頻度も高い。また、突然死の発生が一般女性と比べて高い事も知られている。

## 診断と鑑別診断

現在まで、世界で統一した診断基準は確立されていない。近年、Nuel JF,等は819例の検討で、下記基準を提唱している。

診断は主要症状、除外診断で確定し、補助診断項目は参考にされる。

典型例女児の診断基準、以下全てを満たす事が重要

1. 部分的、または完全な手の機能の喪失
2. 部分的、または完全な話し言葉の喪失
3. 歩行の異常または歩行不能
4. 特有な手の常同行動を認める。

## 除外基準

頭部外傷、代謝性疾患、重症感染症、周産期異常や生後6か月以内の著明な発達異常

補助項目：覚醒時の呼吸異常、覚醒時の歯ぎしり、睡眠リズム障害、筋緊張異常、末梢血管運動反射異常、側弯・前弯、成長障害、小さく冷たい手足、不適切な笑い・叫び、痛覚への反応の鈍麻、目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさなどが挙げられている。

一時退行後の精神運動機能の回復、安定はRTTと矛盾しない。

## 発症年齢

典型例のRTTでは、一見正常に見える時期を過ぎた8か月～1歳前からの発症に気づく事が多い。2010年に行われた本邦の全国調査では、乳児期からの筋緊張低下、生後10か月～1歳6か月頃迄に、四つ這いの遅れ、独歩の遅れ等のロコモーションの異常に気付いている事が多かった。また1～4歳の合目的な手の運動機能の喪失が強調されている。非典型例とされている、早期からけいれんがあり最初から発達が遅れている群のCDKL5, FOXG1遺伝子異常群では発症が早く、発語があり歩行できる軽症のPreserved speech variant (PSV)では発症は遅い。

## 鑑別診断（除外診断）

折れ線型自閉症、Angelman症候群、Pitt-Hopkins症候群、FMR1関連脆弱X症候群、乳幼児セロイドリポフスチン症、脳性麻痺、周産期脳傷害で常同運動のあるもの、その他。

## 結果

レット症候群のデータベース調査では、全国で100例程度集積することができた。そのうち希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）にレット症候群33名が登録された。

## 考察

レジストリ、データベースを集積することで患者数、病態や併存障害、治療、重症度などを把握することが可能となる。集積されたレット症候群の統計・解析を行い、今後はMECP2遺伝子変異によるてんかんの特徴を把握し、genotype-phenotype相関を明らかにする。さらに登録症例の追跡調査を行って、障害の程度、社会生活状況の推移を把握し、適切な医療支援・福祉対策、新規治療法開発に役立てることを目標とする。

## 治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みられてきているが、有効なものはない。小児神経、側彎の予防の整形外科、歯科的介入、理学療法、作業療法、栄養面の介入などの包括的ケアが必要である。本邦からの新規治療法開発が望まれる。

## 予後

精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎、不整脈による突然死などによる。

## 倫理面への配慮等

本研究では、静岡てんかんセンターと連携し、久留米大学の倫理委員会で審査後、実施の承認を既に受けている。

## 研究業績

### 論文

1. Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, Kitani S, Kakuma T, Uchimura N, Matsuishi T: High incidence of sleep problems in children

with developmental disorders: Results of a questionnaire survey in a Japanese elementary school. *Brain Dev* 36: 35-44, 2014

2. Ohya T, Morita K, Yamashita Y, Egami C, Ishii Y, Nagamitsu S, Matsuishi T: Impaired exploratory eye movements in children with Asperger's syndrome. *Brain Dev* 36: 241-247, 2014

3. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Hirata R, Takahashi S, Nagamitsu S, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T: Relation between circulating GH, IGF-1, ghrelin and somatic growth in Rett syndrome. *Brain Dev* 36: 794-800, 2014

4. Hara M, Ohba C, Yamashita Y, Saitou H, Matsumoto N, Matsuishi T: De novo SHANK3 mutation causes Rett syndrome-like phenotype in a female patient. *Am J Med Genet A*. 2015 Jul;167(7):1593-6. doi: 10.1002/ajmg.a.36775. Epub 2015 Apr 30.

5. Hara M, Takahashi T, Mitsumasa C, Igata S, Takano M, Minami T, Yasukawa H, Okayama S, Nakamura K, Okabe Y, Tanaka E, Takemura G, Kosai K, Yamashita Y, Matsuishi T. Disturbance of cardiac gene expression and cardiomyocyte structure predisposes Mecp2-null mice to arrhythmias. *Scientific Reports* 2015 | 5:11204 | DOI:10.1038/strep11024.

6. Tsuchiya Y, Minami Y, Umemura Y, Watanabe H, Ono D, Nakamura W, Takahashi T, Honma S, Kondoh G, Matsuihisi T, Yagita K. Disruption of MeCP2 attenuates circadian rhythm in CRISPR/Cas9-based Rett syndrome model mouse. *Genes to Cells* 2015 DOI:10.1111/gtc.12305.

7. Egami C, Yamashita Y, Tada Y, Anai C,

Mukasa A, Yuge K, Nagamitsu S, Matsuishi T. Developmental trajectories for attention and working memory in healthy Japanese school-aged children. *Brain Dev* 2015;37:840-848.

8. Iemura A, Iwasaki M, Yamakawa N, Tomiwa K, Anji Y, Sakakihara Y, Kakuma T, Nagamitsu S, Matsuishi T. Influence of sleep-onset time on the development of 18-months-old infants: Japan Children's cohort study. *Brain Dev* 2016;38:364-372.

#### 総説

1. 松石豊次郎、弓削康太郎、七種朋子、山下裕史朗. Rett症候群とてんかん. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.3 1 神経症候群(第2版) - その他の神経疾患を含めて- VI XIV てんかん症候群 その他の重要な病態. 2014, 頁454-459.

2. 松石豊次郎. 特集 慢性疾患児の一生を診る. 神経疾患 Rett症候群. 小児内科, 2016 Vol 48 No.10. 1517-1519.

#### 著書

1. 松石豊次郎. 小児脳神経外科学, 12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識. 小児神経内科領域, 1. 知的障害, 2015年, 頁959-960, 改訂第2版, 山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂

2. 松石豊次郎. 自閉症スペクトラム症(障害), 小児脳神経外科学, 12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識. 小児神経内科領域, 2. 自閉症スペクトラム症(障害), 2015年, 頁960-967, 改訂第2版, 山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂.

3. 松石豊次郎. 注意欠如/多動症(障害), 小児脳神経外科学, 12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識. 小児神経内科

領域, 3. 注意欠如/多動症(障害), 2015年, 頁967-969, 改訂第2版, 山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂

4. 松石豊次郎. 注意欠如/多動症(障害), 小児脳神経外科学, 12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識. 小児神経内科領域, 4. 発達性協調運動障害, 2015年, 頁969, 改訂第2版, 山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂.

5. 松石豊次郎. レット症候群の概要 -1 レット症候群の歴史 レット症候群 診療ガイドブック. 2015年, 頁9-13, 青天目 信、伊藤雅之編、大阪大学出版会

6. 松石豊次郎. よくある症状の解説と対処法. 16. 思春期・第二次性徴、内分泌 レット症候群 診療ガイドブック. 2015年, 頁189-193, 青天目 信、伊藤雅之編、大阪大学出版会

#### 特別講演・シンポジウムなど

1. 松石豊次郎. 神経科学からみた発達障害. 第18回「子どもの心」研修科医 2016.5.8(福岡市)

公益社団法人日本小児科医会主催

2. Orimoto K, Matsuishi T, Yuge K. Development of the therapeutic strategies for Rett syndrome. 第39回日本分子生物学会総会 シンポジウム(生育疾患 その多様性と普遍性を探る), 2016年, 11月30日(横浜).

#### 学会発表

1. 弓削康太郎、七種朋子、平田留美子、中村祐樹、岡村尚昌、原宗嗣、大矢崇志、永光信一郎、山下裕史朗、児島将康、伊藤雅之、松石豊次郎. グレリンはレット症候群の症状を改善するか? レット症候群に対する新規治療開発の検討. 第57回日本小児神経学会

学術集会 2015.5.29 (大阪)

2. 千葉比呂美、松岡美智子、永光信一郎、山下裕史朗、松石豊次郎、櫻井利恵子、角間辰之。

子どもの食行動異常評価尺度 Children's version of Eating Attitudes Test (ChEAT-26)

～日本語版作成と信頼性妥当性の検討～ 第485回日本小児科学会福岡地方会例会。平成27年6月13日。福岡市

3. 島さほ、寺澤藍子、下村豪、弓削康太郎、永光信一郎、山下裕史朗、松石豊次郎。多臓器に症状を呈し、発達遅滞、てんかんのある4か月男児。第79回日本小児神経学会九州地方会。2015.8.2 (北九州)

4. Itoh M, Nabatame S, Tachimori H, Matsuishi T. Study of Rett syndrome epidemiology and database in Japan. 4th European Congress on Rett Syndrome. 2015.10.30-11.1 Roma, Italy

5. Itoh M, Saikusa T, Ikenaga T, Hirayama S, Nabatame S, Matsuishi T. Japanese Rett

Syndrome Database Consortium. RTT 50.1 The 50th Anniversary of the First Publication on Rett Syndrome. Austria September 15-17, 2016.

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
特許取得

発明の名称：グレリンを有効成分として含有するレット症候群(RTT)の予防・治療剤

出願人：学校法人 久留米大学

発明者：松石豊次郎、児島将康、弓削康太郎、原宗嗣、山下裕史朗

出願日：平成27年10月14日

出願番号：特許2015-202751

実用新案登録： 特記なし

その他： 特記なし