

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

M E C P 2 重複症候群及び F O X G 1 症候群、
C D K L 5 症候群の臨床調査研究

令和 3 年度 総括研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

令和 4 (2 0 2 2) 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 伊藤 雅之	-----	3
---	-------	---

- (資料1) FOXG1症候群の患者数 (推定値)
- (資料2) FOXG1症候群の診断基準 (案)
- (資料3) CDKL5症候群の患者数 (推定値)
- (資料4) CDKL5症候群の診断基準 (案)

II. 分担研究報告

1. 総括及び診断基準作成と疫学調査 伊藤 雅之	-----	12
2. 診断基準作成と疫学調査 松石 豊次郎	-----	14
3. 遺伝子診断 黒澤 健司	-----	15
4. 診断基準作成と疫学調査、遺伝子診断研究 高橋 悟	-----	17
5. 診断基準作成と疫学調査 青天目 信	-----	19

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。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。また、MECP2 重複症候群のてんかんの時系列を解析した。乳幼児期にてんかん発作は出現せず、学童期に焦点発作で発症し、てんかん性スパズムや非けいれん性てんかん重積を呈し、難治に経過し、退行を認めた。てんかん発作の進行と退行は、MECP2 重複症候群の臨床的特徴と考えられた。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。FOXG1 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 69.6%を得て、FOXG1 症候群 30 例と CDKL5 症候群 52 例の患者数であった。これらの解析結果から、診断基準を作成する。MECP2 重複症候群、FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の臨床症状に基づく診断基準は特異性が低く、確定診断のためには遺伝子診断が必要である。MECP2 重複症候群は MECP2 遺伝子の重複を原因とし、遺伝学的検査が唯一の確定診断法である。スクリーニング的にはマイクロアレイ染色体検査が極めて有用である。しかし、マイクロアレイ染色体検査は網羅的遺伝学的検査であることから留意すべき点がある。マイクロアレイ染色体検査を本症候群の診断に用いる場合の考慮すべき点を検討した。マイクロアレイ染色体検査に加えて当該領域のプローブを用いた FISH 検査が、特に保因者診断では重要と考えられた。

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

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・准教授

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。FOXG1 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。

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・解析を行った。MECP2 重複症候群は多くが男性であるが、女性でも軽度の知的障害から男性に見られるような表現型まで様々な所見が報告されている。確定診断のためには、スクリーニング的にはマイクロアレイ染色体検査が極めて有用である。マイクロアレイ染色体検査は網羅的遺伝学的検査であることから留意すべき点がある。マイクロアレイ染色体検査を本症候群の診断に用いる場合の考慮すべき点を検討した。

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た。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。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た。

疫学調査とその解析では、日本小児科学会と日本重症心身障害学会の協力のもと、患者の有無とその診療状況について全国調査を行った。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た。

遺伝子解析は、MECP2 重複症候群では、MLPA 法とアレイ CGH 法を用いて解析した。転座が疑われる場合には、FISH 法を行った。FOXP1 症候群と CDKL5 症候群では、サンガー法あるいは MLPA 法で行い、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。また、マイクロアレイ染色体検査は Agilent 社製マイクロアレイシステムを使用し、解析プラットフォームは SurePrint G3 シリーズを用いた。FISH 解析で用いる BAC クローンは、CHORI 32K plate から選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Carl Zeiss 製蛍光顕微鏡と MetaSysrwsms 製 Isis で観察をおこなった。hg19 に準拠した UCSC Genome Browser に従って検討した。ISCA データ、および DECIPHER データなどのデータベースを参照して検出された copy number variations (CNV) の意義を検討した。

(倫理面への配慮)

全ての対象疾患において、各施設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、承認内容に準拠して調査研究及び遺伝子解析等を行なった。

C. 研究結果

MECP2 重複症候群では、成人患者 5 例について患者家族会を介し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。

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 30 例と CDKL5 症候群 52 例の患者数であった。有病率は、FOXP1 症候群が 38.72 (27.83-49.61 (95%信頼区間)) 人、CDKL5 症候群が 70.73 (51.57-81.90 (95%信頼区間)) 人であった。

遺伝子診断の実績は、MECP2 重複症候群の遺伝子診断の依頼は 1 件であり、その症例は MLPA 法により Xq28 領域の数的異常が検出され、array CGH 法により重複範囲が決定された。FOXP1 症候群の遺伝子診断の依頼も 1 件であったが、その臨床像は診断基準を満たしておらず、FOXP1 遺伝子に病的バリエーションも検出されなかった。CDKL5 症候群の遺伝子診断依頼のあった 2 症例は、診断基準を満たしていたが、CDKL5 遺伝子に病的バリエーションは検出されなかった。MECP2 重複症候群の遺伝子解析では、重複領域は Xq28 領域の MECP2 を中心として 0.3Mb から数 Mb におよび、腕内重複および転座逆位由来の再構成 (rec) 症例も見られた。Xqter を重複領域に含む症例では Xq subtelomere プローブによる FISH 検査が有用であったが、中間部の重複では、当該領域にマップされる BAC clone などを用いた FISH が必要であった。定量 PCR では、常染色体への挿入転座の判定は困難であった。今回の解析集団でも常染色体への転座重複例が認められたことから、慎重な解析が必要である。

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。

FOXP1 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

にした。二次調査において、遺伝子診断の出来た患者について、家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等の調査結果から、診断基準を作成した。また、各疾患の自然歴と実態解析を進めた。

CDKL5 症候群の遺伝子診断を行った 2 例は、臨床症状の診断基準を満たしていたが、CDKL5 遺伝子に病的変異は検出されなかった。本症の診断には、遺伝子検査が必須であると考えられた。また、MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群についても、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策定の必要がある。

MECP2 重複症候群は X 連鎖性の遺伝形式をとり、罹患男性の大多数はヘテロ接合体の母親から MECP2 重複を受け継いでいるが、de novo の遺伝子変化もある。マイクロアレイ染色体検査は有用であるが、再構成の位置的情報は限界がある。マイクロアレイ染色体検査による診断では十分留意すべき事項であった。

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。

FOXP1 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。

MECP2 重複症候群、FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の臨床症状に基づく診断基準は、特異性が低く、確定診断のためには遺伝子診断が必要である。今後、症例の蓄積によって、診断基準の感度・特異度を評価する必要がある。一方、MECP2 重複症候群のマイクロアレイ染色体検査では、転座・組換えによる発症例もあり慎重な対応が必要である。

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.

2. 伊藤雅之. MECP2 Rett 症候群. 小児遺伝子疾患辞典. 小児科診療特集. vol.84 (11), 診断と治療社. 東京. 1484-1486pp, 2021.

3. 伊藤雅之. Rett 症候群. 遺伝子医学 37 巻. メディカルドゥ. 112-119pp, 東京. 2021 年 7 月.

4. Ohashi I, Kuroda Y, Enomoto Y, Murakami H, Masuno M, Kurosawa K. 6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability. Clin Dysmorphol 2021; 30(3): 139-141.

5. 黒澤健司 遺伝学的検査 小児保健ガイドブック 診断と治療社 秋山千枝子、五十嵐隆、岡岡、平岩幹夫編集 p197-200. 2021.4.22.

6. Wakabayashi T, Fukumura S, Takahashi S, Kurosawa K, Miyamoto S, Tsuchida K, Kato S, Tsugawa T, Sakai Y, Kawasaki Y. Stereotyped upper limb movement in MECP2 duplication syndrome. Neurology 2021; 97: 92-94,

2. 学会発表

1. 黒澤健司 榎本友美 鶴崎美徳 SET および SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失症候群は地歴障害と特徴的顔貌を示す 第 61 回日本先天異常学会学術集会 2021.8.7-8. 東京 ウェブ ポスター

2. 高橋悟、竹口諒、田中亮介、黒田真実、鈴木菜生、発達性てんかん性脳症 CDKL5 欠損症における変異アレル頻度と臨床像との関係、日本てんかん学会第 28 回北海道地方会、2022 年 2 月 19 日 (札幌市、オンライン開催) .

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 (2021 年 10 月 10 日) を開催した (オンライン)。シンポジウム開催を 2022 年 2 月 27 日開催した (オンライン)。FOXP1 症候群家族会との交流会と CDKL5 症候群家族会との交流会 (2021 年 12 月 5 日) をオンラインで行った。

(資料 1)

FOXG1 症候群 診断基準 (案)

この疾患群は、14 番染色体にある FOXG1 遺伝子異常に基づく疾患であり、FOXG1 欠損症候群と FOXG1 重複症候群がある。両疾患の症状は異なるので、FOXG1 欠損症候群と FOXG1 重複症候群は個別に扱う。

①FOXG1 欠損症候群

除外基準

原因が明らかな脳障害 (周産期の脳損傷、神経代謝性疾患、感染による脳炎・脳症など)

主項目

1. 運動発達の遅れ (2 歳までに独歩できない)
2. 言語発達の遅れ (有意語の表出ない)
3. 常同性のある不随意運動 (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)

検査

14 番染色体上の FOXG1 遺伝子領域の配列異常あるいは構造異常。(染色体検査、サンガー・シーケンス検査、MLPA 法、アレイ CGH 検査)。

診断

確定診断：主要項目全て + 副項目のうち 3 項目以上、および FOXG1 遺伝子検査で異常を認めたもの。

疑い診断：主要項目全て + 副項目のうち 3 項目以上。

②FOXG1 重複症候群

FOXG1 重複症候群の症状は、乳児期早期からの重度から中等度の発達障害及び言語発達障害をきたし、West 症候群を主とした難治性てんかん、睡眠中に中途覚醒して泣き止まないなどをみる。これらの症状は非特異的で難治

性てんかんを有する発達障害患者に広範にみられるものである。FOXG1 重複症候群に特徴的な症状群を見出すことが困難であるために、遺伝子診断による確定診断に依らざるを得ない。

検査

14 番染色体上の FOXG1 遺伝子領域の配列異常あるいは構造異常。(染色体検査、サンガー・シーケンス検査、MLPA 法、アレイ CGH 検査)。

診断

確定診断： FOXG1 遺伝子検査で量的異常を認めたもの。

参考文献

1. Hettige NC, Ernst C. *Front Pediatr.* 2019;7:482.
2. Seltzer LE, et al. *Epilepsia.* 2014;55(8):1292-300.
3. Pontrelli G, et al. *Pediatr Neurol.* 2014;50(5):530-5.
4. Florian C, et al. *Mol Syndromol.* 2012;2(3-5):153-163.
5. Brunetti-Pierri N, et al. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(1):102-7.
6. Wong LC, et al. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug;20(17):4176.

(資料2)

FOXG1 症候群 推定患者数

推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間	
35.07526882	5.034233552	25.21	44.94
3.649122807	0.524749768	2.62	4.67
38.72439162	5.55898332	27.83	49.61

(資料3)

CDKL5 症候群 診断基準 (案)

この疾患群は、Xp22 にある CDKL5 遺伝子異常に基づく疾患で、CDKL5 欠損症候群と CDKL5 重複症候群がある。両疾患の症状は大きく異なるので、CDKL5 欠損症候群と CDKL5 重複症候群は個別に扱う。

①CDKL5 欠損症候群

除外基準

原因が明らかな脳障害 (周産期の脳損傷、神経代謝性疾患、感染による脳炎・脳症など)

主項目

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

副項目

1. 嚥下・摂食障害
2. 脳に構造的異常なし (画像: CT あるいは MRI)
3. 睡眠障害 (夢中遊行症、入眠障害、覚醒障害、睡眠時呼吸障害、過眠ないし日中の過度の眠気)
4. 消化器症状 (便秘、胃食道逆流、呑気)
5. 呼吸器症状 (無呼吸・過呼吸)
6. 小頭

検査

X 染色体上の CDKL5 遺伝子領域の配列異常あるいは構造異常。(染色体検査、サンガー・シーケンス検査、MLPA 法、アレイ CGH 検査)。

診断

確定診断: 主要項目のうち 6 項目以上、および CDKL5 遺伝子検査で配列異常を認めたもの。

疑い診断: 主要項目のうち 6 項目以上 + 副項目のうち 3 項目以上。

参考文献

1. Data source: International CDKL5 Disorder Database
2. Heather E. et al. *Pediatr Neurol* 2019;97:18-25 (Review)
3. Jakimiec M, et al. *Brain Sci* 2020;10:107 (Review)
4. Fehr S, et al. *J Neurodev Disord* 2015;7:2
5. Demarest ST, et al. *Epilepsia* 2019;60:1733-174
6. Szafranski P, et al. *Eur J Hum Genet* 2015;23(7):915-21.

(資料4)

CDKL5 症候群 推定患者数

推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間	
57.62365591	4.586442225	48.63	66.51
9.122807018	3.201655199	2.948	15.39
70.72839506	6.625486108	51.57	81.90

診断基準作成と疫学調査

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。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。FOXG1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69.6%を得て、FOXG1症候群30例とCDKL5症候群52例の患者数であった。これらの解析結果から、診断基準を作成する。

A. 研究目的

MECP2 重複症候群及び FOXG1 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。FOXG1 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 FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の疫学調査を行った。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。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。

疫学調査とその解析では、日本小児科学会と日本重症心身障害学会の協力のもと、患者の有無とその診療状況について全国調査を行った。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た。

（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。

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30例とCDKL5症候群52例の患者数で

あった。有病率は、FOXG1症候群が38.72（27.83-49.61（95%信頼区間））人、CDKL5症候群が70.73（51.57-81.90（95%信頼区間））人であった。

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た。二次調査において、遺伝子診断の出来た患者について、家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等の調査結果から、診断基準を作成した。また、各疾患の自然歴と実態解析を進めた。

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, 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. 伊藤雅之. MECP2 Rett 症候群. 小児遺伝子疾患辞典. 小児科診療特集. vol.84 (11), 診断と治療社. 東京. 1484-1486pp, 2021.
3. 伊藤雅之. Rett症候群. 遺伝子医学 37巻. メディカルドゥ. 112-119pp, 東京. 2021年7月.

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（2021年10月10日）を開催した（オンライン）。シンポジウム開催を2022年2月27日開催した（オンライン）。FOXG1症候群家族会との交流会とCDKL5症候群家族会との交流会（2021年12月5日）をオンラインで行った。

診断基準作成と疫学調査

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3疾患の疫学調査を行い、患者数の実態を把握した。遺伝子診断がついている確定診断例から診断基準を作成した。

A. 研究目的

MECP2重複症候群(MDS)及びFOXG1症候群、CDKL5症候群は、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。MDSの指定難病に必要な資料の作成。FOXG1症候群とCDKL5症候群の診断基準の作成と小児慢性特定疾病及び指定難病に必要な資料の作成を行う。

B. 研究方法

日本小児科学会、日本重症心身障害（児）学会の協力の協力で、患者の有無と診療状況について一次、二次の全国調査を行い、患者数を明らかにした。二次調査で、遺伝子診断の出来た患者について家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等のアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）遺伝子異常を有する小児の予後不良な疾患であることを十分配慮してICを行う。

C. 研究結果

全国調査で65人のMDSが報告され、その内24人は遺伝子検査で確認されていた。

FOXG1症候群とCDKL5症候群の診断基準の作成も終わり実態が明らかになってきた。

D. 考察

MDS、FOXG1症候群、CDKL5症候群は、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共通の特徴がある。いずれの疾患にも患者家族会があり、独立して活動しているが、規模が小さいことからその活動には限界がある。当研究班で横の情報共有、連携の橋渡しが行える。

E. 結論

日本で不明であった3症候群の実態が明らかになってきた。発症年齢や自然歴を明らかにする事で、適切な支援体制の構築に繋がると考えられる。

F. 健康危険情報 無

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. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117321>

2. 学会発表

無し。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。

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

遺伝子診断

研究代表者 黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

MECP2重複症候群は、重度の知的障害、胃食道逆流症などの消化器症状、筋緊張低下、痙攣・てんかん、易感染性を特徴とする小児期の神経発達障害で、MECP2遺伝子の重複を原因とする。臨床症状は他の神経発達障害とく共通することから、遺伝学的検査が唯一の確定診断法である。スクリーニング的にはマイクロアレイ染色体検査が極めて有用である。しかし、マイクロアレイ染色体検査は網羅的遺伝学的検査であることから留意すべき点がある。今回、マイクロアレイ染色体検査を本症候群の診断に用いる場合の考慮すべき点を検討した。これまで、当研究室で解析を行ったMECP2重複症候群症例のマイクロアレイ解析データを用いて、ゲノムブラウザーおよびデータベースを参照して課題を抽出した。その結果、重複領域はXq28領域のMECP2を中心として0.3Mbから数Mbにおよび、腕内重複および転座逆位由来の再構成（rec）症例も見られた。以上から、マイクロアレイ染色体検査に加えて当該領域のプローブを用いたFISH検査が、特に保因者診断では重要と考えられた。

A. 研究目的

MECP2重複症候群は、早期発症の筋緊張低下、摂食障害、胃食道逆流や便秘などの消化器症状、重度の知的障害、言語発達遅滞、進行性痙性麻痺、繰り返す呼吸器感染（患児の約75%）およびてんかん・痙攣発作（約50%）を特徴とする重度の神経発達障害である。MECP2重複症候群は、多くが男性であるが、女性でも軽度の知的障害から男性に見られるような表現型まで様々な所見が報告されている。臨床症状は他の神経発達障害とく共通することから、遺伝学的検査が唯一の確定診断法である。スクリーニング的にはマイクロアレイ染色体検査が極めて有用である。しかし、マイクロアレイ染色体検査は網羅的遺伝学的検査であることから留意すべき点がある。今回、マイクロアレイ染色体検査を本症候群の診断に用いる場合の考慮すべき点を検討した。

B. 研究方法

マイクロアレイ染色体検査は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを使用し、解析プラットフォームはSurePrint G3 シリーズを用いた。FISH 解析で用いるBAC クローンは、CHORI 32K plate から選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Carl Zeiss 製蛍光顕微鏡と MetaSysrwns 製 Isis で観察をおこなった。臨床症状は診療記録からまとめた。得られた結果は、hg19 に準拠した UCSC Genome Browser に従って検討した。

ISCA データ、および DECIPHER データなど種々のデータベースを参照して検出された copy number variations（CNV）の意義を検討した。

（倫理面の配慮）

解析は施設内倫理承認のもとで行われ、解析にあたっては本人（得られない場合には代諾者）より文書による同意書を得たのちに行った。

C. 研究結果

重複領域はXq28領域のMECP2を中心として0.3Mbから数Mbにおよび、腕内重複および転座逆位由来の再構成（rec）症例も見られた。Xqterを重複領域に含む症例ではXq subtelomereプローブによるFISH検査が有用であったが、中間部の重複では、当該領域にマップされるBAC cloneなどを用いたFISHが必要であった。定量PCRでは、常染色体への挿入転座の判定は困難で、限界があった。今回の解析集団でも常染色体への転座重複例が認められたことから、慎重な解析が必要と思われた。

D. 考察

MECP2重複症候群は、X連鎖性の遺伝形式をとる。罹患男性の大多数はヘテロ接合体の母親からMECP2重複を受け継いでいるが、de novoの遺伝子変化もある。発症者の母親がMECP2重複を持つ場合、各妊娠時にそれを受け継ぐ確率は50%である。MECP2重複

を受け継いだ男性は発症する。母親がXq28領域を含む均衡型の染色体再構成を持っている場合、同胞に対する評価が必要になる。保因者診断でも、マイクロアレイ染色体検査は有用であるが、再構成の位置的情報は限界がある。マイクロアレイ染色体検査による診断では十分留意すべき事項であった。

E. 結論

MECP重複症候群のマイクロアレイ染色体検査における注意点を検討した。まれではあるものの、転座・組換えによる発症例もあり慎重な対応が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohashi I, Kuroda Y, Enomoto Y, Murakami H, Masuno M, Kurosawa K. 6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability. Clin Dysmorphol. 2021 Jul 1;30(3):139-141.
2. 黒澤健司 遺伝学的検査 小児保健ガイドブック 診断と治療社 秋山千枝子、五十嵐隆、岡明、平岩幹夫編集 p197-200. 2021.4.22.

2. 学会発表

1. 黒澤健司 榎本友美 鶴崎美徳 SETおよびSPTAN1を含む9q34.11欠失症候群は地歴障害と特徴的顔貌を示す 第61回日本先天異常学会学術集会 2021.8.7-8. 東京 ウェブ ポスター

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。

診断基準作成と疫学調査、遺伝子診断研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科 准教授

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、FOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床症状に基づく診断基準は特異性が低く、確定診断のためには遺伝子診断が必要である。今後、症例の蓄積によって、診断基準の感度・特異度を評価する必要がある。

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 法を用いて解析した。転座が疑われる場合には、FISH 法を行った。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た（承認番号 775, 17145）。

C 研究結果

令和 3 年度の遺伝子診断の実績は、以下の通りである。MECP2 重複症候群の遺伝子診断の依頼は 1 件であり、その症例は MLPA 法により Xq28 領域の数的異常が検出され、array CGH 法により重複範囲が決定された。FOXG1 症候群の遺伝子診断の依頼も 1 件であったが、その臨床像は診断基準を満たしておらず、FOXG1 遺伝子に病的バリエーションも検出されなかった。一方、CDKL5 症候群の遺伝子診断依頼のあった 2 症例は、診断基準を満たしてはいたが、CDKL5 遺伝子に病的バリエーションは検出されなかった。

D 考察

CDKL5 症候群の遺伝子診断を行った 2 例は、臨床症状の診断基準を満たしていたが、CDKL5 遺伝子に病的変異は検出されなかった。本症の診断には、遺伝子検査が必須であると考えられた。また、MECP2 重複症候群と FOXG1 症候群についても、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 症候群の臨床症状に基づく診断基準は、特異性が低く、確定診断のためには遺伝子診断が必要である。今後、症例の蓄積によって、診断基準の感度・特異度を評価する必要がある。

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.
2. Wakabayashi T, Fukumura S, Takahashi S, Kurosawa K, Miyamoto S, Tsuchida K, Kato S, Tsugawa T, Sakai Y, Kawasaki Y. Stereotyped upper limb movement in *MECP2* duplication syndrome. *Neurology* 2021;97:92-94.

2. 学会発表

高橋悟、竹口諒、田中亮介、黒田真実、鈴木菜生、
発達性てんかん性脳症CDKL5欠損症における変異アレ
ル頻度と臨床像との関係、日本てんかん学会第28回北
海道地方会、2022年2月19日(札幌市、オンライン開催)。

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

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、2005 年に報告された新しい疾患で、乳児期の筋緊張低下や便秘・嘔吐、重度の知的障害、反復性呼吸器感染、難治てんかん、進行性痙性麻痺を呈する。

今回、てんかん発症期の経過を追えた 1 例を経験した。乳幼児期にてんかん発作は出現せず、学童期に焦点発作で発症、その後、てんかん性スパズムや非けいれん性てんかん重積を呈し、退行を認めた。てんかん発作は難治に経過した。これらは、MECP2 重複症候群のてんかんの特徴と考えられた。

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。^{1,2} 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、てんかんの合併率は 50% 以上である。³ 今回、学童期にてんかんを発症し、その後、明らかに退行を来した症例を経験したので、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】9 歳 男児

【家族歴】特記事項なし

【周生期歴】在胎 38 週、仮死なく出生

【発達歴】あやし笑い 4-5 か月、追視 4-5 か月、頸定 6 か月、寝返り 8-9 か月、座位 1 歳 6 か月、つかまり立ち 2 歳、喃語 2 歳、独歩未

【既往歴】6 か月時胃食道逆流症

6 歳 閉塞性睡眠時無呼吸 5 歳 11 か月時 PSG にて AHI8.5 の重度閉塞性睡眠時無呼吸、6 歳 4 か月時扁桃切除術施行

【現病歴】出生時より啼泣が弱く、母乳哺乳も弱かった。生後 3-4 か月時から頻回に嘔吐が出現した。頸定や追視も不十分で、周囲に対する関心も乏しかった。6 か月時より精査を行い、頭部画像にて髄鞘化遅延と脳梁の菲薄化を指摘された、それ以外の異常は認めなかった。

10 か月時にマイクロアレイ検査にて、Xq28 duplication (chrX:151,376,456-154,774,968) を認め、MECP2 重複症候群と診断された。その後、ゆっくりと本人なりに発達はしていた。

6 歳 6 か月時、反応性が低下して頸を右に回旋させる数秒間の発作を発症。その後、日単位で反復するようになった。LEV を開始したが難治に経過。7 歳 6 か月時にスパズムが出現した。その後は、VPA, TPM, GPT, LTG, NZP, RFN, LCM を使用して無効であった。また、非けいれん性てんかん重積状態を呈することも増えてきた。スパズムが出現してから、意欲が明らかに低下し、それまで好きなことや興味があることがあれば、楽しそうな顔をしてじっと見つめたり、手を伸ばしたりしていたが、スパズムが出現してからは、興味を持てる時間帯が減り、反応性が低下している時間帯では、興味を持った様子を見ることができなくなった。

D. 考察

今回の症例は、発症年齢は 6 歳と遅く、乳幼児期にはてんかん発作がなかったのにもかかわらず、発症後は極めて難治に経過した。また、発症後は、てんかん性スパズムや非けいれん性てんかん重積状態などの重篤なてんかん発作を呈し、臨床症状としてもてんかん発症とともに明らかな退行を認め、てんかん性脳症と

言える状態になった。しかも難治に経過している。MECP2重複症候群の報告された症例数が少ないため、これまでの報告は少数例を集積した報告となる。北部イタリアで診断された8例をまとめた報告では、6例がてんかんを発症し、発症年齢は9-24歳であった。脱力発作が多く、4例が難治に経過した。脳波では背景活動の異常と全般性遅棘徐波と非同期性の前頭側頭部の異常波を認めた。³フランスで、てんかんを有するMECP2重複症候群8例をまとめた報告では、てんかんの発症年齢は、中央値が6歳(2.5-17歳)、半数が遅発性スパズムで発症し、6例が難治であった。⁴アメリカで47例をまとめた報告では、てんかんを発症したのは、22例であり、18例が難治てんかんでてんかん性脳症と診断された。そのうち、Lennox-Gastaut症候群と診断されたのは12例であった。てんかん発症とともに神経学的退行を来した。⁵

(参考文献)

1. Meins M, Lehmann J, Gerresheim F, et al. Submicroscopic duplication in Xq28 causes increased expression of the MECP2 gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome. *J Med Genet* 2005;42(2):e12.
2. Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, et al. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005;77(3):442-53.
3. Vignoli A, Borgatti R, Peron A, et al. Electroclinical pattern in MECP2 duplication syndrome: eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia* 2012;53(7):1146-55.
4. Caumes R, Boespflug-Tanguy O, Villeneuve N, et al. Late onset epileptic spasms is frequent in MECP2 gene duplication: electroclinical features and long-term follow-up of 8 epilepsy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(4):475-81.
5. Marafi D, Suter B, Schultz R, Glaze D, Pavlik VN, Goldman AM. Spectrum and time course of epilepsy and the associated cognitive decline in MECP2 duplication syndrome. *Neurology* 2019;92(2):e108-e114.

E. 結論

ECP2重複症候群では、学童期に難治てんかんを発症することが多く、てんかん発症後に神経学的に退行することが判明した。これは過去の報告と同じである。

これまで有効な薬は見つかっておらず、今後の研究が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.
2. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 3(45):45, 2021.
3. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 58(8):505-13, 2021.
4. Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23(4):579-89, 2021.
5. Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T. Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. *Brain Dev* 43(9):952-7, 2021.
6. Nabatame S The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia

- rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
7. Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24(1):82-94, 2022.
8. Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K. Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series. *J Med Case Rep* 16(1):60, 2022.
9. Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* in press

2. 学会発表

1. 青天目信. 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状 レット症候群の臨床的研究 ガイドブック作成から見えてきたこと. 第63回 日本小児神経学会学術集会 : 21. 5. 27-29, 脳と発達 2021; 53:S102
2. 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藪恵一. 先天性glycosylphosphatidylinositol (GPI) 欠損症に対するピリドキシン大量療法. 第63回 日本小児神経学会学術集会 : 21. 5. 27-29 脳と発達 2021;53:S297
3. 向井昌史, 青天目信, 小川勝洋, 谷河純平, 富永康仁, 下野久理子, 押野 悟, 貴島晴彦, 大藪恵一. 脱力発作に対して迷走神経刺激療法が著効したLennox-Gastaut症候群の1例. 第230回 大阪小児科学会. 21. 06. 26
4. 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野久理子, 青天目信, 大藪恵一. 新生児期からエベロリムスを導入した結節性硬化症のてんかん患者の一例. 第17回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21. 07. 18
5. 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤 忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴井良輔, 澤村 文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝, 山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目 淳. グルコーストランスポーター1欠損症の歩行異常 三次元歩行解析を用いた検討. 第54回 日本てんかん学会学術集会 : 21. 09. 23-25
6. Shin Nabatame. Glucose Transporter 1 Deficiency : Past Experience, Current Status, and Future Challenges. The 22nd Annual Meeting of The Infantile Seizure Society : 21. 10. 22-24
7. 青天目信. 難治てんかんに対するケトン食療法.

第4回中性脂肪学会 : 21. 12. 04

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
伊藤雅之	MECP2 Rett症候群	山岸敬幸、三牧正和、古庄知己	小児遺伝子疾患辞典	診断と治療社	東京	2021	1484-1486
伊藤雅之	Rett症候群	中村公俊	遺伝子医学	メディカルドゥ	東京	2021	112-119
黒澤健司	遺伝学的検査	秋山千枝子、五十嵐隆、岡明、平岩幹夫	小児保健ガイドブック	診断と治療社	東京	2021	197-200.
青天目信	FOXG1欠損症(先天型Rett症候群).	厚労省「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」班	画像で診る遺伝性白質疾患	診断と治療社	東京	2021	56-57
青天目信	グルタル酸尿症1型(GA1)	厚労省「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」班	画像で診る遺伝性白質疾患	診断と治療社	東京	2021	78-79

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
Wakabayashi T, Fukumura S, Takahashi S, Kurosawa K, Miyamoto S, Tsuchida K, Kato S, Tsugawa T, Sakai Y, Kawasaki Y.	Stereotyped upper limb movement in MECP2 duplication syndrome.	Neurology	97	92-94	2021

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
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, Hatazawa J, Taniike M.	Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study.	J Neuroinflammation	18(1)	8	2021
Ohashi I, Kuroda Y, Enomoto Y, Murakami H, Masuno M, Kurisawa K.	6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability.	Clinical Dysmorphology	30(3)	139-141.	2021
Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K	High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency.	Brain Dev	43(6)	680-7	2021
Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M.	Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan.	Int J Neonatal Screen	3(45)	45	2021

<p>Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N.</p>	<p>Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants.</p>	<p>J Med Genet</p>	<p>58(8)</p>	<p>505-13</p>	<p>2021</p>
<p>Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kaida A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraiishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y.</p>	<p>Current medico-psychosocial conditions of patients with West syndrome in Japan.</p>	<p>Epileptic Disord</p>	<p>23(4)</p>	<p>579-89</p>	<p>2021</p>

Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T.	Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant.	Brain Dev	43(9)	952-7	2021
Nabatame S	The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation.	Pediatr Int	24(1)	e15091	2021
Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I.	Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan.	Epileptic Disorders	24(1)	82-94	2022
Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K.	Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series.	J Med Case Rep	16(1)	60	2022
Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K.	Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTA1N1 encephalopathy.	Epileptic Disorders	in press		2022

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

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3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 MEC P 2 重複症候群及びFOXG 1 症候群、CDKL 5 症候群の臨床調査研究
(20FC1002)

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月11日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人神奈川県立病院機構
機関名 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

機関名 旭川医科大学

所属研究機関長 職名 学長代行

氏名 松野 丈夫

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部・准教授
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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 MEC P 2 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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 講師

(氏名・フリガナ) 青天目 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。