

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の  
診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究

(H28-難治等(難) 一般-010)

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成30(2018)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究 ----- 1

伊藤雅之

(資料1) ジュベール症候群関連疾患診断基準

(資料2) MECP2重複症候群のアンケート調査用紙

II. 分担研究報告

1. ジュベール症候群関連疾患の遺伝子解析、診療支援の整備 ----- 10

伊藤雅之

2. ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成 ----- 12

岡 明

3. ジュベール症候群関連疾患の疫学研究、重症度評価法の確立 ----- 13

岩崎裕治

4. MECP2重複症候群の疫学研究 ----- 14

伊藤雅之

5. レット症候群とMECP2重複症候群の臨床基準の作成 ----- 15

松石豊次郎

6. レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断と遺伝疫学調査 ----- 16

高橋 悟

7. レット症候群とMECP2重複症候群の臨床像解析 ----- 17

青天目 信

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 19

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
総括研究報告書

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

本研究では、全国疫学調査の結果に基づきジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群）の診断基準と診療ガイドラインを作成した。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱し遅れる現状がある。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行ってきた。これらの成果から診断基準を作成した。また、各分野の専門家を集め、診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビュー作業を行ない、診療ガイドラインを作成した。さらに、これらジュベール症候群関連疾患の 24 原因遺伝子について、次世代シーケンサーを用いてターゲットシーケンス解析を行った。診断あるいは疑われた 20 症例の解析の結果、5 例の原因遺伝子異常を明らかにした。遺伝子異常の検出率は高いものでないことがわかった。未解明症例について、全エキソーム解析を行い、遺伝疫学的研究を進めた。

一方、本年度よりレット症候群（RTT）と MECP2 重複症候群（MECP2-DS）を対象に、①疫学調査、②遺伝子検査体制の確立、③MECP2-DS の診断基準の作成、④診療ガイドライン作成を行う。RTT と MECP2-DS も稀少性難病であるが、MECP2-DS は近年確立した疾患概念であり極めて認知度が低い疾患である。本研究により、RTT と MECP2-DS の自然歴と実態の解明と診療体制の整備を行い、RTT と MECP2-DS の診療向上をはかる。

研究分担者

岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学教授  
岩崎裕治 東京都立東部療育センター小児科副院長  
松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所客員教授  
高橋 悟 旭川医科大学医学部小児科 講師  
青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学  
助教

研究協力者

神田祥一郎 東京大学大学院医学系研究科小児科学  
助教  
播摩光宣 東京大学大学院医学系研究科形成外科学  
助教  
真野浩志 東京大学大学院医学系研究科リハビリテ  
ーション学助教  
高木真理子 東京都立東部療育センター小児科医師  
真野ちひろ 東京都立東部療育センター小児科医師  
井手秀平 東京都立北療育センター城南分園 園長  
小保内俊雅 多摩北部医療センター小児科 部長  
野田英一郎 東京都立小児総合医療センター眼科  
医長  
北見欣一 東京都立小児総合医療センター 医師

A. 研究目的

ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診断基準と診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。我々は全国調査を行い、約 100 名の患者数を把握し多様な臨床像を呈することを明らかにしてきた。これまでの研究成果から、小児科、小児神経科、小児腎臓科、小児眼科、リハビリテーション科、療育、臨床遺伝等の専門家を集め、これら 4 疾患の診療ガイドラインを作成する。また、ジュベール症候群関連疾患の 24 個の原因遺伝子は、すべて繊毛の構造に関連する分子をコードし、その分子の多くは数 100kDa に及ぶ巨大分子である。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ないのが現状である。そこで、次世代シーケンサーを用いて、既知 24 原因遺伝子を対象にターゲットシーケンス解析と全エキソーム解析を行い、効率的な遺伝子診断システムを確立し、診療支援を進めた。

さらに、本研究では、①レット症候群（RTT）の追跡調査と MECP2 重複症候群（MECP2-DS）の疫学調査を行い、その結果から自然歴、臨床および遺伝学的実

態を明らかにし、②遺伝子検査の体制を確立し、③診断基準を作成し、④診療ガイドライン作成をする。さらに、関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTT と MECP2-DS の普及と啓発に努める。また、レット症候群の新規臨床試験も視野に入れ、臨床評価、重症度判定の文献を紹介し、臨床の現場で使用可能な、本邦で有用な情報を採択し、国際比較が可能なものを確立する。

RTT と MECP2-DS は、双方とも遺伝子発現調節因子である MECP2 の異常により発症する疾患で、RTT は機能喪失、MECP2-DS は機能獲得により生じる。双方とも重度の知的障害と種々の神経症状を呈する。MECP2-DS は 2005 年に初めて報告された新しい疾患概念であり、臨床経過と遺伝子診断の実態把握がなされていない。そこで、文献的、および患者会の協力を得て、MECP2-DS の臨床的特徴整理と診断基準作成のための資料収集と検討を行なった。

## B. 研究方法

これまでの調査の内容から、Clinical questions (CQ) を抽出し、対象疾患の臨床像の多様性と特殊性から、東京大学医学部附属病院を中心に診療経験のある専門家を集め、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のマニュアルに従って診療ガイドライン作成委員会 (委員長: 岡明) を作った。その後、PubMed からの 544 論文と医学中央雑誌からの 125 論文をシステマテック・レビュー対象とし、CQ に基づいて各執筆担当者が作業を行なった。各執筆者による原稿作成と編集委員会による編集作業、および患者会の意見を取り入れ、診療ガイドラインを作成した。診断基準は、患者会の協力のもと文献的考証を加えて作成した。遺伝子診断は、臨床的にジュベール症候群関連疾患と診断あるいは疑われた患者の血液より抽出した DNA である。これまで、30 例の DNA 検体を解析した。既知の 24 原因遺伝子に対して multiplex primers を設計し、マニュアルに従って次世代シーケンサー (Ion Torrent, Life Technologies 社) でターゲットシーケンス解析を行った。その後、遺伝子異常が見つかった際には、SNP データベースへの照会とし病因性が想定されるものについて、サンガー法による DNA シーケンス解析で検証を行った。遺伝子異常がなかった場合は、全エクソーム解析を行った。

RTT と MECP2-DS の研究では、疫学調査と遺伝子診断体制の構築、重症度分類、診断基準の策定を行う。

①疫学調査とその解析: RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行う。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を明らかにする。また、MECP2-DS 患者の疫学調査は小児神経学会ネットワークと主要な医療・療育機関へのアンケートを行う。MECP2-DS 患者の一次調査の結果、必要に応じて遺伝子診断を行う。遺伝子診断は次の②の体

制下で行う。MECP2-DS の患者数 (有病率) を解明し、二次調査により MECP2-DS の自然歴と実態を明らかにする。これらの臨床データを基に患者家族会の協力下で MECP2-DS 患者データベースを構築する。

②遺伝子診断の体制整備: RTT の遺伝子診断は、MECP2 と FOXP1、CDKL5 について調べる。MECP2-DS の遺伝子診断は MLPA 法あるいは定量 PCR 法による。RTT の遺伝子診断は、MECP2、CDKL5、FOXP1 遺伝子についてサンガー法あるいは MLPA 法にて行った。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行った。MECP2-DS では、診断が確定している症例の検体を用いて、アレイ CGH 法と比べ安価で簡便な MLPA 法の診断精度を検討した。

③MECP2-DS の症例報告、総説論文をまとめて、臨床症状をまとめて、診断基準作成のための資料とする。一方、これまでの海外の現状と論文等より、診断基準を作成し、妥当性について検討を行う。

④世界約 70 の論文を集め、内容を吟味して目的にあった使用の一覧表を作成した。運動機能、精神機能の評価、総合評価法、親や養育者の負担、心理的側面の評価法、探索的な研究も網羅した。

(倫理面への配慮)

ジュベール症候群関連疾患の遺伝子診断は、国立精神・神経医療研究センター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を得て行われた。RTT と MECP2-DS の遺伝子診断は、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。

臨床研究においては、当該施設の倫理委員会の承認を得たのち、対象患者の両親あるいは養護者への十分なインフォームドコンセントによる研究参加の意思表示のもとで行った。MECP2-DS のアンケート調査は、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果と考察

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビューにより、診療ガイドラインを作成した。対象論文には症例報告や総説が多く、専門家の意見を交えて編集作業にあたった。作成した診断基準は、アンケート調査の結果と照らし合わせて妥当であると考えられた。今後、作成した診断基準と診療ガイドラインを日本小児神経学会、日本神経学会のパブリックコメントを加えて編集し、運用する。

ジュベール症候群関連疾患の遺伝子解析では、検索した 30 検体のうち、ターゲットシーケンス解析及びサンガー法による病因性があると考えられた遺伝子異常は 5 検体であった。5 例はいずれもミスセンス変異であり、1 アレルに欠失が認められた。5 例のうち、3 例が C5ORF42 で、CEP290 と TMEM67 が各 1 例

であった。ターゲットシーケンス解析は25%の検出率であり、決して高いものでないことがわかった。*CEP290*と*TMEM67*は約10%程度と報告され、比較的頻度が高い原因遺伝子とされていたが、今回の解析では頻度が低かった。残り25例について、全エクソーム解析を行なった。全エクソーム解析の結果、20例の原因遺伝子を明らかにした。今後、臨床像との比較検討を行う。

(参考文献)

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構発行. 2016年3月15日.
2. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集, 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2015年3月15日.
3. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013;12(9):894-905.
4. Coppieters F, Lefever S, Leroy BP, De Baere E. *CEP290*, a gene with many faces: mutation overview and presentation of *CEP290*base. *Hum Mutat* 2010;31(10):1097-108.

RTTとMECP2-DSの研究では、以下のように進めている。

①疫学調査とその解析：RTT患者データベースに登録されている130例のうち5年以上の登録期間を有する登録者に対して、調査を始めた。MECP2-DSの疫学調査は、患者会の協力のもと診断基準(案)を作成し、これに該当する患者の有無を一次調査とした。740施設の調査対象のうち589施設から回答を得た(回答率79.6%)。39施設、54名の患者がいることがわかった。さらに、より詳細な臨床情報の収集と診断基準の検定のため二次調査を39施設に対して行ない、回答収集中である。RTTの自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。また、MECP2-DSの疫学調査は、これまで世界的にも報告がなく、貴重な資料を提供することができる。

②遺伝子診断の体制整備：RTTの遺伝子診断は31例で行い、疾患に関連した*MECP2*遺伝子変異を15例に同定した。*MECP2*遺伝子変異がない症例では、診断基準に合致していないことが多かった。診断基準に合致していたが*MECP2*遺伝子変異がない症例では、全エクソーム解析を行い、解析を進めている。このうち、*MECP2*遺伝子の低頻度モザイク変異の1例を診断した。サンガー法とMLPA法を組み合わせることで、90%以上の患者で*MECP2*遺伝子変異が同定されるが、例外的に低頻度体細胞モザイク変異では見逃されることがあることがわかった。MECP2-DSの遺伝子診断

は、患者会の協力のもとMLPA法あるいは定量PCR法による検査体制を確立した。アレイCGH法にて診断が確定している3名の男性患者、2名の女性保因者で、MLPA法の診断精度を検討した。すべての対象でMLPA法により診断可能であることが検証できた。MLPA法によりMECP2重複の有無を評価することで、効率的に診断することができる。さらに、アレイCGH法による重複領域の決定が必要である。

③MECP2-DSの臨床的な特徴を文献的に調べた。その結果、主症状は重度の知的障害、乳児期からの筋緊張低下、進行性の痙性麻痺、繰り返す感染(易感染性)であり、約半数でてんかんを合併することがわかった。検査所見として、IgAやIgG2の低値、頭部MRIで脳室拡大、大脳萎縮、脳梁低形成、小脳の萎縮などを認めることがある。

④RTTの臨床評価を、①重症度分類、②臨床評価項目、③臨床試験に分けて評価スケールの名称、指標のターゲットと指標項目数、および内容などを文献的に調べた。実際の臨床研究、治験などの内容に合わせて適宜使用できることを目指して作成を行った。

#### D. 結論

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会と患者会の協力のもとに診療ガイドラインを作成した。また、ジュベール症候群関連疾患の既知24原因遺伝子について、ターゲットシーケンス解析および全エクソーム解析を行なった。これまで、30検体を解析し、25例の遺伝子異常を明らかにした。未診断例の解析を進めている。

RTT患者データベース登録の追跡調査とMECP2-DS患者の疫学調査を行なっている。また、対象疾患の遺伝子診断体制を整備している。臨床評価系と重症度分類を作成し、臨床研究に応用する。MECP2-DSは、多臓器に及ぶ多彩かつ重篤な症状を呈するため、全身を考慮に入れた診療が必要である。より良い診療を行う上で臨床像を明らかにし、診療体制を整備することが重要である。

#### E. 健康危険情報

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama H, Maeda K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S, Arima M. Arima Syndrome with specific variations of *CEP290* gene; clinical comparison with Joubert syndrome and Joubert syndrome-related diseases. *Brain Dev* 2018;40:259-267.
2. Dai H, Goto Y, Itoh M. Insulin-like Growth

- Factor Binding Protein-3 Deficiency Leads to Behavior Impairment with Monoaminergic and Synaptic Dysfunction. *Am J Pathol* 2017;187(2): 390-400.
3. Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Hara M, Okamoto M, Okayama S, Nakamura K, Kosai K-I, Yamashita Y, Matsuishi T. Pathogenesis of lethal aspiration pneumonia in Mecp2-null mouse model for Rett syndrome. *Sci Rep* 2017;7:12032.
  4. Yuge K, Hara M, Okabe R, Nakamura Y, Okamura H, Nagamitsu S, Yamashita Y, Orimoto K, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study. *J Neurol Sci* 2017;377:219-223.
  5. 松石豊次郎. 1-16. Rett 症候群. 稀少てんかん診療指針. 第 2 章 疾患の特徴と診療指針 1. てんかん症候群、日本てんかん学会 (編集). 診断と治療社、2017 年、90-93.
  6. 松石豊次郎. 21. レット症候群. てんかんの指定難病ガイド、厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患政策研究事業「稀少難病てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班. 日興美術株式会社、2017 年、46-47.
  7. Harada K, Yamamoto M, Konishi Y, Koyano K, Takahashi S, Namba M, Kusaka T. Hypoplastic hippocampus in atypical Rett syndrome with a novel FOXP1 mutation. *Brain Dev* 2018;40:49-52.
  8. Shioda T, Takahashi S, Kaname T, Yamauchi T, Fukuoka T. MECP2 mutation in a boy with severe apnea and sick sinus syndrome. *Brain Dev* 2018 (in press).
  9. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev* 2018;40(3):188-195.
2. 学会発表
1. Itoh M, Takagi M, Mano C, Iwasaki Y, Oka A. Clinical Characterization of Japanese Patients with Joubert Syndrome and Its Related Diseases. The 2017 FASEB Science Research Conferences, Biology of Cilia and Flagella. Scottsdale, Arizona, USA. 18 July, 2017.
  2. Itoh M, Dai H. Insulin-like growth factor binding protein-3 affects behavior activity through monoaminergic function and synaptic formation. European Academy of Paediatrics 2017 Congress and MasterCourse. Ljubljana, Slovenia, 15 October, 2017.
  3. Yuge K, Saikusa T, Shimomura G, Okabe R, Okamura H, Hara M, Nagamitsu S, Yamashita Y, Kojima M, Matsuishi T. Can Ghrelin improve dystonia, tremor and autonomic nerve dysfunction in patients with rett syndrome? 14th AOCCN, Fukuoka, 13 May, 2017.
  4. Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Okayama S, Nakamura K, Taniwaki T, Yamashita Y, Matsuishi T. Lung abnormalities in Mecp2-null mouse model of Rett syndrome. WCN 2017, Kyoto, 16 Sept., 2017.
  5. 渡邊肇子、齋藤菜穂、大越優美、福水道郎、高橋悟、林 雅晴. 年長 Rett 症候群の 1 剖検例. 第 59 回日本小児神経学会総会、平成 29 年 6 月 15 日、大阪市
  6. 高橋 悟、田中亮介、岡野聡美、岡山亜貴恵、鈴木菜生、東 寛. MECP2 重複症候群の遺伝子診断体制の確立. 第 31 回日本小児神経学会北海道地方会、平成 30 年 3 月 3 日、札幌市
  7. 岩谷祥子、下野九理子、林良子、廣恒実加、谷河純平、富永康仁、青天目信、大藪恵一. 症候性焦点性てんかんにおける脳磁図の有効性の検討. 第 51 回日本てんかん学会学術集会:平成 29 年 11 月 3-5 日、京都
  8. 林良子、下野九理子、澁谷与扶子、廣恒実加、近藤秀仁、岩谷祥子、橘雅弥、富永康仁、青天目信、大藪恵一. 当院小児科におけるペランパネル導入例の検討. 第 51 回日本てんかん学会学術集会:平成 29 年 11 月 3-5 日、京都
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
なし。
  2. 実用新案登録  
なし。
  3. その他  
なし。

(資料1) ジュベール症候群関連疾患診断基準

1) ジュベール症候群関連疾患（有馬症候群を除く）

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要症状

- ①精神運動発達遅滞
- ②筋緊張低下（主に乳児期）または運動失調の存在あるいは既往
- ③異常な呼吸（無呼吸、多呼吸、失調呼吸など）、またはその既往
- ④眼球運動失行・眼振・斜視など眼球運動の異常

B. 検査所見

頭部 MRI 所見での神経放射線学的異常

- ①Molar Tooth Sign (MTS) を有する脳幹や小脳虫部の形成異常がある。
- ②MTS はないが、小脳虫部の形成異常がある。

C. 鑑別診断

アーノルド・キアリー奇形、ダンディー・ウォーカー症候群、コーガン症候群、遺伝性及び孤発性小脳形成異常、くも膜嚢胞、脊髄小脳変性症を除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の①と②+B の①を満たし、C を除外したもの

Probable: A の①と②+A の③または④+B の②を満たし、C を除外したもの

<参考所見>

1. 臨床所見

- ①顔貌の特徴：突出した左右に狭い前額、高い弓状の眉、眼瞼下垂、広い鼻梁、大きな開口した三角の口、舌の突出、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、低位で厚い耳介など。
- ②眼障害、腎障害、肝障害、口腔周囲の異常（口唇裂、分葉舌、舌・口唇結節、複数の小帯など）や指の奇形などを合併することがある。

2. 検査所見

- ①血液検査：貧血、腎機能障害、肝機能障害など
- ②尿検査：低浸透圧尿、高β2マイクログロブリン尿など
- ③眼底検査：脈絡膜・網膜欠損、網膜変性など
- ④網膜電位 (ERG) 検査：反応消失または著減
- ⑤腹部画像検査：腹部 CT、MRI、超音波検査による脂肪肝、肝線維症、肝硬変などの肝障害や多発性腎嚢胞などの腎障害
- ⑥腎生検：ネフロン癆、腎嚢胞などの腎障害
- ⑦脳 MRI：拡散テンソル画像での上小脳脚や皮質脊髄路における交叉の消失

3. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで以下の 35 遺伝子が報告されている（2017 年 12 月現在）。

*AHI1*, *ARL13B*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *C5orf42*, *CC2D2A*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CSPP1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KIAA0556*, *KIAA0586*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5 (IQCB1)*, *OFD1 (CXORF5)*, *PDE6D*, *POC1B*, *RPGRIP1L*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TTC21B*, *ZNF423*。

## 2) 有馬症候群

Definite、Probable を対象とする。

### A. 主要症状

- ①重度の精神運動発達遅滞
- ②乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- ③病初期からみられる視覚障害（網膜部分欠損などを伴うことがある）
- ④顔貌の特徴：眼瞼下垂（片側あるいは両側性で症状の変動があることがある）、 および眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口を伴うことがある。

### B. 検査所見

- ①頭部 CT、MRI 所見での神経放射線学的異常：Molar Tooth Sign (MTS) を有する脳幹や小脳虫部の形成異常、あるいは MTS はないが小脳虫部の形成異常がある。
- ②血液検査：貧血、高 BUN、高クレアチニン血症
- ③尿検査：低浸透圧尿、高  $\beta 2$  マイクログロブリン尿、NAG 尿
- ④網膜電位（ERG）検査：反応消失又は著減
- ⑤腎 CT、MRI、超音波検査：多発性腎嚢胞
- ⑥腎生検：ネフロン瘻
- ⑦腹部エコー検査：脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群

#### <診断のカテゴリー>

Definite：A の 4 項目全て+B の①を満たし、C を除外したもの

Probable：A の①と④+B の①+B の②から⑦の検査所見 4 項目以上を満たし、C を除外したもの

#### <参考所見>

##### 1. 臨床所見

病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

##### 2. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで *CEP290* 遺伝子の特定の変異が知られている。

[注 1] ジュベール症候群関連疾患および有馬症候群の診断には、臨床症状に加えて検査も必要となる。

[注 2] 診断が確定しない疑い例については、他の疾患の鑑別も行いながら、ジュベール症候群および有馬症候群の診断に関わる定期的な検査を実施することが望ましい。



(資料2) MECP2 重複症候群のアンケート調査用紙

一次調査用紙

**MECP2 重複症候群の疫学調査 一次調査用紙**

貴診療科における過去 1 年間 (平成 28 年 12 月 1 日から平成 29 年 12 月 1 日まで) の  
 受診患者についてご記入ください (延べの受診件数ではなく、**受診患者の人数**でお願い  
 いたします)。

全国の MECP2 重複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. 往信の「MECP2 重複症候群の診断基準 (案)」に該当する患者 (含疑い例)。

MECP2 重複症候群	0. なし	1. あり	男 _____ 例 女 _____ 例
-------------	-------	-------	------------------------

2. ご相談やご連絡がありましたら、ご記入ください。

記載医師御氏名: \_\_\_\_\_

貴施設名・ご所属: \_\_\_\_\_

記載年月日: \_\_\_\_\_

該当する患者様の有無に関わらず、上記アンケートにご協力を賜わり、ご返信いただけま  
 すようお願い申し上げます。また、この一次調査をもとに、今後二次調査を予定しており  
 ますので、ご協力をお願い申し上げます。

当研究グループでは MECP2 重複症候群の遺伝子検査を行なっています。必要の際には  
 往信はがきの下に記載している事務局までお問い合わせください。

**MECP2 重複症候群の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。

このたび、MECP2 重複症候群疫学調査へのご協力をお願いさせていただきます。新生児期から重度な障害  
 MECP2 重複症候群は、2005 年に初めて報告された疾患です。新生児期から重度な障害  
 を呈し、特徴的な臨床像と MECP2 遺伝子検査により診断が可能です。また、稀少性が高く、  
 患者数や臨床実態が不明です。そのため、厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策  
 事業) と日本医療研究機構 (難治性疾患実用化事業) により、MECP2 重複症候群疫学調  
 査を行うこととさせていただきます。

お忙しいところ誠に恐縮ですが、趣旨をご理解いただき、下記診断基準 (案) をご参考  
 に、返信裏面の質問事項にご回答いただき、平成 30 年 1 月 31 日までにこの投函いただき  
 たく存じます。ご回答は疫学解析の後、本邦の MECP2 重複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。また、該当する患者さんがお  
 られましたら、改めて二次調査をさせていただきます。

なおとぞ、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。また、当研究グループでは MECP2 重複症候群の遺伝子検査を行  
 なっていますので、必要の際には下記事務局までお問い合わせください。

**MECP2 重複症候群の診断基準 (案)**

アンジェルマン症候群、レット症候群など他の精神運動発達遅滞を伴う疾患が確定して  
 いない。

次の主項目の 4 項目以上、あるいは主項目の 3 項目かつ副項目の 3 項目以上を満たす。

A. 主項目

1. 重度の知的障害
2. 乳児期からの筋緊張低下
3. 繰り返す感染 (易感染性)
4. 幼児期以降の難治性てんかん
5. 消化器症状 (重度の便秘、胃食道逆流)
6. 特徴的な顔貌 (細長い指と細長い爪、落ちくぼんだ目、眼間距離、広い鼻梁、受  
 け口、小さな口、テント状の口、大きな目)

B. 副項目

1. 男児 (男性)
2. アデノイド肥大
3. 手・腕の常同運動
4. 進行性の痙攣性麻痺

「常同運動」とは、腕をハタハタ上下左右に動かすこと、上肢を前後に揺らすこと、指を口に持つことなどの繰返  
 し動作も含まれます。

**お問い合わせ先:** 「MECP2 重複症候群疫学調査」事務局 伊藤雅之  
 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経医療研究センター疫学研究第二部  
 電話: 042-341-2712 (内線 5823) / E-Mail: itoh@nncnp.go.jp

MECP2重症症候群 第二次調査個人票

日本脳炎研究開発機構 レッド細胞製剤とMECP2重症症候群の関連性に関する臨床的疫学調査の進展に関する研究

この調査票はMECP2重症症候群の真面目な回答のために使用し、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び、または、上か( )、内にご記入ください。質問に「特」とある項目は複数回答可です。
補記: 「発熱運動」とは、顔面/口/舌/上下左右に動かし、上肢を前後に揺らすことも含まれます。その際には、「特」あるいは「上肢」を選んでください。これは医師がよく見られる動きです。ご参考にご覧ください (https://youtu.be/y58n2Wzcd8) (ご参考のご厚意による画像の提供のため、外部流出からいようアドレスの取り除きに注意してください)。

口と指 (爪) の常同運動\*\*とは、指を口を持っていく繰り返しの動作です。指端が、指先の線路のように、指先や他の変形、爪割れがあることがあります。

記載者氏名 平成 年 月 日
居住地 電話
所在地 E-MAIL
担当診療科 1. 小児科 2. 小児神経科 3. その他 ( )

調査対象 性 1 男 2 女
生年月日 昭和 平成 3 西暦 ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日
居住地 都・道・府・県・市・町・村・区・市・県・不明
患者番号

記載日現在の年齢 ( ) 歳 ( ) カ月
推定発症年齢 ( ) 歳 ( ) カ月
質疑応答日時年齢 ( ) 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. MECP2重症症候群 2. MECP2重症症候群の疑い
1 症状 ( )
2 遺伝子診断 ( )
3 その他 ( ) 9 不明

I 初診時に認められた症状

1 【視】運動発達遅滞 0 無 1 顕定 2 遅延 3 座位 4 四つ這い移動 5 独歩
2 【視】運動時姿勢の異常 0 無 1 四つ這い移動の異常 2 つまき歩き 3 他 ( )
3 手の自目的運動の消失 0 無 1 有 9 不明
4 【視】常同運動\* 0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 ( )
5 口と指 (爪) の常同運動\*\* 0 無 1 有 ( )
6 【視】筋緊張の異常 0 無 1 低下 2 亢進 3 シストニア 4 他 ( )
7 【視】繰り返す感染 0 無 1 呼吸器感染 2 他 ( )
8 【視】消化器症状 0 無 1 重度の便秘 2 胃食道逆流 3 他 ( )
9 【視】情緒の異常 0 無 1 奇声 2 興奮 3 自傷 4 固執 5 泣く 6 鬱状態 7 他 ( )
10 言語発達 0 表出言語なし 1 単語のみあり ( ) 語 2 二語あり 9 不明
11 【視】ぐいせん 0 無 1 有 発熱けいれん 2 無熱けいれん
12 【視】特徴的な顔貌 0 無 1 細長い指と細長い爪 2 落ちくぼんだ目 3 眼開閉離 4 広い鼻梁 5 受け口 6 小さく口 7 テント状の上唇 8 大きな耳 9 他 ( )
13 進行性弱性麻痺 0 無 1 有
14 アテアイト肥大 0 無 1 有
15 【視】歯科・口腔 0 無 1 歯並び 2 歯並び、咬合異常 3 嚙む、飲み込み異常 4 舌で食物を出す 5 他 ( )
16 その他 0 無 1 有 ( )

II 家族歴 (\* 血縁結婚、養育者は、問診で知り得た範囲内で精確です。可能であれば、三世代までは即けてください。)

1 血縁結婚 0 無 1 有 (内容 ) 9 不明
2 【視】疾患 (罹患者との診断) 0 無 1. MECP2重症症候群 ( ) 2 自閉症 ( )
3 他の知的障害 ( )
4 その他 (具体的に: ; 病名 )

III 母親の本居住歴について

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 在胎週数 (週 日) 体重 (g) 身長 (cm) 頭圍 (cm)

V 既往症

1 呼吸器感染症 乳児期 (~1歳) 0 無 1 有 (細菌性 回/年、ウイルス性 回/年、その他 回/年) 9 不明
2 幼児期 (1歳~6歳) 0 無 1 有 (細菌性 回/年、ウイルス性 回/年、その他 回/年) 9 不明
3 学童期 (7歳~) 0 無 1 有 (細菌性 回/年、ウイルス性 回/年、その他 回/年) 9 不明
4 その他の感染症名 (罹患者年齢) 0 無 1 有 ( ) 9 不明
5 その他の疾患名 (罹患者年齢) 0 無 1 有 ( ) 9 不明
6 外傷 (部位と受傷年齢) 0 無 1 有 ( ) 9 不明
7 骨折 (部位と年齢) 0 無 1 有 ( ) 9 不明
8 手術 (内容と年齢) 0 無 1 有 ( ) 9 不明
9 その他 (内容と年齢) 0 無 1 有 ( ) 9 不明

VI 現在の特徴的状況の有無について \* ( ) 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 頭圍の発育速度低下 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 手足が冷たい 0 無 1 有 ( ) 歳 カ月から) 9 不明
7 その他 (内容と年齢) 0 無 1 有 (内容 ) ; 歳 カ月)

b 運動機能

1 顕定 0 無 1 有 ( ) 歳 カ月から) 9 不明
2 遅延 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 有の場合、その異常パターン 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 【視】有の場合、その異常パターン 1 構振れ (先頭傾) 歩行 2 つま先歩行 3 その他( ) 9 不明
8 手の自目的運動の消失 0 無 1 有 ( ) 歳 カ月から) 9 不明
9 【視】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 口と指 (爪) の常同運動\*\* 0 無 1 有 ( )
11 他の特徴的運動 0 無 1 有 (内容: ) 歳 カ月から)
(時期: ) 歳 カ月から)
12 【視】筋緊張異常 0 無 1 低下 ( ) 歳 カ月から) 2 亢進 ( ) 歳 カ月から)
3 シストニア性 ( ) 歳 カ月から) 9 不明
13 脊柱異常 側弯 0 無 1 有 (内容 ) ( ) 歳 カ月) 9 不明
14 脊柱異常 後弯・前弯 0 無 1 有 (内容 ) ( ) 歳 カ月) 9 不明
15 運動機能の退化 0 無 1 有 (内容 ) ( ) 歳 カ月から) 9 不明
16 その他 0 無 1 有 ( )

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

ジュベール症候群関連疾患の遺伝子解析、診療支援の整備

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  
研究協力者 小保内俊雅 多摩北部医療センター小児科 部長  
研究協力者 野田英一郎 東京都立小児総合医療センター眼科 医長  
研究協力者 北見欣一 東京都立小児総合医療センター神経内科 医師

研究要旨

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群）の 24 原因遺伝子について、次世代シーケンサーを用いてターゲットシーケンス解析を行った。診断あるいは疑われた 20 症例の解析の結果、5 例の原因遺伝子異常を明らかにした。遺伝子異常の検出率は高いものでないことがわかった。未解明症例について、全エキソーム解析を進め、全例の解析結果を待って遺伝疫学的解明を行う。

A. 研究目的

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群）の原因遺伝子は、これまで 24 個の遺伝子が知られている。これらの遺伝子はすべて繊毛の構造に関連する分子をコードし、その分子の多くは数 100kDa に及ぶ巨大分子である。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ないのが現状である。そこで、次世代シーケンサーを用いて、既知 24 原因遺伝子を対象にターゲットシーケンス解析を行う。これにより、効率的な遺伝子診断システムを確立し、診療支援を行う。

前年度の成果を踏まえ、遺伝子診断に至らなかった症例について全エキソーム解析を行い、ターゲットシーケンス解析の正確性と原因遺伝子の新規性について検討した。

B. 研究方法

対象は、臨床的にジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患と診断あるいは疑われた患者の血液より抽出した DNA である。これまで、30 例の DNA 検体を解析した。解析は次のように行った。

はじめに、既知の 24 原因遺伝子に対して multiplex primers を設計し、マニュアルに従って次世代シーケンサー（Ion Torrent, Life Technologies 社）でターゲットシーケンス解析を行った。その後、遺伝子異常が見つかった際には、SNP データベースへの照会とし病因性が想定されるものについて、サンガー法による DNA シーケンス解析で検証を行った。遺伝子異常がなかった場合は、全エキソーム解析を行った。

遺伝子診断は、当該施設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を得

て行われた。

C. 研究結果と考察

遺伝子解析した 30 検体のうち、ターゲットシーケンス解析及びサンガー法による病因性があると考えられた遺伝子異常は 5 検体であった。5 例はいずれもミスセンス変異であり、1 アレルに欠失が認められた。5 例のうち、3 例が *C5ORF42* で、*CEP290* と *TMEM67* が各 1 例であった。25 例について、全エキソーム解析を行なった。

これまでのところ、ターゲットシーケンス解析は 25% の検出率であり、決して高いものでないことがわかった。*CEP290* と *TMEM67* は約 10% 程度と報告され、比較的頻度が高い原因遺伝子とされていたが、今回の解析では頻度が低かった。全エキソーム解析の結果、20 例の原因遺伝子を解明した。

（参考文献）

1. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013;12(9):894-905.
2. Coppieters F, Lefever S, Leroy BP, De Baere E. CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mutat* 2010;31(10):1097-108.

D. 結論

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の既知 24 原因遺伝子について、ターゲットシーケンス解析を開発した。これまで、30 検体を解析し、25 例の遺伝子異常を明らかにした。全エキソーム解析を用いて、未診断例の解析を進めている。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama H, Maeda K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S, Arima M. Arima Syndrome with specific variations of *CEP290* gene; clinical comparison with Joubert syndrome and Joubert syndrome-related diseases. *Brain Dev* 2018;40(4):259-267.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2017.11.002>.

2. 学会発表

1. Itoh M, Takagi M, Mano C, Iwasaki Y, Oka A. Clinical Characterization of Japanese Patients with Joubert Syndrome and Its Related Diseases. The 2017 FASEB Science Research Conferences, Biology of Cilia and Flagella. Scottsdale, Arizona, USA. July 18, 2017.

F. 知的財産権の出願・登録状況なし。

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成

研究分担者 岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授  
研究協力者 神田祥一郎 東京大学大学院医学系研究科小児科学 助教  
研究協力者 播摩光宣 東京大学大学院医学系研究科形成外科学 助教  
研究協力者 真野浩志 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション学 助教

研究要旨

本研究では、ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。これまでの研究成果から、各分野の専門家を集め、診療ガイドライン作成委員会を作り、システマティック・レビュー作業により診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。我々は全国調査を行い、患者数と多様な臨床像を呈することを明らかにしてきた。これまでの研究成果から、小児科、小児神経科、小児腎臓科、小児眼科、リハビリテーション科、療育、臨床遺伝等の専門家を集め、これら4疾患の診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法と結果

対象疾患の臨床像の多様性と特殊性から、東京大学医学部附属病院小児科を中心に診療経験のある専門家を集め、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のマニュアルに従って診療ガイドライン作成委員会を作った。その後、岩崎裕治ら（分担研究者：東京都立東部療育センター）の作成した Clinical questions (CQ) を検討し、PubMed からの 544 論文と医学中央雑誌からの 125 論文をシステマティック・レビュー対象とした。各執筆者による原稿作成と編集委員会による編集作業、および患者会の意見を取り入れ、診療ガイドラインを作成した。

C. 考察

システマティック・レビューのために検索しえた論文は相当数にのぼるが、症例報告や総説が多く、専門家や患者会の意見を交えて個別の CQ への対応を行なった。今後、作成した診療ガイドラインは日本小児神経学会と日本神経学会のパブリックコメントを加えて再編集し、運用していく。

(参考文献)

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構発行. 2016年3月15日.
2. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集, 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2015年3月15日.

D. 結論

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会と患者会の協力のもとに診療ガイドラインを作成した。

E. 研究発表

なし。

ジュベール症候群関連疾患の疫学研究、重症度評価法の確立

研究分担者 岩崎裕治 東京都立東部療育センター小児科 副院長  
研究協力者 高木真理子 東京都立東部療育センター小児科 医師  
研究協力者 真野ちひろ 東京都立東部療育センター小児科 医師  
研究協力者 井手秀平 東京都立北療育センター城南分園 園長

研究要旨

本研究では、全国疫学調査の結果に基づきジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群）の診断基準を作成し、診療ガイドラインを作成した。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れる現状がある。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行ってきた。これらの実績から診断基準を作成した。また、診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビュー作業を行ない、診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

これまで、我々はジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の全国疫学調査を行い、患者数と臨床症状の特異性などについて明らかにしてきた。対象疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、診断が遅れることによる治療や療育の対応が混乱することが少なくない。本邦では、全国に約 100 名の患者数と少ないため、経験のある診療にあたる医療機関と関係者が少ないのが現状である。このため、我々は診断依頼などの診療支援を行ってきた。これらの成果に基づき、診断基準の作成と診療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法と結果

アンケート調査の内容から、Clinical questions (CQ) を抽出し、岡明ら（分担研究者：東京大学医学部附属病院）とともに診療ガイドライン作成委員会を作った。また、PubMed からの 544 論文と医学中央雑誌からの 125 論文をシステマテック・レビュー対象とし、診療ガイドラインを作成した。

一方、これまでの海外の現状と論文等より、診断基準を作成し、妥当性について検討を行った。

C. 考察

診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビューにより、診療ガイドラインを作成した。対象論文には症例報告や総説が多く、専門家の意見を交えて編集作業にあたった。一方、作成した診断基準は、アンケート調査の結果と照らし合わせて妥当であると考えられた。

今後、作成した診断基準と診療ガイドラインを日

本小児神経学会、日本神経学会のパブリックコメントを加えて編集し、運用する。

（参考文献）

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構発行. 2016年3月15日.
2. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集, 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2015年3月15日.

D. 結論

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会を作り、診断基準と診療ガイドラインを作成した。

E. 研究発表

なし。

MECP2重複症候群の臨床疫学研究

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長  
研究協力者 北見欣一 東京都立小児総合医療センター 医師

研究要旨

本研究では、①レット症候群（RTT）とMECP2重複症候群（MECP2-DS）の疫学調査、②遺伝子検査の体制の確立、③MECP2-DSの診断基準の作成、④診療ガイドライン作成を行う。これにより、RTTとMECP2-DSの自然歴と実態の解明と診療体制の整備を行うことができる。結果的に、稀少性難病であるRTTとMECP2-DSの診療向上をはかる。

A. 研究目的

本研究では、①レット症候群（RTT）の追跡調査とMECP2重複症候群（MECP2-DS）の疫学調査を行い、その結果から自然歴、臨床および遺伝学的実態を明らかにし、②遺伝子検査の体制を確立し、③診断基準を作成し、④診療ガイドライン作成をする。さらに、関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTTとMECP2-DSの普及と啓発に努める。

B. 研究方法

①疫学調査とその解析：RTT患者データベース登録されている患者の追跡調査を行う。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を明らかにする。また、MECP2-DS患者の疫学調査は小児神経学会ネットワークと主要な医療・療育機関へのアンケートを行う。MECP2-DS患者の一次調査の結果、必要に応じて遺伝子診断を行う。遺伝子診断は次の②の体制で行う。MECP2-DSの患者数（有病率）を解明し、二次調査によりMECP2-DSの自然歴と実態を明らかにする。これらの臨床データを基に患者家族会の協力下でMECP2-DS患者データベースを構築する。

②遺伝子診断の体制整備：RTTの遺伝子診断は、MECP2とFOXG1、CDKL5について調べる。MECP2-DSの遺伝子診断はMLPA法あるいは定量PCR法による。

C. 結果

①疫学調査とその解析：RTT患者データベースに登録されている130例のうち5年以上の登録期間を有する登録者に対して、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼し、回収を始めた。MECP2-DSの疫学調査は、患者会の協力のもと診断基準（案）を作成し、これに該当する患者の有無を一次調査とした。740施設の調査対象のうち589施設から回答を得た（回答率79.6%）。39施設、54名の患者がいることがわかった。さらに、より詳細な臨床情報の収集と診断基準の検定のため二次調査を39施設に対して行なった。現在、回答を収集中である。

②遺伝子診断の体制整備：患者会の協力のもと、MECP2-DSの遺伝子診断はMLPA法あるいは定量PCR法による検査体制を確立した。

D. 考察

RTTの自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。また、MECP2-DSの疫学調査は、これまで世界的にも報告がなく、貴重な資料を提供することができる。

E. 結論

RTT患者データベース登録の追跡調査とMECP2-DS患者の疫学調査を行なっている。また、対象疾患の遺伝子診断体制を整備している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Dai H, Goto Y, Itoh M. Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Deficiency Leads to Behavior Impairment with Monoaminergic and Synaptic Dysfunction. *Am J Pathol* 2017; 187 (2): 390-400. doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.10.011

2. 学会発表

1. Itoh M, Dai H. Insulin-like growth factor binding protein-3 affects behavior activity through monoaminergic function and synaptic formation. European Academy of Paediatrics 2017 Congress and MasterCourse. Ljubljana, Slovenia, 15 October, 2017.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

レット症候群とMECP2重複症候群の臨床基準の作成

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨

世界約 70 の論文を吟味し、重症度分類 4 つ、臨床評価 14 から更に 4 つ、臨床試験から 3 つを選択した。その後、各症状のジストニアなどは個々の症例で検討する事とした。MECP2 重複症候群は第一次、および第二次調査個人票を作成した。重症度分類、臨床評価、臨床評価で、どれを使用するか、最終案を確認中である。

A. 研究目的

将来の、レット症候群の新規臨床試験も視野に入れ、臨床評価、重症度判定の文献を紹介し、臨床の現場で使用可能な、本邦で有用な情報を採択し、国際比較が可能なもの確立する。また、MECP2 重複症候群の診断基準を作成し、1 次、2 次の全国調査をおこない、情報の解析をする。将来の患者さんおよび社会への情報の有効活用、および還元を目指す。

B. 研究方法

世界約 70 の論文を集め、内容を吟味して目的にあった使用の一覧表を作成した。運動機能、精神機能の評価、総合評価法、親や養育者の負担、心理的側面の評価法、探索的な研究も網羅した。

（倫理面への配慮）本研究は、研究対象が発達期である児童である事を十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養護者に研究参加への申し込みをおこなう。研究の趣旨、内容が理解できた保護者で、十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とする。

C. 研究結果と考察

レット症候群に関しては、多数の国外文献を、①重症度分類、②臨床評価項目、③臨床試験に分けて評価スケールの名称、指標のターゲットと指標項目数、および内容などについて記載した。運動、精神症状の評価を全体評価項目に入れ、不安、粗大運動、ジストニアなどの個別の項目評価も個々の臨床評価スケールに有用と思われるスケールを紹介した。実際の臨床研究、治験などの内容に合わせて適宜使用できることを目指して作成を行った。

D. 結論

重症度分類 4 つ、臨床評価 4 つ、臨床試験から 3 つを選択した。その後、各症状の評価などは個々の症例で検討する事とした。

F. 知的財産権の出願・登録状況

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Hara M, Okamoto M, Okayama S, Nakamura K, Kosai K-I, Yamashita Y, Matsuishi T. Pathogenesis of lethal aspiration pneumonia in Mecp2-null mouse model for Rett syndrome. Sci Rep 2017;7:12032.
2. Yuge K, Hara M, Okabe R, Nakamura Y, Okamura H, Nagamitsu S, Yamashita Y, Orimoto K, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study. J Neurol Sci 2017;377:219-223.
3. 松石豊次郎. 1-16. Rett 症候群. 稀少てんかん診療指針. 第 2 章 疾患の特徴と診療指針 1. てんかん症候群、日本てんかん学会（編集）. 診断と治療社、2017 年、90-93.
4. 松石豊次郎. 21. レット症候群. てんかんの指定難病ガイド、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「希少難病てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班. 日興美術株式会社、2017 年、46-47.

2. 学会発表

1. Yuge K, Saikusa T, Shimomura G, Okabe R, Okamura H, Hara M, Nagamitsu S, Yamashita Y, Kojima M, Matsuishi T. Can Ghrelin improve dystonia, tremor and autonomic nerve dysfunction in patients with rett syndrome? 14th AOCCN, Fukuoka, 13 May, 2017.
2. Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Okayama S, Nakamura K, Taniwaki T, Yamashita Y, Matsuishi T. Lung abnormalities in Mecp2-null mouse model of Rett syndrome. WCN 2017, Kyoto, 16 Sept., 2017.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。



レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断と遺伝疫学調査

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科 講師

研究要旨

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制を確立することを目的とした。レット症候群の遺伝子診断では、サンガー法とMLPA法を組み合わせることにより、90%以上の患者でMECP2遺伝子変異が同定される。これらの方法で変異が同定されない場合には、低頻度モザイク変異が検出されることがある。MECP2重複症候群の遺伝子診断では、はじめにMLPA法により重複の有無を評価することで、より簡便に効率的に診断することが可能である。重複領域の決定には、アレイCGH法が必要となる。

A. 研究目的

レット症候群とMECP2重複症候群の診療支援および診療ガイドライン作成に向けて、遺伝子診断体制を確立する。

B. 研究方法

レット症候群の遺伝子診断は、MECP2, CDKL5, FOXP1 遺伝子についてサンガー法あるいはMLPA法にて行った。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行った。MECP2重複症候群では、診断が確定している症例の検体を用いて、アレイCGH法と比べ安価で簡便なMLPA法の診断精度を検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、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（承認番号 775-2, 17145）。

C. 研究結果

本年度は、レット症候群の遺伝子診断を31例に行い、疾患に関連したMECP2遺伝子変異を15例に同定し報告した。遺伝子変異が同定されなかった症例では、診断基準に合致していないことが多かった。診断基準に合致していたがMECP2遺伝子変異が同定されなかった症例では、全エクソーム解析を行っており、解析を進めている。その中には、サンガー法では検出困難なMECP2遺伝子の低頻度モザイク変異例が含まれていた。MECP2重複症候群では、アレイCGH法にて診断が確定している3名の男性患者、2名の女性保因者で、MLPA法の診断精度を検討した。すべての対象でMLPA法により診断可能であった。

D. 考察

レット症候群の遺伝子診断では、サンガー法と

MLPA法を組み合わせることで、90%以上の患者でMECP2遺伝子変異が同定される。遺伝子変異が同定されない症例の中には、低頻度体細胞モザイク変異による場合がある。MECP2重複症候群の遺伝子診断では、はじめにMLPA法により重複の有無を評価することで、効率的に診断することが可能である。重複を有する症例に関しては、次にアレイCGH法を行い、重複領域を決定する。

E. 結論

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Harada K, Yamamoto M, Konishi Y, Koyano K, Takahashi S, Namba M, Kusaka T. Hypoplastic hippocampus in atypical Rett syndrome with a novel FOXP1 mutation. Brain Dev 2018; 40: 49-52
2. Shioda T, Takahashi S, Kaname T, Yamauchi T, Fukuoka T. MECP2 mutation in a boy with severe apnea and sick sinus syndrome. Brain Dev 2018 (in press).

2. 学会発表

1. 渡邊肇子、齋藤菜穂、大越優美、福水道郎、高橋 悟、林 雅晴. 年長 Rett 症候群の1剖検例. 第59回日本小児神経学会総会、平成29年6月15日（大阪市）
2. 高橋 悟、田中亮介、岡野聡美、岡山亜貴恵、鈴木菜生、東 寛. MECP2 重複症候群の遺伝子診断体制の確立. 第31回日本小児神経学会北海道地方会、平成30年3月3日、札幌市

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## レット症候群と MECP2 重複症候群の臨床像解析

分担研究者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

### 研究要旨

MECP2 重複症候群は、2005 年に新しく報告された歴史の浅い疾患で、症状や疫学といった臨床的特徴は、まだ十分に解明されていない。全国調査を行うために、診断基準の確定が必要であり、そのために過去のデータをまとめて、特徴を抽出する必要がある。その結果、重度の知的障害以外に特徴的な顔貌や便秘と言った特徴的な症状があることが判明した。

### A. 研究目的

レット症候群と MECP2 重複症候群は、双方とも遺伝子発現調節因子である MECP2 の異常により発症する疾患で、レット症候群は機能喪失、MECP2 重複症候群は機能獲得により生じる。双方とも重度の知的障害と種々の神経症状を呈する。レット症候群の研究の歴史は長く、臨床像や疫学について、詳細に判明しているが、MECP2 重複症候群は、最初の報告が 2005 年であり、症状の解明は途上であり、遺伝子診断が容易でないために、国内外の双方で疫学データはまだない。本研究では、MECP2 重複症候群の臨床像・診断基準を作成するために、過去の MECP2 重複症候群に関する論文を総括して、主だった臨床症状の特徴を検討することとした。

### B. 研究方法

MECP2 重複症候群の症例報告、総説論文をまとめて、臨床症状をまとめて、診断基準作成のための資料とする。

（倫理面への配慮）

症例報告や症例報告をまとめる研究であるため、倫理面での問題はないと考えられた。

### C. 研究結果

臨床的な特徴は次の通りであった。

1. 概要：主症状は、重度の知的障害、乳児期からの筋緊張低下、進行性の痙性麻痺、繰り返す感染(易感染性)であり、約半数でてんかんを合併する。
2. 原因：X 染色体上に存在する MECP2 遺伝子の重複が原因である。男児が発症することがほとんどで、母親が保因者であることがほとんどである。保因者はほぼ無症状であるが、抑うつ、不安、自閉性などの精神症状を呈することがある。時に、X 染色体の偏った不活化により、男性患者と類似の症状を呈することがある。稀に常染色体に MECP2 遺伝子が転座して、女性でも男性患者と同様の重度の症状を呈することがある。
3. 症状

- (1) 重度の知的障害：約 80%で言語の表出はなく、乳児期早期に発語があっても思春期には消失する。自閉傾向、常同運動、気分障害を呈する。
- (2) 乳児期からの筋緊張低下、運動発達遅滞：生直後からの哺乳不良、流涎、嚥下障害を認め、一部は経管栄養などを必要とする。体幹の低緊張から、坐位やハイハイなどの運動発達遅滞をきたす。
- (3) 下肢優位の痙性麻痺：下肢優位に進行性の痙性麻痺を認め、歩行は失調様歩行である。
- (4) 繰り返す感染：IgA 欠損症や IgG2 サブクラス欠乏症を認め、気道感染をはじめとした感染症を繰り返す。莢膜を形成する細菌感染(肺炎球菌、インフルエンザ桿菌)のリスクが高く、Mycobacteria、pneumocystis spp.、fungi、viruses 感染についての易感染性はないという報告があるが、その原因は不明である。
- (5) てんかん：半数以上にてんかんを合併し、一部は難治に経過する。全般性強直間代発作、脱力発作、欠神発作、ミオクロニー発作など、発作型はさまざままで、late-onset spasms の合併の報告がある。
- (6) 消化器症状：重度の便秘があり、一部の症例では胃食道逆流症による嘔吐を乳児期より認める。
- (7) 特異的顔貌：落ちくぼんだ目、軽度眼間開離、広い鼻梁、受け口、小さな口、テント状の口、受け口、大きな耳などの特徴的顔貌を認める。

### 4. 検査所見

- (1) 血液・生化学的検査所見：IgA 低値、IgG2 低値
- (2) 画像検査所見：頭部 MRI で、脳室拡大、大脳萎縮、脳梁低形成、側脳室周囲の高信号(特に後方)、小脳の萎縮を認めることがある。
- (3) 生理学的所見：脳波では、年齢に比して徐波を認め、基礎波の出現に乏しいこともある。てんかん発症前に大部分の症例で脳波異常を認める。発作間欠期には、 $\theta$  律動や速波律動が出現し、前頭部から側頭部優位に、棘徐波複合を認める。睡眠時には、振幅の高い spindle を認める。

### 5. 治療法

てんかんに対しては、抗てんかん薬治療が行われる

が、一部は難治に経過する。繰り返す感染症に対する治療、消化器症状に対する対症療法などが行われる。

#### 6. 予後

神経症状は進行性で、てんかんの合併が神経学的予後に影響を及ぼすとされる。繰り返す感染が生命予後に関連するという報告もあるが、症例数も少なく、詳細は不明である。

#### D. 考察

MECP2 重複症候群の臨床的特徴をまとめた。疾患の定義上、CGH アレイや MLPA といった遺伝学的検査が診断には必要だが、現時点では研究的に行われている検査であり、保険適応は通っていない。臨床症状から確定診断を行う診断基準を作成する必要があると考えられた。

#### E. 結論

MECP2 重複症候群は、多彩な症状を呈し、多臓器にわたって障害を呈するため、全身を考慮に入れた診療が必要である。臨床像を明らかにすることにより、より良い診療につながると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev* 40(3): 188-195, 2018

##### 2. 学会発表

1. 岩谷祥子, 下野九理子, 林良子, 廣恒実加, 谷河純平, 富永康仁, 青天目信, 大藺恵一. 症候性焦点性てんかんにおける脳磁図の有効性の検討. 第 51 回日本てんかん学会学術集会:17. 11. 03-05, 京都
2. 林良子, 下野九理子, 澁谷与扶子, 廣恒実加, 近藤秀仁, 岩谷祥子, 橘雅弥, 富永康仁, 青天目信, 大藺恵一. 当院小児科におけるペランパネル導入例の検討. 第 51 回日本てんかん学会学術集会: 17. 11. 03-05, 京都

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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	1-16. Rett症候群. 希少てんかん診療指針	日本てんかん学会	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	90-93
松石豊次郎	21. レット症候群	厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患政策研究事業「希少難病てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班	てんかんの指定難病ガイド	日興美術株式会社	東京	2017	46-47
青天目信, 永井利三郎	Lennox-Gastaut症候群	日本てんかん学会	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	60-63
青天目信	ミトコンドリア病	日本てんかん学会	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	113-120
青天目信, 永井利三郎	Dravet症候群 旧: Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)	日本てんかん学会	てんかん学用語事典 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	36-37

## 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
Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Fual rue T, Kitayama H, Maer da K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S, Arima M.	Arima Syndrome with specific variations of <i>CEP290</i> gene; clinical comparison with Joubert syndrome and Joubert syndrome-related diseases.	Brain Dev	40	259-267	2018
Dai H, Goto Y, Itoh M.	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Deficiency Leads to Behavior Impairment with Monoaminergic and Synaptic Dysfunction.	Am J Pathol	187	390-400	2017
Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Hara M, Okamoto M, Okayama S, Nakamura K, Kosai K-I, Yamashita Y, Matsuishi T.	Pathogenesis of lethal aspiration pneumonia in <i>Mecp2</i> -null mouse model for Rett syndrome.	Scient Rep	20	12032.	2017

Yuge K, Hara M, Okabe R, Nakamura Y, Okamura H, Nagamitsu S, Yamashita Y, Orimoto K, Kojima M, Matsuishi T	Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study	J Neurol Sci	377	219-223.	2017
Suda M, Nagamitsu S, Kinoshita M, Matsuoka M, Ozono S, Otsu Y, Yamashita Y, Matsuishi T	A child with anorexia nervosa presenting with severe infection with cytopenia and hemophagocytosis: a case report	Biopsychosoc Med	11	24.	2017
Harada K, Yamamoto M, Konishi Y, Koyano K, Takahashi S, Namba M, Kusaka T.	Hypoplastic hippocampus in atypical Rett syndrome with a novel FOXP1 mutation.	Brain Dev	40	49-52	2018
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain Dev	39	188-95	2017
Shioda T, Takahashi S, Kaname T, Yamauchi T, Fukuoka T.	MECP2 mutation in a boy with severe apnea and sick sinus syndrome.	Brain Dev	40	In press	2018