

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究

令和2年度 総括研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

令和2（2021）年 5月

## 目 次

### I. 総括研究報告

#### MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究

1

伊藤 雅之

(資料1-1) FOXG1症候群のアンケート調査用紙 (一次調査)

(資料1-2) FOXG1症候群のアンケート調査用紙 (二次調査)

(資料2-1) CDKL5症候群のアンケート調査用紙 (一次調査)

(資料2-2) CDKL5症候群のアンケート調査用紙 (二次調査)

### II. 分担研究報告

#### 1. 診断基準作成と疫学調査に関する研究 ----- 14

伊藤 雅之

#### 2. 診断基準作成と疫学調査に関する研究 ----- 16

松石 豊次郎

#### 3. FOXG1遺伝子異常症の遺伝学的検査 ----- 17

黒澤 健司

#### 4. 診断基準作成と疫学調査、遺伝子診断に関する研究 ----- 19

高橋 悟

#### 5. 診断基準作成と疫学調査に関する研究 ----- 20

青天目 信

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 22

MECP2 重複症候群及びFOXG1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究

研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部 室長

研究要旨

MECP2 重複症候群及びFOXG1 症候群、CDKL5 症候群は比較的新しい疾患概念である。希少性が高く、疾患認知度が低いことから診断が遅れることが多い。また、有効な治療法がないために対症療法に頼らざるをえず、生後早期からの療育を必要とする。診断には遺伝子診断を要するが、経済的負担は大きい。臨床実態調査を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の認定に必要な資料を揃えるとともに、遺伝子診断による診療支援と患者家族会の支援を行った。

疫学調査では、MECP2重複症候群の成人患者5例について患者家族会を通じて詳細な問診を行った。その結果、18歳以上になると学校教育を離れ、社会的自活を求められるのに対して、疾患の重症度から患者家族の経済的、精神的、体力的な負担が大きく、相当の支援を必要としていることが明らかになった。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。

FOXG1 症候群と CDKL5 症候群では、全国 674 施設を対象に一次調査を行なった。回収率 69.6% を得て、FOXG1 症候群 28 例と CDKL5 症候群 43 例の患者数であった。さらに回収率を上げて、患者数調査を行い、有病率分析を行なっている。

遺伝子診断では、MECP2重複症候群の4例を行ない、3例を診断し1例を解析中である。CDKL5症候群は1例の診断を行った。FOXG1症候群は、4例中3例がFOXG1遺伝子内点変異で、1例が欠失であった。開発したメンデル遺伝病パネル解析のデータ変換によるCNV評価が有用であることが分かった。

患者家族会と一緒に FOXG1 症候群と CDKL5 症候群の診断基準案を作成した。患者家族会との研修会と講演会を予定していたが、COVID19により中止（あるいは延期）に至った。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

伊藤 雅之・国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部・室長

松石 豊次郎・久留米大学高次脳疾患研究所・名誉教授  
黒澤 健司・神奈川県立こども医療センター遺伝科・部長

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・講師

A. 研究目的

MECP2 重複症候群及びFOXG1 症候群、CDKL5 症候群は、2005 年以降に発見された比較的新しい疾患である。いずれも乳児期早期からの重度な精神運動発達障害と難治性てんかんを呈する特徴がある。また、有効な治療法がないために対症療法に頼らざるをえず、生後早期からの療育を必要とする。希少性が高く、疾患認知度が低いことから診断が遅れることが多く、社会生

活を大きく制限する。さらに、診断には遺伝子診断を要するが、実施施設は少なく、経済的負担は大きい。

MECP2 重複症候群は、早期から繰り返す感染症により日常生活に支障をきたす。多くの患者は 30 歳代までに重症感染症のために死亡する。令和元年度より小児慢性特定疾病に認定されたが、指定難病認定は見送られ成人患者の支援が滞っている。一方、FOXG1 症候群と CDKL5 症候群はレット症候群の非典型型として認識されていたが、現在では独立した疾患として確立されている。各疾患とも特徴的な臨床像があり、その予後には違いがある。これらの疾患の全国調査を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の認定に必要な資料を揃えるとともに、遺伝子診断による診療支援と患者家族会の支援を行う。

B. 研究方法

本研究では、①MECP2 重複症候群と FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の疫学調査を行い、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小児慢性特定疾病及び指定

難病登録のためのデータを作成する。⑤これらの解析結果を関連学会発表および公開シンポジウム開催して公表し、MECP2 重複症候群と FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の普及と啓発に努める。これらの課題に対して、以下の研究計画に沿って進める。

①疫学調査とその解析 (伊藤、松石、青天目) : 日本小児科学会と日本重症心身障害者 (児) 学会の協力のもと、患者の有無とその診療状況について全国調査を行う。MECP2 重複症候群と FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の各疾患の文献資料 (NIH、GeneReviews など) と患者家族会の協力により診断基準案を作成する。一次調査として診断基準案に合致する患者の有無について全国の施設にアンケート調査を行う (令和2年度)。厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班 (中村好一: 自治医科大学)」の協力により有病率、患者数を明らかにする。その結果、「遺伝子診断有り」の回答から臨床症状の頻度を調べ、遺伝子の未診断例について遺伝子診断の案内を行う。遺伝子診断は、以下②の体制下で行う。さらに、二次調査として、遺伝子診断の出来た患者について、回答を得た主治医 (担当医) に対して、家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等のアンケート調査を行う。これにより、各疾患の自然歴と実態を明らかにする (令和2-3年度)。

②遺伝子診断体制の確立 (伊藤、黒澤、高橋) : MECP2、FOXG1、CDKL5 遺伝子について、サンガー法及び必要に応じて、MLPA 法あるいはアレイ CGH 法、定量 PCR 法による遺伝子診断を行う。これにより遺伝子診断は可能であるが、MECP2 重複症候群ではさらに必要に応じて FISH 法を追加する。

③診断基準の作成と関連学会への承認 (伊藤、松石、黒澤、高橋、青天目) : ①の解析結果から、診断基準を作成し、遺伝子診断を含めた診断の手引きを作成する (令和2-3年度)。作成した診断基準と手引きは、関連学会での口頭および論文発表による承認を得る。全国の医療・療育機関へ配布する。

④研究結果の公表 (伊藤、松石、高橋) : 各疾患の普及と啓発を目的として、毎年度ごとに医療関係者を対象とした診断のための講習会と患者家族および一般を対象とした講演会やシンポジウムを開催する。

これらの成果から、小児慢性特定疾病及び指定難病への登録を進め、診療ガイドライン作成と患者データベース構築をめざす。

(倫理面への配慮)

人を対象とした臨床研究および遺伝子診断に関する研究では、当該施設に設置されている倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

①疫学調査 : MECP2 重複症候群では、成人患者5例について患者家族会を通じて詳細な問診を行なった。その結果、18歳以上になると学校教育を離れ、社会的

自活を求められるのに対して、疾患の重症度から患者家族の経済的、精神的、体力的な負担が大きく、相当の支援を必要としていることが明らかになった。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。また、貴重な臨床報告を行なった。

FOXG1 症候群と CDKL5 症候群では、全国674施設を対象に一次調査を行なった。回収率69.6%を得て、FOXG1 症候群28例と CDKL5 症候群43例の患者数であった。さらに回収率を上げて、患者数調査を行い、有病率分析を行なう。

②遺伝子診断 : 旭川医大では、MECP2 重複症候群の遺伝子診断の依頼が4例あり、そのうち2例で MLPA 法により数的異常を検出した。1例は array CGH 法により重複範囲が決定され、もう1例は解析中である。FOXG1 症候群は、遺伝子診断を依頼された1例で診断が確定した。CDKL5 症候群は、依頼を受けた2例中1例で診断が確定した。

神奈川こども医療センターでは、解析をおこなった約1200例中4例において、疾患発症の原因と考えられる FOXG1 遺伝子異常を検出した。4例中3例は、FOXG1 遺伝子内点変異で、1例は FOXG1 を含む14q12領域の欠失であった。この欠失例は、開発したメンデル遺伝病パネル解析のデータ変換による CNV 評価で検出されたもので、一元的に点変異と CNV が同時に検出できることを確認した。

③診断基準の作成 : PubMed 等による論文検索から、FOXG1 症候群と CDKL5 症候群の臨床研究をレビューした。これを基に患者家族会に参加している数例の患者の症状等から、診断基準案を作成した。(資料1、2)

④研究結果の公表 : 「G. 研究発表」に記す。患者家族会との研修会と講演会を予定していたが、COVID19 により中止 (あるいは延期) に至った。

## D. 考察

①疫学調査 : MECP2 重複症候群の成人患者の調査では、高等学校卒業後の療育訓練の機会が減ること、てんかんや感染症などによる医療受診の機会が増えること、介護度が上がることと介護者の年齢が上がることによる介護負担が重くなることがわかった。

食事を誘因としててんかん発作が生じる MECP2 重複症候群患者では、誘因を回避することがてんかん発作コントロールに有用な可能性があることが分かった。

FOXG1 症候群と CDKL5 症候群の全国調査では、一次調査として469施設からの回答 (回答率69.6%) を得た。この結果から、有病率、推定患者数を明らかにし、「遺伝子診断有り」の回答から臨床症状の頻度などを調べ、遺伝子の未診断例について遺伝子診断の案内を行う。また、二次調査として、遺伝子診断の出来た患者について、回答を得た主治医 (担当医) に対して、家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等のアンケート調査を行う。これを基に、各疾患の自然歴と実態を明らかにする。

②遺伝子診断 : MECP2 重複症候群の遺伝子診断を行なった4例は、臨床症状の診断基準を満たしていたが、そのうち2例では遺伝子検査により診断は否定された。本

症の診断には、遺伝子検査が必須であると考えられた。

FOXP1症候群の遺伝学的検査をより確実に一元的に行うために、次世代シーケンスデータから点変異と同時にCNVも検出できる体制を構築した。4例中3例で点変異を、1例で確実にCNVを検出することができた。今後、臨床応用を視野に、解析スキームの再検討が課題である。

③診断基準: 診断基準案を疫学調査の分析の結果を待って見直す。また、有病率などのデータをまとめて、FOXP1症候群とCDKL5症候群の小児慢性特定疾病と指定難病の登録を目指す。

## E. 結論

MECP2重複症候群の成人患者で顕在化する問題点が明らかになった。指定難病登録の早期実現が必要である。MECP2重複症候群、FOXP1症候群、CDKL5症候群の遺伝子診断体制を確立した。

FOXP1症候群とCDKL5症候群はレット症候群の亜型とされていたが、近年の臨床研究から独立した疾患であるとの認識が欧米豪諸国から定着されてきている。世界的な疾患認識を踏まえて、本邦での調査結果から医療・介護の適正なあり方を提唱し、病態解明と治療法開発に寄与することが求められている。遺伝子解析技術では、網羅的解析データから、FOXP1欠失症候群の遺伝学的検・診断の可能性を検討した。解析パイプラインの工夫により、点変異に加え、CNVも正確に評価することが可能であった。今後、臨床応用が期待される。

## F. 健康危険情報

該当情報はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321. doi: 10.1016/j.jns.2021.117321
2. Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome. *Brain Dev* 2020;42: 705-712.
3. Akaba Y, Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Nabatame S, Saito H, Matsumoto N. Phenotypic overlap between FOXP1 syndrome and PDH deficiency. *Clin Case Rep* 2021; 9: 1711-1715
4. Ikeda S, Akamatsu C, Ijuin A, Nagashima A, Sasaki M, Mochizuki A, Nagase H, Enomoto Y, Kuroda Y, Kurosawa K, Ishikawa H. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome caused by novel variants of FREM2. *Hum Genome Var.* 2020 Oct 2;7:32.

5. Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Katsumata K, Toyoshima K, Kurosawa K. Arthrogyria multiplex congenita with polymicrogyria and infantile encephalopathy caused by a novel GRIN1 variant. *Hum Genome Var.* 2020 Sep 25;7:29.

6. Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.

## 2. 学会発表

1. 黒澤健司 難病の遺伝学的検査の体制 第27回日本遺伝子診療学会大会 2020.9.10-12 オンライン
2. 黒澤健司 拡大した難病の保険収載遺伝学的検査とマイクロアレイ染色体検査の臨床実装 難病医療における遺伝学的検査の現状と課題 2021.2.27 ウェビナー

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし。

### 3. その他

MECP2重複症候群患者家族会との交流会(2020年8月2日)を開催した(オンライン)。シンポジウム開催を2021年2月に予定していたが、COVID19により延期した。

## FOXG1 関連症候群の疫学調査へのご協力をお願いします

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、FOXG1 関連症候群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。FOXG1 関連症候群は、FOXG1 欠損症候群と FOXG1 重複症候群を包括した疾患名です。いずれも新生児期から重度な発達障害を呈し、FOXG1 遺伝子検査により診断が可能ですが、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（難治性疾患取組研究事業）により、FOXG1 関連症候群の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、2021年3月31日までにご投函いただきましたく存じます。ご回答が疫学解析の後、本邦の FOXG1 関連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、引き続き二次調査をさせていただきますく存じます。

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。また、当研究グループでは FOXG1 関連症候群の遺伝子検査を行なっておりますので、必要の際には下記事務局までお問い合わせください。

### FOXG1 関連症候群の診断基準（案）

① FOXG1 欠損症候群：次の主項目主項目全てかつ副項目のうち 3 項目以上、あるいは FOXG1 遺伝子検査で変異や欠失を認めたもの。除外項目を満たす。

主項目

1. 運動発達遅れの遅れ（2歳までに独歩できない）
2. 言語発達遅れの遅れ（有意語の表出がない）
3. 常同性的のある不随意運動（上肢の激しい不規則な動き/反復する舌突出/手を口に入れる）
4. 1歳までに明らかとなる小頭症
5. 特徴的な頭部 MRI 所見（脳梁低形成ないし欠損/前頭葉低形成/髄鞘化遅延/単純脳回）

副項目

1. てんかん
  2. 筋緊張低下
  3. 視力障害、眼球運動障害（斜視、眼振）
  4. 睡眠障害（中途覚醒して泣き止まないなど）
  5. 小奇形（口蓋裂、軸後性多趾症、指趾癒合など）
- \* 除外項目：原因が明らかでない脳障害（周産期の脳損傷、神経代謝性疾患、脳炎・脳症など）。

② FOXG1 重複症候群：FOXG1 遺伝子検査で量的異常を認めたもの\*。

\* 症状は、乳児期早期からの重度運動発達障害、言語発達障害、難治性てんかん、睡眠障害などですが、これらの症状は非特異的のため、遺伝子診断を選択基準とします。

お問い合わせ先：「FOXG1 関連症候群疫学調査」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疾病研究第二部

電話：042-341-2712（内線 5823） / E-Mail：itoh@ncnp.go.jp

## FOXG1 関連症候群の全国疫学調査 一次調査用紙

貴診療科における過去 **1 年間**（2020 年 3 月 1 日から 2021 年 3 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、**受診患者の実数**でお願いいたします）。全国の FOXG1 関連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. 往言の「FOXG1 関連症候群の診断基準（案）」に該当する患者（含疑い例）。

FOXG1 関連症候群	0. なし	1. あり	FOXG1 欠損症候群	男 __ 例	女 __ 例
			FOXG1 重複症候群	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 FOXG1 関連症候群の遺伝子検査を行なっております。必要の際には往言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。

## FOXG1関連症候群 第二次調査個人票

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査」研究班

この調査票はFOXG1関連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 \_\_\_\_\_ (西暦) 年 月 日

貴施設名 \_\_\_\_\_ 電話 \_\_\_\_\_

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

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	生年月	1 昭和 2 平成 3 令和 4 西暦 ( ) 年 ( ) 月
患者番号	別 2 女	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 FOXG1欠損症候群 2 FOXG1欠損症候群の疑い (診断基準案との違いを下記記載してください。) ( ) 3 FOXG1重複症候群
----	--

【複】診断の根拠	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 (神経症状を主訴に初めて医療機関を受診した時)

初診時年齢	( ) 歳 ( ) カ月
身体計測データ	測定日 ( 年 月 ) 身長 ( ) cm 体重 ( ) kg 頭囲 ( ) cm
1 運動発達の遅れ	0 無 1 有 (粗大運動レベル: ) 9 不明
2 知的発達の遅れ	0 無 1 有 (知的レベル: ) 9 不明
3 【複】けいれん	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他 ( ) 9 不明
4 【複】筋緊張の異常	0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他 ( )
5 手操作、巧緻性の遅れ (消失)	0 無 1 有 9 不明
6 【複】常同運動	0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 ( )
7 【複】視覚障害、眼球運動障害	0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他 ( )
8 嚥下・摂食障害	0 無 1 有 9 不明
9 【複】睡眠障害	0 無 1 夢中遊行 2 入眠障害 3 覚醒障害 4 睡眠時呼吸障害 5 過眠 6 日中の過度の眠気 7 他 ( )
10 【複】消化器症状	0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 ( )
11 【複】呼吸器症状	0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他 ( )
12 小頭	0 無 1 有 9 不明
13 【複】脳の構造的異常	0 無 1 有 (内容と検査: )
14 小奇形	0 無 1 口蓋裂 2 軸後性多趾症 3 指趾癒合 4 他 ( )
15 その他	0 無 1 有 ( )

## II 家族歴 (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。)

1 血族結婚	0 無 1 有 (内容 ) 9 不明
2 【複】疾患 (罹患者との続柄)	0 無 1 FOXG1欠損症候群 ( ) 2 FOXG1重複症候群 ( ) 3 てんかん ( ) 4 自閉症 ( ) 5 知的障害 ( ) 6 その他 (具体的に: ; 続柄 )

### 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	在胎週数 ( 週 日) 体重 ( g) 身長 ( cm) 頭囲 ( cm)		

### V 現病の特徴的症状の有無について \* ( ) はその発現年齢を記してください

#### a 身体所見

1 現在の身長	1 測定月 ( 年 月)	身長 ( ) cm	9 不明
2 現在の体重	1 測定月 ( 年 月)	体重 ( ) kg	9 不明
3 現在の頭囲	1 測定月 ( 年 月)	頭囲 ( ) cm	9 不明
4 頭囲の発育速度低下	0 無	1 有 ( 歳 カ月から)	9 不明
5 【複】視覚障害	0 無	1 固視・追視なし	2 眼振 3 他 ( )
6 【複】呼吸器症状	0 無	1 無呼吸 ( 歳 カ月から)	2 過呼吸 ( 歳 カ月から)
7 嚥下・摂食障害	0 無	1 有	9 不明
8 【複】消化器症状	0 無	1 便秘	2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 ( )
9 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 【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 【複】有の場合、その異常パターン	1 横揺れ (失調様) 歩行	2 つま先歩行	3 その他 ( ) 9 不
8 手操作、巧緻性の遅れ (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)
10 他の不随意運動	0 無	1 有 (内容 : )	
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)
12 運動機能の退行	0 無	1 有 (内容 ) ( 歳 カ月から)	9 不明
13 その他	0 無	1 有 ( )	

#### c 知的および情緒発達

1 知的障害	0 無	1 有 (推定DQ/IQ : _____、測定方法 : _____ ) (施行時年齢 : ____歳 ____カ月)	9 不明
2 言語機能	0 表出言語なし	1 単語 ( 語)	2 二語文 3 その他 9 不明
3 【複】自閉性	0 無	1 欲しいものを要求しない (おとなしい) ( 歳 カ月から)	2 抱っこを嫌がる ( 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 固執 ( 歳 カ月から)
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 誘因なく笑う ( 歳 カ月から) 5 よく泣く ( 歳 カ月から) 6 鬱状態 ( 歳 カ月から) 7 じっと見つめる ( 歳 カ月から) 9 不明
5 知的・情緒機能の退行	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

1 てんかん	0 無	1 有 (初発 歳 カ月)	9 不明
2 【複】有の場合、その発作型と頻度	0 無	2 全般発作 ( 回/日・週・月・年 程度)	3 焦点発作 ( 回/日・週・月・年 程度) 9 不明
3 その他	0 無	1 有 ( )	



4 治療反応性	0 無 (難治性)
	1 有 (発作頻度が50%以上減少) 有効だった治療法： 抗てんかん薬 ( )、ケトン食療法、外科治療 ( )
	2 有 (1年間以上発作が消失) 有効だった治療法： 抗てんかん薬 ( )、ケトン食療法、外科治療 ( )

e 睡眠異常

1 睡眠覚醒リズム障害	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明	
2 入眠障害	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明	
3 覚醒障害	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明	
4 睡眠時呼吸障害	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明	
5 過眠	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明	
6 日中の睡眠過多あるいは過度の眠気	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明	
7 夜間中途覚醒	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明	
8 【複】夜泣き・夜驚	0 無	1 有 (夜泣き： 歳 力月から)	2 有 (夜驚： 歳 力月から)	9 不明
9 夢中遊行	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明	
10 その他	0 無	1 有 (内容 ; 歳 力月)	9 不明	
11 治療反応性	0 無	1 有 (有効だった治療法： )		

f 視覚障害、眼球運動障害

1 視力障害	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明
2 斜視	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明
3 眼振	0 無	1 有 ( 歳 力月)	9 不明
4 その他	0 無	1 有 (内容 ; 歳 力月)	9 不明

g 小奇形

1 口蓋裂	0 無	1 有	9 不明
2 軸後性多趾症	0 無	1 有	9 不明
3 指趾癒合	0 無	1 有	9 不明
4 その他	0 無	1 有 (内容 )	9 不明

VII 検査

1 頭部MRI/CT異常	0 無	1 有 (脳梁低形成・欠損、前頭葉低形成、髄鞘化遅延、単純脳回 その他 )	9 不明				
2 染色体・遺伝子検査	0 未検査	1 G-band	2 高精度分染法	3 FISH	4 CGHアレイ	5 SNPアレイ	6 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 FOXG1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 FOXG1遺伝子異常	0 無	1 有 (方法： 結果 )					
6 その他	0 無	1 有 (内容 )	9 不明				

VIII 治療・療育 (使用歴のある薬剤等を記載して、現在も内服中のものに○印をつけて下さい)

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 力月)	9 不明
4 その他の手術	0 無	1 有 (手術年齢： 歳 力月、内容： )	9 不明
5 理学療法 (PT)	0 無	1 有 (開始年齢： 歳 力月から；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 力月から；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 力月から；現在の頻度：月に__回程度)	9 不明
8 その他	0 無	1 有 (開始年齢： 歳 力月から；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 (診断名： )
-----------	-----	-------------	--------------------

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 : )
2	現在の状況	1 独歩	2 車いす	3 寝たきり	
3	最終受診日	(西暦)	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。

## CDKL5 欠損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、CDKL5 欠損症候群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。CDKL5 欠損症候群は、2003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 CDKL5 遺伝子検査により診断が可能ですが、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（難治性疾患政策研究事業）により、CDKL5 欠損症候群疫学調査を行うこととさせていただきました。

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、2021年3月31日までにご返信いただきましたと存じます。ご回答は疫学解析の後、本邦の CDKL5 欠損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と存じます。

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。また、当研究グループでは CDKL5 欠損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。

### CDKL5 欠損症候群の診断基準（案）

次の主項目の 5 項目以上+副項目の 3 項目以上かつ除外項目、あるいは CDKL5 遺伝子異常を認めるもの

- 主項目
- 運動発達遅れの遅れ（生後早期から）
  - 知的発達遅れの遅れ（中等度～重度）
  - 乳児期発症難治性てんかん（1歳未満）
  - 筋緊張低下
  - 手の巧緻性、手操作の遅れ
  - 常同運動（指しゃぶり、足組みなど）
  - 視覚障害（固視・追視なし、眼振など）

副項目

- 嚥下・摂食障害
- 脳に構造的異常なし（CTやMRI）
- 睡眠障害（夢中遊行、入眠障害、覚醒障害、睡眠時呼吸障害、過眠、日中の過度の眠気など）
- 消化器症状（便秘、胃食道逆流、呑気など）
- 呼吸器症状（無呼吸・過呼吸など）
- 小頭

\* 除外項目：原因が明らかでない脳障害（围産期の脳損傷、神経代謝性疾患、脳炎・脳症など）

お問い合わせ先：「CDKL5 欠損症候群疫学調査」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疾病研究第二部

電話：042-341-2712（内線 5823）/ E-Mail：ttoh@ncnp.go.jp

## FOXG1 関連症候群の全国疫学調査 一次調査用紙

貴診療科における過去 **1 年間**（2020 年 3 月 1 日から 2021 年 3 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、**受診患者の実数**でお願いいたします）。全国の FOXG1 関連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。

- 往言の「FOXG1 関連症候群の診断基準（案）」に該当する患者（含疑い例）。

	FOXG1 欠損症候群	FOXG1 重複症候群
FOXG1 関連症候群	0. なし	1. あり
		FOXG1 重複症候群
		男 例
		女 例
		男 例
		女 例

- 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 FOXG1 関連症候群の遺伝子検査を行なっています。必要の際には往言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。

## CDKL5欠損症候群 第二次調査個人票

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査」研究班

この調査票はCDKL5欠損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	(西暦)	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 ( )				

調査対象	性 1 男	生年月	1 昭和 2 平成 3 令和 4 西暦 ( ) 年 ( ) 月
患者番号	別 2 女	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 CDKL5欠損症候群 2 CDKL5欠損症候群の疑い (診断基準案との違いを下記記載してください。) ( )
----	--

【複】診断の根拠	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 (神経症状を主訴に初めて医療機関を受診した時)

1 運動発達の遅れ	0 無 1 有 (初診時年齢: ) 粗大運動レベル: ) 9 不明
2 知的発達の遅れ	0 無 1 有 (初診時年齢: ) 知的レベル: ) 9 不明
3 【複】けいれん	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他 ( ) 9 不明
4 【複】筋緊張の異常	0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他 ( )
5 手操作、巧緻性の遅れ (消失)	0 無 1 有 9 不明
6 【複】常同運動	0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 ( )
7 【複】視覚障害	0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 他 ( )
8 嚥下・摂食障害	0 無 1 有 9 不明
9 【複】睡眠障害	0 無 1 夢中遊行 2 入眠障害 3 覚醒障害 4 睡眠時呼吸障害 5 過眠 6 日中の過度の眠気 7 他 ( )
10 【複】消化器症状	0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 ( )
11 【複】呼吸器症状	0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他 ( )
12 小頭	0 無 1 有 9 不明
13 【複】脳の構造的異常	0 無 1 有 (内容と検査: )
14 その他	0 無 1 有 ( )

## II 家族歴 (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。)

1 血族結婚	0 無 1 有 (内容 ) 9 不明
2 【複】疾患 (罹患者との続柄)	0 無 1 CDKL5欠損症候群 ( ) 2 てんかん ( ) 3 自閉症 ( ) 4 他の知的障害 ( ) 4 その他 (具体的に: ; 続柄 )

## 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	在胎週数 ( 週 日) 体重 ( g) 身長 ( cm) 頭囲 ( cm)
---	--------	---------------------------------------

### V 既往歴

1	感染症	0 無 1 有 (罹患年齢と内容: ) 9 不明
2	その他の疾患名	0 無 1 有 (罹患年齢と内容: ) 9 不明
3	外傷	0 無 1 有 (罹患年齢と内容: ) 9 不明
4	手術 (内容と年齢)	0 無 1 有 (罹患年齢と内容: ) 9 不明
5	その他 (内容と年齢)	0 無 1 有 (罹患年齢と内容: ) 9 不明

### VI 現病の特徴的症状の有無について \* ( ) 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	初診時頭囲	1 ( ) cm 9 不明
4	頭囲の発育速度低下	0 無 1 有 ( 歳 カ月から) 9 不明
5	【複】視覚障害	0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 他 ( )
6	【複】呼吸器症状	0 無 1 無呼吸 ( 歳 カ月から) 2 過呼吸 ( 歳 カ月から) 3 息止め ( 歳 カ月から) 4 呑気 ( 歳 カ月から) 5 他 (内容 ; 歳 カ月から) 9 不明
7	嚥下・摂食障害	0 無 1 有 9 不明
8	【複】消化器症状	0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 ( )
9	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	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	【複】有の場合、その異常パターン	1 横揺れ (失調様) 歩行 2 つま先歩行 3 その他( ) 9 不
8	手操作、巧緻性の遅れ (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	運動機能の退行	0 無 1 有 (内容 ) ( 歳 カ月から) 9 不明
13	その他	0 無 1 有 ( )

#### c 知的および情緒発達

1	知的障害	0 無 1 有 (推定DQ/IQ: _____、測定方法: _____) (施行時年齢: _____歳 _____カ月) 9 不明
2	言語機能	0 表出言語なし 1 単語 ( 語) 2 二語文 3 その他 9 不明
3	【複】自閉性	0 無 1 欲しいものを要求しない (おとなしい) ( 歳 カ月から) 2 抱っこを嫌がる ( 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 固執 ( 歳 カ月から) 6 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 誘因なく笑う ( 歳 カ月から) 5 よく泣く ( 歳 カ月から) 6 鬱状態 ( 歳 カ月から) 7 じっと見つめる ( 歳 カ月から) 9 不明
5	知的・情緒機能の退行	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

1	てんかん	0 無 1 有 (初発 歳 力月) 9 不明
2	【複】有の場合、初発時の発作型	0 無 1 強直発作 2 強直間代発作 3 ミオクローニ-発作 4 欠伸発作 5 部分発作 6 てんかん性スパスム 7 その他 ( ) 9 不明
3	【複】有の場合、現在の発作型と頻度	1 強直発作 ( 回/日・週・月・年 程度) 2 ミオクローニ-発作 ( 回/日・週・月・年 程度) 3 部分発作 ( 回/日・週・月・年 程度) 4 てんかん性スパスム ( 回/日・週・月・年 程度) 5 多相性けいれん (過運動発作-強直発作-スパスムなど) ( 回/日・週・月・年 程度) 6 その他 ( 回/日・週・月・年 程度) 9 不明
4	ハネムーン (発作消失) 期間	0 無 1 有 (開始時年齢 歳 力月; 持続期間 年 月) 9 不明
5	治療反応性	0 無 (難治性) 1 有 (発作頻度が50%以上減少) 有効だった治療法: 抗てんかん薬 ( ), ケトン食療法、外科治療 ( ) 2 有 (1年間以上発作が消失) 有効だった治療法: 抗てんかん薬 ( ), ケトン食療法、外科治療 ( )
6	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 力月) 9 不明
2	入眠障害	0 無 1 有 ( 歳 力月) 9 不明
3	覚醒障害	0 無 1 有 ( 歳 力月) 9 不明
4	睡眠時呼吸障害	0 無 1 有 ( 歳 力月) 9 不明
5	過眠	0 無 1 有 ( 歳 力月) 9 不明
6	日中の睡眠過多あるいは過度の眠気	0 無 1 有 ( 歳 力月) 9 不明
7	夜間中途覚醒	0 無 1 有 ( 歳 力月) 9 不明
8	【複】夜泣き・夜驚	0 無 1 有 (夜泣き: 歳 力月から) 2 有 (夜驚: 歳 力月から) 9 不明
9	夢中遊行	0 無 1 有 ( 歳 力月) 9 不明
10	その他	0 無 1 有 (内容 ; 歳 力月) 9 不明
11	治療反応性	0 無 1 有 有効だった治療法 ( )

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	CDKL5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 CDKL5遺伝子異常	0 無 1 有 (方法: 結果 ) 9 不明
6	その他	0 無 1 有 (内容 ) 9 不明

VIII 治療・療育 (使用歴のある薬剤等を記載して、現在も内服中のものに○印をつけて下さい)

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 力月) 9 不明
4	手術	0 無 1 有 (手術年齢: 歳 力月、内容: ) 9 不明
5	理学療法 (PT)	0 無 1 有 (開始年齢: 歳 力月から; 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 力月から; 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 力月から; 現在の頻度: 月に__回程度) 9 不明
8	その他	0 無 1 有 (開始年齢: 歳 力月から; 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 (診断名: ) 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 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 (死亡時年齢: 歳・月; 死因: _____; 剖検: 1 施行 2 未施行)	5 その他 ( ) 9 不明
3 最終受診日	(西暦)	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。

診断基準作成と疫学調査に関する研究

研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部 室長

研究要旨

MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群は近年確立された疾患である。いずれも乳児期早期からの重度な精神運動発達障害と難治性てんかんを呈する。希少性が高く、疾患認知度が低いことから診断が遅れる。さらに、診断には遺伝子診断を要するが、実施施設は少なく経済的負担は大きい。本研究では、臨床調査研究と診断基準策定を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の登録を行なう。また、これらの疾患の遺伝子診断や診療支援、患者家族会の支援を行う。

MECP2重複症候群では、成人例の臨床調査を行った。その結果、18歳以上になると学校教育を離れ、社会的自活を求められるのに対して、疾患の重症度から患者家族の経済的、精神的、体力的な負担が大きく、相当の支援を必要としていることが明らかになった。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。FOXP1関連症候群とCDKL5欠損症候群では、診断基準案を作成し全国の施設に一次調査を行った。その結果、回収率69.3を得て、FOXP1症候群28例とCDKL5症候群42例の患者数であった。今後、二次調査を行い、臨床実態を明らかにする。

A. 研究目的

MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群は近年確立された疾患である。いずれも乳児期早期からの重度な精神運動発達障害と難治性てんかんを呈する。また、有効な治療法がないために対症療法に頼らざるをえず、生後早期からの療育を必要とする。希少性が高く、疾患認知度が低いことから診断が遅れることが多く、社会生活を大きく制限する。さらに、診断には遺伝子診断を要するが、実施施設は少なく、経済的負担は大きい。

MECP2 重複症候群は、2019 年度より小児慢性特定疾病に認定されたが、指定難病認定は見送られ成人患者の支援が滞っている。FOXP1 症候群と CDKL5 症候群はレット症候群の非典型型とされていたが、世界的には独立した疾患として確立されている。各疾患とも特徴的な臨床像があり、その予後には違いがある。

本研究では、これまでの実績をもとに調査研究や診断基準策定を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の登録を行なう。また、これらの疾患の遺伝子診断や診療支援、患者家族会の支援を行う。

B. 研究方法

本研究では、MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の疫学調査を行っている。これらの結果から、臨床および遺伝学的実態を明らかにし、小児慢性特定疾病及び指定難病登録のためのデータを作成する。さらに、これらの解析結果を関連学会発表および公

開シンポジウム開催して公表し、MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の普及と啓発に努める。

疫学調査とその解析では、日本小児科学会の協力のもと、患者の有無とその診療状況について全国調査を行っている。MECP2重複症候群とFOXP1症候群、CDKL5症候群の各疾患の文献資料（NIH、GeneReviewsなど）と患者家族会の協力により診断基準案を作成し、調査結果と合わせて診断基準を作成する。一次調査として診断基準案に合致する患者の有無について全国の施設にアンケート調査を行っている。

（倫理面への配慮）

全ての対象疾患において、国立精神・神経医療研究センターに設置されている倫理委員会において承認されたのちに調査研究を行なった。

C. 研究結果

MECP2重複症候群では、成人患者5例について詳細な問診を患者家族会を通じて行なった。その結果、18歳以上になると学校教育を離れ、社会的自活を求められるのに対して、疾患の重症度から患者家族の経済的、精神的、体力的な負担が大きく、相当の支援を必要としていることが明らかになった。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。

FOXP1症候群とCDKL5症候群では、全国674施設を対象に一次調査を行なった。回収率69.6%を得て、FOXP1症候群28例とCDKL5症候群43例の患者数であった。さらに回収率を上げて、患者数調査を行い、有病率分析を行なう。

D. 考察

MECP2重複症候群の成人患者の調査では、高等学校卒業後の療育訓練の機会が減ること、てんかんや感染



症などによる医療受診の機会が増えること、介護度が上がることで介護者の年齢が上がることによる介護負担が重くなることがわかった。

FOXG1症候群とCDKL5症候群の全国調査では、一次調査として469施設からの回答（回答率69.6%）を得た。この結果から、有病率、推定患者数を明らかにし、「遺伝子診断有り」の回答から臨床症状の頻度などを調べ、遺伝子の未診断例について遺伝子診断の案内を行う。また、二次調査として、遺伝子診断の出来た患者について、回答を得た主治医（担当医）に対して、家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等のアンケート調査を行う。これを基に、各疾患の自然歴と実態を明らかにする。

#### E. 結論

MECP2重複症候群の成人患者で顕在化する問題点が明らかになった。指定難病登録の早期実現が必要である。

FOXG1症候群とCDKL5症候群は、これまでレット症候群の亜型とされていたが、近年の臨床研究から独立した疾患であるとの認識が欧米豪諸国から定着されてきている。世界的な疾患認識を踏まえて、本邦での調査結果から医療・介護の適正なあり方を提唱し、病態解明と治療法開発に寄与することが求められて

いる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Ito M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:11732  
1. doi: 10.1016/j.jns.2021.117321

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

MECP2重複症候群患者家族会との交流会（2020年8月2日）を開催した（オンライン）。シンポジウム開催を2021年2月に予定していたが、COVID19により延期した。

診断基準作成と疫学調査に関する研究

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

MECP2重複症候群とFOXG1症候群、CDKL5症候群の各疾患の文献資料と患者家族会の協力により診断基準案を作成した。日本小児科学会と日本重症心身障害者（児）学会の協力のもと、患者の有無とその診療状況について全国調査を行った。一次調査として診断基準案に合致する患者の有無について全国の施設にアンケート調査を行い集計・分析した。

A. 研究目的

MECP2重複症候群（MECP2DS）とFOXG1症候群、CDKL5症候群の疫学調査を行い、臨床、遺伝学的実態を明らかにし、診断基準を作成、小児慢性特定疾病及び指定難病登録のためのデータを作成。3症候群の普及と啓発を行う。

B. 研究方法

3症候群の文献資料と患者家族会の協力により診断基準案を作成。一次調査として全国の施設にアンケート調査を行い有病率、患者数を明らかにする。

（倫理面への配慮）

研究対象が重度発達障害の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、養育者に協力の申し込みを行う。個人情報保護に配慮し、協力頂けない場合も不利益を受けない事を伝える。

C. 研究結果

一次調査でMECP2DSは770施設中550から回答が得られた（回収率77%）。2次調査の結果、23人が確認され、臨床的な顔貌、発達歴、けいれん、神経放射線学的特徴などが確認され早期診断の手がかりが判明した。CDKL5、FOXG1も一次回答が集まった。

D. 考察

日本における、希少難病の3疾患の診断基準作成の基礎ができ、全国調査により有病率が把握できた。

E. 結論

患者会と協働で進める研究により、患者さん同士の情報の共有、連絡網もできて有意義である。疾患の実態が把握でき今後の国の政策にも有用である。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1, Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome. *Brain Dev* 2020;42: 705-712.
- 2, Takeguchi R, Takahashi S, Abata Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of *MECP2* duplication syndrome: Insight from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021 422:1-7.

2. 学会発表 無

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無

FOXG1遺伝子異常症の遺伝学的検査

研究分担者 黒澤健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長

研究要旨

FOXG1遺伝子異常症は、重度の知的障害、発達遅滞、出生後の小頭症、脳梁低形成、痙攣などを特徴とする小児期の神経発達障害で、FOXG1遺伝子の機能喪失変異・ハプロ不全変異を原因とする。臨床的にレット症候群との鑑別に挙げられることが多い。遺伝学的にこの鑑別は明確に可能ではあるものの、臨床症状は重複する部分があり、遺伝学的検査の確立が疾患診断に有用である。今回、次世代シーケンス解析により一元的にゲノムのコピー数変異 (CNV) と点変異を検出する解析系を構築し、4例で正確な診断をえることができた。FOXG1遺伝子の遺伝学的検査の臨床応用は可能と考えられた。

A. 研究目的

FOXG1遺伝子異常症は、重度の知的障害、発達遅滞、出生後の小頭症、脳梁低形成、痙攣などを特徴とする小児期の神経発達障害で、FOXG1遺伝子の機能喪失変異ないしはハプロ不全変異を原因とする。臨床的にレット症候群との鑑別に挙げられることが多い。遺伝学的にこの鑑別は明確に可能ではあるものの、臨床症状は重複する部分が少なくなく、遺伝学的検査の確立が疾患診断に有用である。

今回我々は、FOXG1異常症の遺伝学的検査の確立を目指して、従来当研究室で行ってきた解析手法をFOXG1の遺伝学的診断に適用し、その効果を検討した。

B. 研究方法

対象は、知的障害および先天性の発達遅滞を特徴とするこども医療センター遺伝外受診中の症例で、いずれも、臨床症状の組み合わせおよび通常の診療で行われる生化学的検査及び染色体検査からは、特定の診断確定に至らない症例であった。次世代シーケンサーによる疾患原因遺伝子変異スクリーニングは、卓上型次世代シーケンサーMiSeq（イルミナ社）ないしはHiSeq3000（イルミナ社）を用い、ゲノム上のターゲット領域のキャプチャーは、MiSeqプラットフォームではTruSight One Sequencing Panel（イルミナ社）、HiSeq3000ではSureSelect（アジレント・テクノロジーズ社）を使用した。解析パイプラインは、GATK、BWA、snpeff を主軸として、病原性予測として CADD、PolyPhen-2、SIFT、PROVEAN を用い、参照データベースとして gnomAD、ToMMo (jMorp)、HGVD、ClinVar、HGMD などを用いた。この解析により得られた fastq ファイルデータは、外部アクセスのないストレージ機器に保管し、CNV 検出プログラムに使用した。この CNV 検出プログラムは、次世代シーケンサーによる読み取りデータファイル fastq からデータ処理による read depths を Log2 変換し、可視化表示するもので、相対

的にエクソン単位で欠失ある場合には、緑表示、コピー数増加から重複が推測される場合には赤色表示する。マイクロアレイ表示と違和感のない、視覚的に認識しやすい方法である (Enomoto et al., 2020)。しかも、解析による揺らぎが反映される Log の変動は、Log 値に反映され、その絶対値により色の濃さを表示することから、視覚的認識が可能となっている。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査については、施設内倫理承認を得、個人情報情報は連結可能匿名化として解析を進めた。解析は、保護者の文書による同意を得たうえでおこなった。

C. 研究結果

解析をおこなった約 1200 例中 4 例において、疾患発症の原因と考えられる FOXG1 遺伝子異常を検出した。4 例中 3 例は、FOXG1 遺伝子内点変異で、1 例は FOXG1 を含む 14q12 領域の欠失であった。この欠失例は、メンデル遺伝病パネル解析のデータ変換による CNV 評価で検出されたもので、FOXG1 解析においても、メンデル遺伝病パネル解析および全エクソーム解析のデータで、一元的に点変異と CNV が同時に検出できることを確認した。

D. 考察

FOXG1 欠失症候群は、遺伝子内変異による FOXG1 の機能喪失あるいは欠失によるハプロ不全により、FOXG1 遺伝子の発現や FOXG1 タンパクの機能が障害されることで発症する。この症候群は、出生後の成長障害、小頭症、知的障害、言語発達の遅れ、ジスキネジア、てんかん、睡眠障害、過敏性の亢進、過度の泣き叫び、再発性の誤嚥、胃食道逆流などを特徴とする。画像上の特徴的な所見としては、前頭優位の脳回の異常、白質容積の低下、および脳梁低形成が挙げられる。FOXG1 欠失症候群症例のてんかんの経過は、原因となる遺伝子の変異の種類により異なる。欠失や遺伝子内変異を

持つ患者は、複雑部分発作から全身性強直間代発作まで、幅広い発作タイプを持つ傾向がある。一方で、FOXG1 重複症候群では乳児期の痙攣を示すことが多いとされている。遺伝子内の点変異または数塩基の挿入・欠失変異、微細欠失など、さまざまな変異メカニズムにより、FOXG1 の機能喪失・ハプロ不全が生じ、FOXG1 欠失症候群になる。しかし、この変異の多様性のため、遺伝学的検査は困難を極める。

今回我々は、本症候群の遺伝学的検査をより確実に、一元的に行うことを目指し、次世代シーケンスデータから点変異と同時に CNV も検出できる体制を構築した。4 例中 3 例で点変異を、1 例で確実に CNV を検出することができた。このことは、今後、FOXG1 欠失症候群の遺伝学的検査の体制を構築するうえで重要な知見となった。理由は、臨床症状のみで、FOXG1 欠失症候群の診断は困難であるからである。実際、4 例はいずれも、発達遅滞精査としての解析適応であり、解析前に FOXG1 欠失症候群の診断は得ていなかった。つまり、網羅的ゲノム解析で、初めて診断される疾患であるからである。

今後、臨床応用を視野に、解析スキームの再検討が課題と思われる。

#### E. 結論

網羅的解析データから、FOXG1 欠失症候群の遺伝学的検査・診断の可能性を検討した。解析パイプラインの工夫により、点変異に加え、CNV も正確に評価することが可能であった。今後、臨床応用が期待される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ikeda S, Akamatsu C, Ijuin A, Nagashima A, Sasaki M, Mochizuki A, Nagase H, Enomoto Y, Kuroda Y, Kurosawa K, Ishikawa H. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome caused by novel variants of FREM2. Hum Genome Var. 2020 Oct 2;7:32.
2. Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Katsumata K, Toyoshima K, Kurosawa K. Arthrogryposis multiplex congenita with polymicrogyria and infantile encephalopathy caused by a novel GRIN1 variant. Hum Genome Var. 2020 Sep 25;7:29.

##### 2. 学会発表

1. 黒澤健司 難病の遺伝学的検査の体制 第 27 回日本遺伝子診療学会大会 2020.9.10-12 オンライン
2. 黒澤健司 拡大した難病の保険収載遺伝学的検査とマイクロアレイ染色体検査の臨床実装 難病医療における遺伝学的検査の現状と課題 2021.2.27 ウェビナー

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

診断基準作成と疫学調査、遺伝子診断に関する研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科

研究要旨

MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の遺伝子診断体制を確立し、診療支援と疫学調査を進めることを目的とした。MECP2重複症候群では、臨床症状に基づく診断基準に合致していた4例中、MECP2遺伝子の数的異常を確認できたのは2例のみであり、本症の診断のためには遺伝子診断が必須であると考えられた。一方、FOXG1症候群とCDKL5症候群の新規診断例はそれぞれ1例であり、感度・特異度の高い診断基準の策定にはさらに症例の蓄積が必要である。

A 研究目的

MECP2 重複症候群及び FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の診療支援に向けて、遺伝子診断体制を確立し、疫学調査・解析を行う。

B 研究方法

MECP2 重複症候群では、MLPA 法にて MECP2 遺伝子の数的異常のスクリーニングを行い、より詳細な重複範囲の決定のためにはアレイ CGH 法を用いて解析する。転座が疑われる場合には、FISH 法を行う。FOXG1 症候群と CDKL5 症候群については、サンガー法あるいは MLPA 法にて行う。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う。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、旭川医科大学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る（承認番号 775, 17145）。

C 研究結果

MECP2 重複症候群の遺伝子診断の依頼は4例あり、そのうち2例で MLPA 法により数的異常を検出した。1例は array CGH 法により重複範囲が決定され、もう1例は解析中である。FOXG1 症候群は、遺伝子診断を依頼された1例で診断が確定した。CDKL5 症候群は、依頼を受けた2例中1例で診断が確定した。

D 考察

MECP2 重複症候群の遺伝子診断を行った4例は、臨床症状の診断基準を満たしていたが、そのうち2例では遺伝子検査により診断は否定された。本症の診断には、遺伝子検査が必須であると考えられた。

FOXG1 症候群と CDKL5 症候群については、臨床症状と遺伝子診断結果の蓄積により、感度・特異度の高い診断基準の策定を目指す必要がある。

E 結論

MECP2 重複症候群、FOXG1 症候群、CDKL5 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. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. J Neurol Sci 2021; 422: 117321, doi: 10.1016/j.jns.2021.117321.

2. Akaba Y, Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Nabatame S, Saito H, Matsumoto N. Phenotypic overlap between FOXG1 syndrome and PDH deficiency. Clin Case Rep 2021; 9: 1711-1715

2. 学会発表  
なし

G 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. なし

診断基準作成と疫学調査に関する研究

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・講師

研究要旨

MECP2 重複症候群は、難治てんかんを生じる。特異な発作誘発因子として食事動作を有する患者を経験した。食事をとろうとする直前に、強直発作が生じる。食事が近づく視覚刺激か、食事をとろうとする予期により発作が誘発されている可能性を想定して、食事摂取直前に目隠しをすることで、食事時の発作がほぼ消失して、完食できるようになった。誘因のあるてんかん発作がある場合には、その誘因を上手に除去する方法を探することで、発作コントロールが改善する可能性が考えられた。

A. 研究目的

MECP2重複症候群は、2005年に初めて報告された疾患で、Xq28に存在するMECP2遺伝子が重複することによって生じる疾患である。乳児期の筋緊張低下や便秘、重度の知的障害、反復性の呼吸器感染、難治性てんかん、進行性の痙性麻痺を呈する。これまでに230名を超える患者が報告されており、てんかんの合併率も、およそ50%とされている。今回、特徴的な発作誘発因子を認めたMECP2重複症候群の患者を経験したので、文献的考察とともに報告する。

B. 研究方法

患者の特徴について後方視的に検討する。

（倫理面への配慮）

1 例の症例検討であり、倫理委員会による審査は不要である。

C. 研究結果

【症例】13歳男児

【家族歴】特記事項なし

【周生期歴】41週、2688gで仮死なく出生。生後呼吸障害と不整脈が出現し入院

【発達歴】頸定6か月、寝返り18か月、座位18か月、四つ這い18か月、独歩2歳8か月

【既往歴】特記事項なし

【現病歴】乳児期から発達遅滞があり、18か月より療育開始。4歳3か月時の新版K式にてDQ22。7歳時にMECP2重複症候群と診断

11歳2か月頃よりてんかん性スパズム様の発作が出現。11歳7か月より抗てんかん薬開始。

これまでの観察から、食事前後に強直発作が集中していた。さらに細かく観察すると、食事を食べさせようとスプーンを口に近づけた時に、スプーンに下顎や顔がぶつかってスプーンをはね飛ばすことは多いが、スプーンをくわえてから脱力をきたすことは決して

なく、口腔内触覚や味覚、嚥下動作が誘因となっている脱力発作ではないと考えられた。スプーンが近づく視覚刺激、あるいはもうじき食べられるという予期により、発作が誘発されている可能性を考えて、食べる直前に目隠しをすると、食事の最中に起こる発作が激減し、ほとんどの食事機会時に完食できるようになった。

D. 考察

食事を誘因とするてんかん（Eating reflex epilepsy）は、反射てんかんの中でもまれなてんかんである<sup>1</sup>。食事に関連しててんかん発作が生じるが、発作を生じる食事側の要因は、様々な要素がある。朝食、昼食、夕食といった時間帯、食事の始まり、途中、終わりといった時相、また、食事の種類として、米食、スパイスの聞いた食事、肉や魚、油っぽい食べ物、ミルク、温かい食べ物、冷たい食べ物、パン、リンゴと梨など様々である。また、誘発される発作の発作型は、焦点意識減損発作、焦点意識保持発作、焦点起始両側強直間代発作、認知異常を生じる発作、恐怖発作、腹部感覚発作、眼球偏倚発作、一点凝視発作、など多彩である。

MECP2重複症候群で、1例、食事誘発性てんかんが報告されている<sup>2</sup>。食物のにおいや味で誘発される発作で、特にスパイシーな香りに誘発されやすく、頸部の筋収縮が反復して、徐々に覚醒度が低下した。バルプロ酸大量療法とクロバザムがやや有効ではあったが、難治性で、スパイシーな食品を避けることも有用であった。

本患者では、誘因を正確に突き止めることはできなかったが、目隠しをすることで、食事時の発作を予防ができた。他のMECP2重複症候群でも、同様の誘因のある発作があるかどうかは不明だが、本患者のように誘因がある場合には、その誘因を取り除こうとする工夫が有用な可能性はあり、てんかんの管理には有用と

考えられた。

(文献)

1. Girges C, Vijiaratnam N, Wirth T, Tjoakarfa C, Idaszak J, Seneviratne U. Seizures triggered by eating - A rare form of reflex epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2020;83:21-31.
2. de Palma L, Boniver C, Cassina M, et al. Eating-induced epileptic spasms in a boy with MECP2 duplication syndrome: insights into pathogenesis of genetic epilepsies. *Epileptic disorders* 2012;14:414-417.

## E. 結論

食事を誘因としててんかん発作が生じるMECP2重複症候群を経験した。誘因がある場合には、誘因を回避することがてんかん発作コントロールに有用な可能性があり、そのメカニズムや予防策を工夫する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.
2. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.
3. 第40回 日本骨形態計測学会 : 20. 6. 18-20, Web開催 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一, 山城 隆
4. 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20. 08. 18-20, Web開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性GPI欠損症の1女児例 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子
5. KCNA遺伝子変異を認めたepisodic ataxia type1の1家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藪恵一 脳と発達 52: S222, 2020
6. 第 68 回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20. 10. 17, 大阪 焦点発作の群発およびstroke-

Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.

2. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.

### 2. 学会発表

1. 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20. 04. 30, パリ The effect of additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K
2. 第123回 日本小児科学会学術集会 : 20. 4. 10-12, Web開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症の1例 浜野彰太, 青天目 信, 大藪恵一 日本小児科学会雑誌124: 401, 2020
- like episodeで発症した、不完全型Sturge-Weber症候群の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一
7. 第16回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21. 01. 17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成Type II bの一例 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藪恵一

## G. 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

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
なし							

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
Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M.	Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan.	J Neurol Sci	422	117321	2021
Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M	Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome.	Brain Dev	42	705-712	2020
Akaba Y, Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Nabatame S, Saito H, Matsumoto N	Phenotypic overlap between FOXG1 syndrome and PDH deficiency.	Clin Case Rep	9	1711-1715	2021
Ikeda S, Akamatsu C, Ijuin A, Nagashima A, Sasaki M, Mochizuki A, Nagase H, Enomoto Y, Kuroda Y, Kurosawa K, Ishikawa H.	Prenatal diagnosis of Fraser syndrome caused by novel variants of FREM2.	Hum Genome Var.	7	32	2020
Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Katsumata K, Toyoshima K, Kurosawa K.	Arthrogryposis multiplex congenita with polymicrogyria and infantile encephalopathy caused by a novel GRIN1 variant.	Hum Genome Var.	7	29	2020
Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K.	Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome.	Brain Dev	43(1)	69-77	2021



Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hataz awa J, Taniike M.	Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset foca l epilepsy: a transl locator protein PET s tudy.	J Neuroinfla mmation	18(1)	8	2021

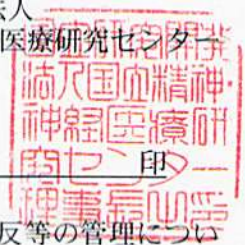
令和 3 年 4 月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中込 和幸



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 神経研究所 疾病研究第二部・室長  
(氏名・フリガナ) 伊藤雅之・イトウマサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

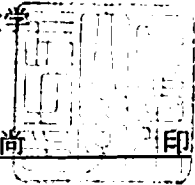
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 内村 直尚



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 高次脳疾患研究所 客員教授  
(氏名・フリガナ) 松石 豊次郎 ・ マツイシ トヨジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



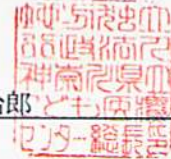
国立保健医療科学院長 殿

令和3年3月25日

機関名 地方独立行政法人神奈川県立病院機構  
神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 町田 治郎



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝科 部長

(氏名・フリガナ) 黒澤 健司・クロサワ ケンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神奈川県立こども医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉田 晃敏



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部小児科・講師
- (氏名・フリガナ) 高橋 悟・タカハシ サトル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	旭川医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和3年 2月 24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・講師  
(氏名・フリガナ) 青木 信 (ナバタメ シン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。