

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

令和6（2024）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) MECP2重複症候群 指定難病個票	
(資料2) FOXG1症候群推定患者数	
(資料3) CDKL5症候群推定患者数	
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 伊藤 雅之	----- 15
2. MECP2重複症候群とFOXG1症候群、CDKL5症候群の疫学調査、診断基準作成に関する研 究 松石 豊次郎	----- 17
3. MECP2関連疾患の遺伝学的検査 黒澤 健司	----- 18
4. MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究 高橋 悟	----- 20
5. MECP2重複症候群におけるケトン食療法について 青天目 信	----- 22
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 30

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

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 研究員

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 重複症候群の副腎機能を解析した結果、感染症罹患時のコルチゾール分泌不全があり、コルチゾール補充により症状の改善があった。

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、診断基準の作成を進めている。

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。

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・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 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 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。

また、MECP2 重複症候群患者の感染症罹患前後の cortisol 分泌能を調べた。

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。FOXG1 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。これらの結果を背景に、診断基準と重症度分類について日本神経学会の承認を得て、指定難病申請ののち登録を行なった。それに合わせて、個票等の作成を行った。

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。

MECP2 重複症候群患者の cortisol 分泌能は、感染症罹患時に低下し、cortisol 補充によって症状の改善がわかった。

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。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。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。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。

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。

MECP2 重複症候群の患者では、高率に感染症の重症化が起こる。この病態の一つにコルチゾール分泌能の低下があることがわかった。重症化の予防にコルチゾール補充が有効であると考えられた。

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 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。

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。

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。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

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hoshi M, Ishiyama M, Wada T, Hase K, Itoh M, Kikuri T, Shirakawa T. Alteration of monoaminergic systems in the caudal medulla and its possible link to diurnal increase of apnea in a mouse model of Rett syndrome. *J Oral Sci* 2023; 65 (2): 96-101. doi.org/10.2334/josnusd.22-0474.
- Dai H, Kitami Y, Goto Y, Itoh M. 5-HT_{1A} Receptor Agonist Treatment Partially Ameliorates Rett Syndrome Phenotypes in *mecp2*-Null Mice by Rescuing Impairment of Neuron Transmission and the CREB/BDNF Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14025. doi.org/10.3390/ijms232214025.
- Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Fukuoka M, Koike T, Otani H, Inoue K, Fukuda M, Kurahashi H, Nakamura K, Tominaga K, Matsubayashi T, Itoh M, Tanaka T. CDKL5 deficiency causes epileptic seizures independent of cellular mosaicism. *J Neurol Sci* 2022; 443: 120498. doi.org/10.1016/j.jns.2022.120498.
- 伊藤雅之. Rett 症候群. 小児疾患診療のための病態生理 3. 小児内科, 「小児内科」「小児外科」共同編集委員会. 東京, 東京医学社, 385-390pp., 2022年12月.
- Yoshida S, Amamoto M, Takahashi T, Tomita I, Yuge K, Hara M, Iwama K, Matsumoto N, Matsuishi T. Perampanel markedly improved clinical seizures in a patient with a Rett-like phenotype and 960-kb deletion on chromosome 9q34.11 including the *STXBPI*. *Clin Case Rep* 2022;10: e05811.
- Y Shono K, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kumaki T, Masuno M, Kurosawa K. Further delineation of SET-related intellectual disability syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022 May;188(5):1595-1599.
- 黒澤健司 アレイ CGH モダンメディア 2022;68:470-473.
- Nishimura Y, Kurosawa K. Analysis of Gene-Environment Interactions Related to Developmental Disorders. *Front Pharmacol*. 2022;13:863664.
- Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, et al. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.

10. Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J. Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Pediatr Neurol* 132:23-26, 2022.
 11. Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, et al. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* 24(4):726-8, 2022.
 12. Kagitani-Shimono K, ---, Nabatame S, Taniike M. Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study. *Neuroimage Clin* :103288, 2022.
 13. Ogawa K, Tanigawa J, ---, Nabatame S, Ozono K. Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome. *Seizure* 106:77-9, 2023.
 14. Nabatame S, et al. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci* 447;120597, 2023.
- れたGLUT1欠損症の3例. 第126回日本小児科学会. 22.4.16
5. 増田 奈保子, 青天目 信, 平野 翔堂, 他. 知的障害・低緊張と常同運動を認めたGNB1遺伝子病的バリエーションを認めた1例. 第126回日本小児科学会 22.4.17
 6. 小川勝洋, 向井昌史, ---, 青天目信, 大藪恵一. バクロフェン持続髄注療法の中毒症状が疑われた歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の一例. 第92回大阪小児神経学懇話会 22.5.12
 7. Nabatame S, Mukai M, Ogawa K, et al. Ketogenic diet introduction and modification in an adult patient with Glut1 deficiency syndrome. 第64回日本小児神経学会学術集会 22.6.2
 8. 青天目信. 『てんかん診療を多職種で考える』当施設のてんかん診療における食事療法の取り組み. 第10回全国てんかんセンター協議会 23.02.10
 9. 青天目信. GLUT-1欠損症治療におけるケトン食の実際. 第1回日本ケトン食療法学会 23.03.12
- H. 知的財産権の出願・登録状況

2. 学会発表

1. 黒澤健司 マイクロアレイ染色体検査の臨床応用の実際 第 125 回日本小児科学会学術集会 2022.4.17. 福島
 2. 竹口諒, 田中亮介, 鈴木菜生, 高橋悟: MECP2 重複症候群の臨床症状と早期診断, 第 73 回北日本小児科学会, 2022 年 9 月 9 日 (盛岡市、Web)
 3. 竹口諒, 田中亮介, 鈴木菜生, 高橋悟: CDKL5欠損症患者の脳MRIおよび誘発電位所見の検討, 第40回日本小児神経学会北海道地方会, 2023年3月11日 (札幌市、Web)
 4. 橋本有観, 渡辺陽和, 青天目信, 他. 当院で診断されたGLUT1欠損症の3例. 第126回日本小児科学会. 22.4.16
 5. 増田 奈保子, 青天目 信, 平野 翔堂, 他. 知的障害・低緊張と常同運動を認めたGNB1遺伝子病的バリエーションを認めた1例. 第126回日本小児科学会 22.4.17
 6. 小川勝洋, 向井昌史, ---, 青天目信, 大藪恵一. バクロフェン持続髄注療法の中毒症状が疑われた歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の一例. 第92回大阪小児神経学懇話会 22.5.12
 7. Nabatame S, Mukai M, Ogawa K, et al. Ketogenic diet introduction and modification in an adult patient with Glut1 deficiency syndrome. 第64回日本小児神経学会学術集会 22.6.2
 8. 青天目信. 『てんかん診療を多職種で考える』当施設のてんかん診療における食事療法の取り組み. 第10回全国てんかんセンター協議会 23.02.10
 9. 青天目信. GLUT-1欠損症治療におけるケトン食の実際. 第1回日本ケトン食療法学会 23.03.12
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を開催した (2023年8月5-6日、大阪)。
 - ・患者家族会を対象にレット症候群の勉強会を開催した (2023年8月20日、オンライン)
 - ・レット症候群、MECP2重複症候群シンポジウムを開催した (2024年2月25日、大阪)。

MECP2 重複症候群

○ 概要

1. 概要

MECP2 重複症候群は、2005年に初めて報告された疾患で乳児期早期からの筋緊張低下、重度の知的障害、運動発達遅滞、反復する感染症および薬剤抵抗性てんかんを特徴とする。

2. 原因

X染色体上にあるMECP2遺伝子を含む領域の重複による。同じアレル上で重複することが多いが、転座例も報告されている。男性の浸透率は100%である。メカニズムの詳細は不明であるが、MECP2遺伝子領域の重複を含むX染色体アレルは偏った不活化を受けるため、女性では無症候性キャリアとなることが多い。一方、不均衡型転座やX染色体不活化異常による女性患者も報告されている。

3. 症状

乳児期早期からの筋緊張低下、重度の知的障害と運動発達遅滞、自閉的行動特性、進行性痙攣性麻痺、反復性感染症(呼吸器感染症や尿路感染症など)および薬剤抵抗性てんかんを特徴とする。進行性痙攣性麻痺は、下肢優位で年齢に伴い進行する。てんかん発作は、幼児期以降に発症し、治療抵抗性であることが多い。

その他に、消化器症状(重度の便秘、胃食道逆流)や特徴的な顔貌(落ちくぼんだ目、眼間開離、広い鼻梁、小さな口、テント状の口、大きな耳)などを認める。免疫系の異常(IgA欠損症、IgG2欠乏症)が併存する例も知られている。

4. 治療法

治療方法は確立しておらず、対症療法と療育が重要となる。てんかん発作に対しては、抗てんかん発作薬(抗発作薬)による薬物治療が行われるが、多くは薬剤抵抗性である。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。

5. 予後

神経症状は進行性であり、てんかんの合併が神経学的予後に影響を及ぼす。繰り返す感染症が生命予後に影響する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 50 人
2. 発病の機構
不明(分子病態として、MECP2 遺伝子の過剰発現があるが、その発症病態は不明である。)
3. 効果的な治療方法
未確立(各症状の対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(重度な知的障害と運動発達障害に加えて、反復性感染症や薬剤抵抗性てんかんのため頻回な入退院を要する。また、成人では重症化し、死亡率が高い。)
5. 診断基準
あり(難治性疾患政策研究事業「MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究」研究班で作成し、日本小児神経学会にて承認済み)
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて 85 以下を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究」研究班

研究代表者: 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 研究員 伊藤雅之

日本小児神経学会

当該疾病担当者: 共同研究推進委員会 委員長 森本昌史

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

(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. 幼児期以降の薬剤抵抗性てんかん(発作型は多彩で、強直発作、脱力発作、欠神発作、てんかん性スパズム、ミオクロニー発作、焦点発作、全般強直間代発作などを呈する)
5. 消化器症状(重度の便秘、嘔吐、胃食道逆流)
6. 特徴的な顔貌(落ちくぼんだ目、眼間開離、広い鼻梁、小さな口、テント状の口、大きな耳)と身体(細長い指と細長い爪)

(副項目)

7. 男児(男性)
8. アデノイド肥大
9. 手・腕の常同運動
10. 進行性の痙性麻痺

B. 鑑別診断

アンジェルマン症候群、レット症候群、CDKL5 欠損症、FOXG1 症候群、ATR-X 症候群、L1 症候群、Lowe 症候群、Coffin-Lowry 症候群、Allan-Dudley-Herndon 症候群、Renpenning 症候群、Juberg-Marsidi 症候群など他の精神運動発達遅滞を伴う疾患。

C. 遺伝学的検査

MECP2 遺伝子の数的異常(定量 PCR、MLPA、アレイ CGH、FISH を組み合わせた検査による)。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの(主項目)のうち4項目以上かつ B の鑑別疾患を除外し、C を満たすもの。

Aの(主項目)のうち3項目かつ(副項目)のうち3項目かつ B の鑑別疾患を除外し、C を満たすもの。

Probable: Aの(主項目)のうち4項目以上かつ B の鑑別疾患を除外したもの。

Aの(主項目)のうち3項目かつ(副項目)のうち3項目かつ B の鑑別疾患を除外したもの。

D. 参考事項

血液・生化学的検査所見:低 IgA 血症、低 IgG2 血症。

<重症度分類>

Barthel Index を用いて 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、プレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

(資料2) FOXG1症候群 (推定患者数) .

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 (推定患者数)

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 研究員

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。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、診断基準と重症度分類について日本神経学会の承認を得た。これらを踏まえて、指定難病の認定を得て、個表作成、難病情報センターへの資料提供を行なった。

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、FOXG1症候群30例とCDKL5症候群52例の患者数（推定値）であった。二次調査の解析を通して、診断基準の作成中である。

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、指定難病の申請を継続し認定を目指した。

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ことから、独立した認定が必要である。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目指す。

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

MECP2 重複症候群と FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の全国疫学調査を行い、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、論文など）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。さらに、二次調査を行った。（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、指定難病登録を終えた。指定難病に必要な手続きを行い、個票を作成した。また、難病情報センターへ情報提供を行なった。

FOXG1症候群とCDKL5症候群では、全国674施設を対象に疫学調査を行ない、FOXG1症候群30例と

CDKL5症候群52例の患者数（推定値）であった。二次調査の解析を行ない、診断基準を作成した。

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と介護者の年齢が上がることによる患者家族の介護負担が重くなることがわかった。本疾患の指定難病登録を終えた。今後、指定難病を受けることで軽減されることが期待される。

FOXG1症候群とCDKL5症候群の全国調査の伝子診断の出来た患者調査から、有病率、推定患者数を明らかにした。遺伝子診断の出来た患者について、診断基準を作成した。

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。指定難病により軽減されることが期待される。

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. Saettini F, Guerra F, Fazio G, Bugarin C, McMillan HJ, Ohtake A, Ardisson A, Itoh M, Giglio S, Cappuccio G, Giardino G, Romano R, Quadri M, Gasperini S, Moratto D, Chiarini M, Akira I, Fukuhara Y, Hayakawa I, Okazaki Y, Mauri M, Piazza R, Cazzaniga G, Biondi A. Antibody Deficiency in Patients with Biallelic KARS1 Mutations. J Clin Immunol 2023; 43 (2): 2115-2125. doi: 10.1007/s10875-023-01584-7.

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

- ・第2回MECP2重複症候群患者家族会ファミリーキャンプを開催した(2023年8月5日～6日、大阪、Big-I 国際障害者交流センター)。
- ・患者家族会を対象にレット症候群の勉強会を開催した(2023年8月20日、オンライン)
- ・レット症候群、MECP2重複症候群合同シンポジウム2024を開催した(2024年2月25日、大阪、千里ヶ丘ライフサイエンスセンター)。

MECP2重複症候群とFOXG1症候群、CDKL5症候群の疫学調査、診断基準作成に関する研究

研究分担者 松石豊次郎 高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨

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との突き合わせ検証で診断基準を作成した。

A. 研究目的

MECP2重複症候群(MDS)、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施行した。

（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. 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、基礎の研究者を含めた連携、および情報の共有が行える。

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. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

MECP2 関連疾患の遺伝学的検査

研究分担者 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

多くの指定難病が保険適用となったものの、依然として保険適用となっていない疾患も少なくない。遺伝学検査の保険収載の現状を明らかにするために、各ウェブサイトから情報収集した。今後、診断基準における遺伝学的検査の位置づけの明確化および網羅的遺伝学的検査の適用などが、治療を視野に入れた早期診断の議論のひとつとして重要となる。

A. 研究目的

MECP2 重複症候群は、筋緊張低下、哺乳・摂食障害、胃食道逆流や便秘などの胃腸症状、重度の精神運動発達遅滞、進行性の痙性麻痺、繰り返す呼吸器感染症、および痙攣発作を特徴とし、主に男児に発症する重度の神経発達異常症である。原因は、MECP2 遺伝子の重複であり、転座例も含め MECP2 遺伝子を含む Xq28 領域の 0.3Mb 以上の重複であることが多い。女性では、軽度の知的障害から男性と同様の症状まで、幅広い表現型を示すことがある。医療管理としては、感染症対策や胃食道逆流、けいれん発作など主要症状に対する対症療法が中心となっている。

現在までレット症候群は、D006-4 遺伝学的検査で規定される保険収載の検査になっていない。一方、MECP2 重複症候群は、マイクロアレイ染色体検査が D006-26 染色体構造変異解析として保険収載されて以降は検査適応対象疾患となっている。遺伝学的検査は医療管理を進めるうえで極めて重要であるが、現状としてはすべての疾患が保険適用となっているわけではない。マイクロアレイ染色体や遺伝子検査を含め、遺伝学的検査の現状について検討した。

B. 研究方法

令和4年度診療報酬改定での D006-4 遺伝学的検査、ならびに D006-26 染色体構造変異解析について、対象疾患と各疾患の診断基準について検討した。診断基準は難病情報センターで公表されている内容を資料とし、対象遺伝子はずさ DNA 研究所で実施され公表されている遺伝子リストを参考とした。これまでの歴史的な変遷も参考とした。

C. 研究結果

遺伝学的検査の要件に、「分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認した上で、臨床的および遺伝医学的に有用と考えられる場合に提案され、説明と同意の上で実施する」ことが挙げられている。つまり、遺伝学的検査が保険適用となるためには、この3要件（分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性）が必須となることを確認した。

遺伝性疾患・希少難病に関連した体制には、指定難病（令和5年4月1日現在 338 疾患）と小児慢性特定疾病（令和5年4月1日現在 788 疾患）とがある。この2つの体制は、指定難病は「難病の患者に対する医療等に関する法律」、小児慢性特定疾病は「児童福祉法（改正）」を、それぞれ根拠法としている。したがってそれぞれの疾患は、理念や承認審議会が異なる（厚生科学審議会、社会保障審議会）。診断基準の体裁も、診断基準（指定難病）と診断の手引き（小児慢性特定疾病）と異なった形をとっている。多くの遺伝性疾患が、先天的な症状をもつことから、小児慢性特定疾病に占める遺伝性疾患の割合は高い。しかも、多くが希少難病であり、指定難病として認定されている。したがって、実際にはこの2つの範疇いずれにも属する遺伝性疾患は多い。しかし、小児慢性特定疾病の「診断の手引き」では、遺伝学的検査の位置づけが必ずしも指定難病のような体裁となっていないために、指定難病に属さない小児慢性特定疾病の遺伝学的検査の保険適用は難しい状況にある。現在、指定難病を単位とすると、実際は 145 疾患が保険適用になっていると読み替えることができ、遺伝性疾患 186 疾患（指定難病全体の 55%）のうちの 78%が保険適用となっていることを確認した。

D. 考察

診断確定のために遺伝学的検査が有用な遺伝性疾患は少なくない。しかし、上述の3要件を満たし、遺伝学的検査が診断基準の中で必須事項として挙げられていない限りはその遺伝学的検査は保険収載とはならない。診断基準における遺伝学的検査の位置づけの明確化が重要である。もう一つの課題は、小児慢性特定疾病における遺伝学的検査の保険適用があがる。指定難病と根拠法が異なる遺伝性希少難病を多く含む小児慢性特定疾病に対しても遺伝学的検査が診断に有用であるという議論が必要である。

時代は網羅的なゲノム解析の時代に移行しつつある。これは、検出感度や労力、コスト的な理由を含む。未診断疾患イニシアチブ (IRUD) は研究であり、診療としての診断とは異なるが、実際に未診断症例で検出された原因遺伝子上位 30 遺伝子のうち、保険適用の遺伝学的検査対象遺伝子は半数を超えている。MECP2 や FOXP1 はその中でも依然として適応遺伝子となっていない。今後は、難病の遺伝学的検査に関する議論に網羅的なゲノム解析は不可避となることを理解しておく必要がある。

E. 結論

レット症候群など保険未収載の遺伝学的検査について、その状況を検討した。診断基準や対象遺伝子の明確化が重要であることが確認できた。今後は網羅的な遺伝学的検査について体制整備が必要と思われる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - 黒澤健司 遺伝学的検査の保険収載 遺伝子医学 2023;13:23-32.
 - 黒澤健司 新生児成育医学会雑誌 マイクロアレイ染色体検査の原理と臨床応用. 2024;36:2-4.
- 学会発表
 - 黒澤健司 保険収載された遺伝学的検査 第 126 回日本小児科学会学術集会 2023.4.14-16. 東京
 - 黒澤健司 難病の遺伝学的検査 第 65 回日本小児神経学会学術集会 2023.5.25-27 岡山
 - Kurosawa K, Saito Y, Kuroda Y. Cerebral vasculopathy in Rubinstein-Taybi syndrome. American Society of Human Genetics 2023, 2023.11.1-5, Washington DC.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得
該当なし
- 実用新案登録
該当なし

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

MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科 教授

研究要旨

CDKL5 欠損症における脳構造と機能・臨床的重症度との関連を検討した。左下前頭回の容積減少と関連する神経束の異常が検出され、本症患者で認められる言語機能障害の構造的基盤と考えられた。また、VEP-P100 潜時は、臨床的重症度を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

A. 研究目的

CDKL5 欠損症における脳構造と機能・臨床的重症度との関連を検討し、バイオマーカーとなる評価指標を探索することを目的とした。

B. 研究方法

対象は、CDKL5 欠損症患者 12 名（女児 10 名、年齢中央値 8.5 歳、2～23 歳）と定型発達を示す正常対照群 12 名（女児 6 名、年齢中央値 10.8 歳、1～23 歳）であった。臨床的重症度は、CDKL5 Clinical Severity Assessment (CDD-SA, Demarest et al. *Pediatr Neurol* 2019) を用いてスコア化した。脳 MRI は 3 テスラ MRI 機器を使用し、T1 強調画像 (T1WI) と拡散テンソル画像 (DTI) を取得した。電気生理学検査として、視覚誘発電位 (VEP) と聴性脳幹反応 (ABR) を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、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. 結果

T1WI による脳構造解析では、Broca 野を構成する左下前頭回の容積減少が認められた。DTI による白質解析では、広汎な脳領域で拡散定量値に異常が認められ、白質微細構造異常の存在が示唆された。さらに、容積減少を示した左下前頭回に関連する神経束（前頭斜走路、弓状束、下前頭後頭束）でも拡散定量値の異常が確認された。VEP-P100 潜時は、臨床的重症度 (CDD-SA) と正の相関があった。ABR では、4 人 (33%) の患者で閾値上昇を示す聴力障害が認められた。

D. 考察

CDKL5 欠損症患者における脳構造と機能との関連について検討した。言語機能に関連する脳領域における構造的異常は、本症患者で認められる言語機能障害との関連が示唆された。VEP の P100 潜時と臨床的重症度との関連が示されたことから、VEP-P100 潜時は、患者の臨床的重症度を客観的かつ定量的に評価できる指標となることが期待された。

E. 結論

左下前頭回の容積減少と関連する神経束の異常は、本症患者で認められる言語機能障害の構造的基盤と考えられた。VEP-P100 潜時は、臨床的重症度を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Satoru Takahashi: Invited lecture, Impact of cellular mosaicism for CDKL5 variant on the severity of clinical phenotype. 2nd Asia CDKL5 Workshop, 2023.9.22, Tokyo
2. 高橋 悟：発達性てんかん性脳症の脳内ネットワーク解析. てんかん治療研究振興財団第 35 回研究報告会、2024.3.1、大阪市
3. 竹口諒、赤羽裕一、黒田真実、田中亮介、鈴木菜生、高橋悟. CDKL5 欠損症のバイオマーカー同定の試み：脳 MRI と視覚誘発電位所見の特徴から. 2023 年 10 月 19 日、第 56 回日本てんかん学会学術集会（東京）

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

MECP2 重複症候群におけるケトン食療法について

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、Xq28に存在するMECP2遺伝子の重複により生じる重篤な神経発達疾患で、50%の患者でてんかんを生じ、うち3分の1は薬剤抵抗性てんかんとして難治に経過する。ケトン食療法の、有効性と安全性について文献的検索を行った。これまでの2つの症例報告で8名の患者の報告があり、中等度の発作の改善を認めた。難治例に導入したことを考慮すると、ケトン食療法は検討する価値のある治療法と考えられた。ただ、MECP2重複症候群は、免疫不全や嚥下障害を背景とする下気道感染症が多いため、誤嚥性肺炎のリスクがある。ケトン食療法における誤嚥性肺炎は重篤な肺炎につながりうるため、全身状態を考慮しつつ導入する必要があると考えられた。

A.研究目的

MECP2重複症候群は、2005年に報告された疾患である^{1,2}。Xq28に存在するMECP2遺伝子が重複することにより発症する重篤な神経発達障害で、乳児期に筋緊張低下や便秘・嘔吐、重度の知的障害、反復性呼吸器感染、薬剤抵抗性てんかんとてんかん発症に伴う知的退行、進行性痙性麻痺が代表的な症状である。てんかんは、50%程度の患者に発症し、発症後に知的退行を生じることも特徴である³。てんかんは、4-6歳頃に発症し、全般強直間代発作や強直発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、失立発作、焦点発作など様々な発作を呈し、レノックス・ガストー症候群となる症例は3分の1ほどであるともいわれる。抗てんかん薬を適切に用いても難治に経過することが3分の1で認められ、迷走神経刺激術やケトン食療法が試みられている。

ケトン食療法は、断食がてんかんの治療に有効であるという紀元前から知られてきた知見を応用した食事療法で、1920年代に開発された低糖質・高脂質食からなる食事療法である。抗てんかん発作薬の開発により、一時下火となったが、抗てんかん発作薬が無効であった男児例にケトン食療法が劇的に効いたことにより、1994年にチャーリー基金が設立され、その後、再度注目を集めている。

MECP2重複症候群と同じ、MECP2遺伝子の異常によるレット症候群はケトン食療法の総説でも有力な候補となる疾患として紹介されている⁴。MECP2重複症候群におけるケトン食療法の過去の報告をまとめ、今後の可能性について検討した。

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、MECP2重複症候群のケトン食療法について検討する。（倫理面への配慮）

症例報告など、過去の論文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

2024年3月1日にPubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)にて、MECP2 duplication syndrome ketogenic dietを検索用語として検索をしたところ、hitした論文はなかった。次に、MECP2 duplication syndrome epilepsyで検索したところ、42件の論文がhitした。このうち、MECP2重複症候群んとてんかんの双方に言及した論文は22件あった。この中から、ケトン食療法について言及している論文から、MECP2重複症候群におけるケトン食療法の有効性や安全性に関する言及について抽出した。

1. Vignoli Aらによる報告⁵

8名のMECP2重複症候群におけるてんかんの特徴を記載した報告。1名でケトン食療法を実施した。てんかんは11歳で発症し、睡眠から目覚めた時に発症するてんかん性スパズムが主症状で、16歳時に強直発作を呈した。VPA, TPM, CLB, LTGは無効で、ケトン食療法を開始して良好な反応性を得た。

2. Marafi Dらによる報告⁶

47名のMECP2重複症候群の患者の報告。てんかん

を呈した患者は22名で、7名が古典的ケトン食ないし修正アトキンズ食で治療を行い、うち5名がてんかん発作の頻度と重症度について軽度の改善を認めた。

D. 考察

MECP2重複症候群は進行性疾患であり、大脳皮質、海馬、小脳、脊髄の神経細胞の進行性消失が病理学的特徴である。神経細胞死は、グルタミン酸代謝の恒常性が失われることによるアストロサイトの機能異常が背景にあると考えられている⁷。MECP2重複症候群では、4-6歳ごろにてんかんを発症し、てんかんが生じるとの時期を同じくして、神経機能が退行する。てんかんが難治に経過する場合、神経変性疾患であることから治療が恒久的に有効である可能性は高くないが、一時的にでも改善することは、患者・家族のQOLに資すると考えられ、有効性が報告されているケトン食療法は検討する価値があると考えられた。

一方、MECP2重複症候群では、反復する下気道感染症が多い。原因として免疫不全と嚥下障害の双方が想定されている³。ケトン食療法では、脂質の多い食事成分を誤嚥することによるリポイド肺炎が、注意すべき合併症であり、MECP2重複症候群において、こうした合併症や安全性を考慮して、適切に導入することが必要であると考えられた。

E. 結論

MECP2重複症候群におけるケトン食療法の知見をまとめた。難治例でも一定数が有効であると判明したため、全身状態を考慮しつつ、必要時には導入することが有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
 - Nabatame S, Kishimoto K, Mano T Introduction and modification of the ketogenic diet in an adult patient with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Epileptic Disord* in press.
 - Oshino S, Tani N, Khoo HM, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Tominaga K, Yanagisawa T, Hirata M, Kishima H. Clinical Factors Related to Outcomes in Pediatric Epilepsy Surgery: Insight into Predictors of Poor Surgical Outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2023;63(5):173-8
 - Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S,

Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome *J Neurol Sci* 2023;447:120-597.

2. 学会発表

- Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimono-Kagitani, Keiichi Ozono, Effects of ketogenic diets in adult patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome, 第65回日本小児神経学会学術集会. 2023/05/25
- 青天目信, 西澤日花里, 向井昌史, 谷河純平, 下野九理子, 宮冬樹, 加藤光広, 5歳時に食事前後の変化から診断に至ったGlut1欠損症の1例, 第19回日本てんかん学会近畿地方会. 2023/07/23
- Shin Nabatame, Hikari Nishizawa, Masashi Mukai, Junpei Tanigawa, Cerebrospinal fluid parameters and the severity in glucose transporter 1 deficiency syndrome, 第64回日本先天代謝異常学会学術集会. 2023/10/06
- Shin Nabatame, Hikari Nishizawa, Masashi Mukai, Junpei Tanigawa, Kuriko Kagitani-Shimono, Changes in the electroencephalogram from childhood to adulthood in glucose transporter 1 deficiency syndrome, 第56回日本てんかん学会. 2023/10/21
- 青天目信, 西澤日花里, 向井昌史, 谷河純平, 石見壮史, 中山尋文, 窪田拓生, 発熱時の副腎皮質機能低下が疑われたMECP2重複症候群の一例, 第56回吹田小児医療談話会. 2023/12/02

3. 教育・啓発にかかる活動実績

- Shin Nabatame, Complications of the long-term ketogenic diet using medium-chain triglycerides for patients with glucose transporter-1 deficiency syndrome, International Symposium on Triglyceride/Neutral Lipid and Rare Diseases. 2023/10/22
- 青天目信, 薬物抵抗性てんかんにおけるケトン食療法の実際, 第3回ケトン食療法講習会. 2023/11/25
- 青天目信, いろいろなてんかん、いろいろな治療：症例に合わせた診療戦略, 小児科医の為のてんかんセミナー. 2023/12/13
- 青天目信, ケトン食に対する従来の印象について, 第2回日本ケトン食療法学会. 2024/03/02

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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: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;77:442-453.
3. Ta D, Downs J, Baynam G, Wilson A, Richmond P, Leonard H. A brief history of MECP2 duplication syndrome: 20-years of clinical understanding. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:131.
4. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50:304-317.
5. Vignoli A, Borgatti R, Peron A, et al. Electroclinical pattern in MECP2 duplication syndrome: eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia* 2012;53:1146-1155.
6. 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:e108-e114.
7. D'Mello SR, 3rd. MECP2 and the biology of MECP2 duplication syndrome. *J Neurochem* 2021;159:29-60.

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重複症候群の最近の研究	鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭	Annual review 神経 2023	中外医学社	東京	2023	75-80
青天目信	レノックス・ガストー症候群	日本てんかん学会	てんかん症候群：診断と治療の手引き	メディカルレビュー社	東京	2023	59-63
青天目信	ミトコンドリア病	日本てんかん学会	てんかん症候群：診断と治療の手引き	メディカルレビュー社	東京	2023	203-211
青天目信	グルコーストランスポーター1 (GLUT1)欠損症	日本てんかん学会	てんかん症候群：診断と治療の手引き	メディカルレビュー社	東京	2023	212-216
青天目信	GLUT1欠損症	奥山虎之, 中村公俊, 村山圭	小児科医必携！先天代謝異常症クリニックファイル	診断と治療社	東京	2023	45-49
青天目信	GLUT1欠損症	奥山虎之, 中村公俊, 村山圭	小児科医必携！先天代謝異常症クリニックファイル	診断と治療社	東京	2023	374-375

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
Hoshi M, Ishiyama M, Wada T, Hase K, Itoh M, Kikuri T, Shirakawa T.	Alteration of monoaminergic systems in the caudal medulla and its possible link to diurnal increase of apnea in a mouse model of Rett syndrome.	J Oral Sci	65 (2)	96-101. doi.org/10.2334/josnusd.22-0474.	2023
Uda D, Kondo H, Tanda K, Kizaki Z, Nishida M, Dai H, Itoh M.	Two siblings showing a mild phenotype of Joubert syndrome with a specific CEP290 variant.	Neuropediatrics	54 (3)	217-221	2023
Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Fukuoka M, Koike T, Ohtani H, Inoue K, Fukuda M, Kurahashi H, Nakamura K, Tominaga K, Matsubayashi T, Itoh M, Tanaka T	CDKL5 deficiency causes epileptic seizures independent of cellular mosaicism	J Neurol Sci	443	120498	2022

Saettini F, Guerra F, Fazio G, Bugarin C, McMillan HJ, Ohtake A, Ardisson A, Itoh M,	Antibody Deficiency in Patients with Biallelic KARS1 Mutations.	J Clin Immunol	43 (8)	2115-2125	2023
Deguchi K, Saka R, Todo M, Toyama C, Watanabe M, Masahata K, Kamiyama M, Tazuke Y,	Potential risks associated with laparoscopic gastrostomy in patients with the COL4A1 variant: Two case reports.	Asian J Endosc Surg	17(1)	e13269	2024
Nabatame S, Kishimoto K, Mano T	Introduction and modification of the ketogenic diet in an adult patient with glucose transporter 1 deficiency	Epileptic Disord	In press	In press	2024
Shin Nabatame, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Kagitani-Shimono, Keiko Yanagihara, Katsumi Imai, Teru Ando, Yu	Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome	J Neurol Sci	2023(447)	120597	2023
Oshino S, Tani N, Khoo HM, Kagitani-Shimono K, Nabatame S,	Clinical Factors Related to Outcomes in Pediatric Epilepsy Surgery: Insight into Predictors of Poor Surgical Outcome.	Neurol Med Chir (Tokyo)	63(5)	173-8	2023
Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M.	Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study.	Neuroimage Clin	37	103288	2023
Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K.	Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome.	Seizure	106	77-79	2023
Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, et. al.	Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome	J Neurol Sci	2023	in press	2023
黒澤健司	遺伝学的検査の保険収載	遺伝子医学	13	23-32	2023
黒澤健司	マイクロアレイ染色体検査の原理と臨床応用	新生児成育医学会雑誌	36	2-4	2024

令和 6 年 4 月 23 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5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 (所属部署・職名) 神経研究所疾病研究第二部・研究員
(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)

なし

(※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5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 FOXG 1 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) 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"/>	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)

なし

(※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 旭川医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 西川 祐司

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費補助金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 (所属部署・職名) 医学部小児科・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 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"/>
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 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。

令和6年4月1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 黒田 達夫

次の職員の令和5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 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 5 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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科小児科 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。