

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 4 年度～ 5 年度 総合研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

令和 6 （ 2 0 2 4 ） 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) 個票 (MECP2 重複症候群)

(資料 2) FOXG1 症候群 (推定患者数)

(資料 3) CDKL5 症候群 (推定患者数)

(資料 4) FOXG1 症候群の診断基準

(資料 5) CDKL5 症候群の診断基準

### 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 ----- 18  
伊藤 雅之

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 ----- 21  
松石 豊次郎

3. MECP2 関連疾患における遺伝学的検査 ----- 22  
黒澤 健司

4. MECP2 重複症候群及び FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究 ----- 25  
高橋 悟

5. MECP2 重複症候群における臨床的な管理について ----- 27  
青天目 信

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 31

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った。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。これらデータをまとめて指定難病登録を終えた。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、診断基準の作成を行なった。

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。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。

さらに、難治性てんかん併発例に対するケトン食療法の有効性を検証した。

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たが、指定難病登録を行なった。

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ため、個別に調査を行なった。

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った。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。二次調査を行い、患者数 (有病率) や診断基準を作成し、MECP2 重複症候群では、指定難病登録を終え、個票等を作成し、難病情報センターに提供した。

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 MetaSysrwns 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。

難治性てんかん併発例に対するケトン食療法について、自験例と文献調査により検討した。

(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、指定難病の承認を得た。

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。

また、難治性てんかん併発例でのケトン食療法の有効性を得ることができた。

#### 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介護負担が重くなることがわかった。小児慢性特定疾病と指定難病の登録により、年齢的に切れ目のない支援を行える。

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。指定難病登録により切れ目のな

い支援体制が構築できた。

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

1. 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.
2. Dai H, Kitami Y, Goto Y, Itoh M. 5-HT<sub>1A</sub> 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
  7. 黒澤健司 アレイ CGH モダンメディア 2022;68:470-473.
  8. Nishimura Y, Kurosawa K. Analysis of Gene-Environment Interactions Related to Developmental Disorders. Front Pharmacol. 2022;13:863664.
  9. 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.
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, 大藺恵一. 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
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(2022年10月30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(2023年2月26日、オンライン)。
    - ・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)。
    - ・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

### ○ 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、自助具などの装着可、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         |
| <b>38.72439162</b> | <b>5.55898332</b> | <b>27.83</b> | <b>49.61</b> |

(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        |
| <b>70.72839506</b> | <b>6.625486108</b> | <b>51.57</b> | <b>81.90</b> |

## FOXG1 症候群 診断基準

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.

### CDKL5症候群 診断基準

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.

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、指定難病登録を行なった。

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。患者会による診断基準の検証を行い、診断基準を作成した。

#### 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 年度に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た。指定難病登録を行い、切れ目のない支援を目指す。

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、対象疾患の臨床調査研究を行い、患者数調査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申請に必要な資料を作成し、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

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、臨床経験と文献資料（NIH、GeneReviews、論文など）をレビューし、診断基準案を作成し、患者家族会の検証を行い、診断基準案を完成させる。これをもとに、一次調査と二次調査のアンケート用紙を作成し、当該施設の倫理問題検討委員会の承認を得てから、全国長を行なった。全国調査は、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った。さらに、二次調査を行った。これら調査結果から診断基準を作成した。

（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、小児慢性特定疾病の登録を行い、さらに成人患者5例につい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なり、相当の支援を必要としていることが明らかになった。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て、指定難病登録を行った。個表の作成、難病情報センターの資料作成と提供を行なった。

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。二次調査の解析から、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。本疾患の指定難病登録を終えたことから、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。指定難病の登録を終え、個表の作成、難病情報センターの資料作成と提供を行なった。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.
2. 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.
3. Dai H, Kitami Y, Goto Y, Itoh M. 5-HT<sub>1A</sub> 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.
4. 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.
5. 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.

### 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)。

・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）。

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

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

分担研究者 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. 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、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。

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

なし。

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。

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

## MECP2関連疾患における遺伝学的検査

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

MECP2重複症候群、FOXG1症候群、およびCDKL5症候群は、いずれも重度の知的障害、筋緊張低下、痙攣・てんかんなどを特徴とする小児期の神経発達障害で、それぞれはMECP2遺伝子を含む領域の重複、FOXG1およびのCDKL5のハプロ不全を原因とする。マイクロアレイ染色体検査が保険収載となり、診断確定率の向上が期待される。一方類縁の神経疾患では、依然として保険適用となっていない疾患も少なくない。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場合の早期診断の議論として重要である。

## 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、進行性痙攣性麻痺、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。FOXG1 症候群は、14q12 領域にマップされる FOXG1 のハプロ不全や機能喪失変異によって発症する疾患で、重度の知的障害や発達遅滞、てんかん、などを特徴とする。FOXG1 の変異は、微細欠失から短縮型の遺伝子変異など幅が広い。CDKL5 も同様に、知的障害やてんかんを特徴とし、CDKL5 のハプロ不全や機能喪失変異のほかに、変異のモザイクが比較的に見られることが特徴でもある。500 以上の原因となる変異が報告され、微細欠失も 80 例以上報告されている。したがって、マイクロアレイ染色体検査が保険適用となった 2021 年 10 月以降は、全例ではないものの、いずれの症候群も診断の確定が臨床検査レベルで可能となっている。いっぽうで、注意すべき問題もあがる。今回、マイクロアレイ染色体検査や遺伝学検査の課題について検討した。

## B. 研究方法

マイクロアレイ染色体検査は、現在保険適用となった Agilent 社製 GenetiSure Dx Postnatal Assay「アジレント」を用いた。このプラットフォームについては、詳細は公開されていないが、解析限界として、ゲイン

は 20 kb 以上、ロスは 10 kb 以上（いずれも 5 プローブ以上）、LOH（あるいはヘテロ接合性の喪失）は、5 Mb 以上（100SNP プローブ以上）の検出が可能とされている。これ以下の微細な CNV ないしは LOH を検出することはできない。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 MetaSystems 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。

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、対象遺伝子はずき 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。

（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

MECP2 重複症候群は Xq28 領域 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。家系内保因者診断では、MECP2 を含む BAC clone による FISH 解析が有用であった。FOXG1 領域の微細欠失例は 1 例で確認されたが、

CDKL5 微細欠失例は認めなかった。保因者診断での低頻度モザイクの検出では、FISH が有効である。今回モザイク例は検出されなかったが、マイクロアレイの特性を十分考慮に入れたうえでの検査実施が必要であった。

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FOXG1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

MECP2重複症候群、FOXG1症候群、CDKL5症候群の診断にマイクロアレイ染色体検査を用いる場合の注意点を検討した。まれではあるものの、転座・組換え、親の低頻度モザイクによる発症も可能性としてあり慎重な対応が必要である。レット症候群等の遺伝学的検査については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た。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. 黒澤健司 アレイ CGH モダンメディア 2022;68:470-473.
3. 黒澤健司 遺伝学的検査の保険収載 遺伝子医学 2023;13:23-32.
4. 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.

##### 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. 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
3. 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
4. Kurosawa K, Saito Y, Kuroda Y. Cerebral vasculopathy in Rubinstein-Taybi syndrome.

American Society of Human Genetics 2023, 1. 特許取得  
2023.11.1-5, Washington DC. 該当なし  
2. 実用新案登録  
H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

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

## 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欠損症の病態理解のために、「遺伝子型と臨床像との関連」および「脳の構造と機能との関連」について検討した。本症におけるてんかん病態には、変異アレル頻度は関係がなく、神経ネットワークにおける興奮性と抑制性のバランスの破綻の関与が推定された。一方、てんかん以外の神経症状は、変異アレル頻度との関連が認められた。CDKL5欠損症は、遺伝子変異の直接的な影響とてんかん発作による間接的な影響とが混在した発達性てんかん性脳症と考えることができた。定量的MRIで示された左下前頭回の容積減少とその領域に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。

## A. 研究目的

CDKL5欠損症の病態理解のために、「遺伝子型と臨床像との関連」および「脳の構造と機能との関連」について検討した。①CDKL5欠損マウスでは、ヘテロ接合性雌マウスは加齢に伴いけいれんを起こすが、ヘミ接合性雄マウスはけいれんを起こすことはなかった（Terzic et al. Neurobiol Dis 2021）。この結果から本症におけるてんかん発症機序として、正常細胞と変異細胞が混在したモザイク状態が必要であるとの仮説が提唱されていた。この仮説を検証する目的で、CDKL5欠損症患者における変異アレル頻度と臨床像との関連を検討した。また、②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した。

## B. 研究方法

- ①対象とした CDKL5 欠損症患者は、男子 5 例（中央値 7 歳 3 か月、4～12 歳）、女子 6 例（中央値 7 歳 0 か月、2～25 歳）で、遺伝子変異はサンガー法により確認した。さらに男子患者については、血液、頬粘膜、毛根、爪から DNA を抽出し、デジタル PCR 法によりモザイク状態の評価を行った。臨床症状は、CDKL5 Clinical Severity Assessment (CDD-SA, Demarest et al. Pediatr Neurol 2019) と CDKL5 Developmental Score (Demarest et al. Epilepsia 2019) を用いて定量評価した。
- ②対象は、CDKL5 欠損症患者 12 名（女子 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（女子 6 名、年齢中央値 10.8 歳、1～

23 歳）であった。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. 研究結果

- ①遺伝子型と臨床像との関連：男子患者は 5 例全例で薬剤抵抗性てんかんを発症していたが、モザイク変異が確認されたのは 1 例のみであり、残りの 4 例はヘミ接合性変異であった。てんかんの重症度については、ヘミ接合性変異の男子患者とモザイク変異男子あるいはヘテロ接合性変異女子との間に差はなかった。一方、てんかんを除く神経症状は、ヘミ接合性男子患者がより重症であった。
- ②脳の構造と機能との関連：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欠損症におけるてんかん病態には、変異アレレル頻度（モザイク状態）は関係がなく、神経ネットワークにおける興奮性と抑制性のバランスの破綻の関与が推定された。てんかん以外の神経障害は、変異アレレル頻度と関連があり、発達性てんかん性脳症の病態と考えることができた。脳構造と機能との関連について、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

CDKL5欠損症は、遺伝子変異の直接的な影響とてんかん発作による間接的な影響とが混在した発達性てんかん性脳症と考えることができた。モデル動物から得られた知見は、必ずしも患者の臨床症状を反映していなかった。定量的MRIで示された左下前頭回の容積減少とその脳領域に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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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

## 2. 学会発表

1. 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)
2. 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)
3. 赤羽裕一, 高橋悟, 森郁恵, 辻村啓太: MECP2 重複症候群モデルにおける神経細胞表現型の解析. 第 64 回日本小児神経学術集会, 2022 年 6 月 2 日 (高崎市)
4. Takahashi S.: Invited lecture, Impact of cellular mosaicism for CDKL5 variant on the severity of clinical phenotype. 2nd Asia CDKL5 Workshop, 2023.9.22, Tokyo
5. 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. 第 56 回日本てんかん学会学術集会, 2023 年 10 月 19 日 (東京都)
6. 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)

## 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。

MECP2 重複症候群における臨床的な管理について

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ある。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を呈する。本研究課題の先の令和2-3年度の研究事業では、てんかんの特徴についてまとめたが、本研究課題では、診療とともに明らかになった内分泌的な問題、副腎機能不全について、てんかんの管理に関して、ケトン食療法の可能性について検討した。

A.研究目的

MECP2重複症候群は、2005年に報告された疾患で<sup>1,2</sup>、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ある。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、薬剤抵抗性てんかんとてんかん発症に伴う知的退行、進行性痙攣性麻痺を呈する<sup>3</sup>。

日本では、2019年に小児慢性特定疾病に、2024年に難病に指定されたが、診断された患者数は少ない。

多数症例をもとにした研究が難しい中、患者会との連携が必要とされるが、個別の症例からの経験と、文献的な探索から、治験を集積する必要がある。

本研究課題では、症例経験から、感染症時の副腎機能不全と、薬剤抵抗性てんかんに対するケトン食療法に関する文献的考察を行った。

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

1. 副腎機能不全

【症例】 10歳男児

【現病歴】 出生時より啼泣が弱く、哺乳も弱かった。生後3-4か月時より頻回に嘔吐、頸定・追視が不十分であった。精査の結果、10か月時に $\mu$ 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。

6歳6か月時、右への向反発作を、7歳6か月時にてん

かん性スパズムを発症。複数の抗てんかん発作薬が無効であり、発作の出現とともに反応性が低下した。7歳時に睡眠時脳波で速波律動と強直発作を確認し、脱力発作や非定型欠神発作があることから、レノックス・ガストー症候群と診断した。

幼児期から、感染を繰り返し、感染時の倦怠感は異常に強かった。10歳3か月時、膀胱炎を発症した翌日発熱、翌々日に強い倦怠感から病院を受診。患者会で副腎機能異常がある患者がいることから、感染症時のコルチゾール分泌が低下している可能性を考えて採血。WBC 15750 / $\mu$ L、Neu 81.4%、Lym 12.6%、CRP 7.76 mg/dL、Na 135 mEq/L、K 3.8 mEq/L、Cl 104 mEq/L、cortisol 6.3  $\mu$ g/dL、ACTH 28 pg/mLであった。以上から、感染ストレス時のcortisol分泌は不十分であると考えて、感染時のcortisol投与を開始とした。開始して当日中に倦怠感が著明に改善し、歩行器歩行が可能となり、集中力も改善した。

2. ケトン食療法に関する文献的考察

本児では、てんかんは非常に難治に経過し、非けいれん性てんかん重積状態では、反応性と摂食が低下し、入院を要することを反復した。非薬物療法としてケトン食療法の可能性を探るために、文献的検索を行った。

1. Vignoli Aらによる報告<sup>4</sup>

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<sup>5</sup>

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

##### 1. 副腎不全について

MECP2重複症候群では、覚醒時のコルチゾール分泌に異常があることが指摘されてきた<sup>6,7</sup>。しかし、今回の症例の経験から、感染症時のコルチゾール分泌も低下している可能性があることが判明した。

ヒトは、感染症を含むストレス時には、内分泌系、特に視床下部・下垂体・副腎皮質系を賦活して、グルココルチコイドの分泌を促すことにより、エネルギーの確保と長期的かつ緩徐な遺伝子発現調整を行い、過剰な炎症反応や有害な反応を抑制する<sup>8</sup>。したがって、この時のコルチゾール分泌が不十分だと、ストレスに対する過剰反応の結果、炎症反応や適切な応答ができなくなる。

MECP2重複症候群患者会での聞き取りでは、感染症時の倦怠感が強いと感じている保護者が多く、副腎不全が背景にある可能性がある。さらに検討を増やして副腎不全の合併について検討し、該当症例にステロイドカバーを行うことで、健康管理に寄与する可能性が示唆された。

##### 2. ケトン食療法について

MECP2重複症候群ではてんかんが50%で、そのうち薬剤抵抗性てんかんを3分の1で生じると言われている<sup>3</sup>。ケトン食療法が有効な症例は一定数おり、MECP2重複症候群では反復する下気道感染症や嚥下障害から誤嚥性肺炎をきたすことが多いため、ケトン食療法の導入時には注意は必要だが、ケトン食療法を導入することは有力な選択肢となりうる。

#### E. 結論

MECP2重複症候群で、副腎不全が存在する可能性、ケトン食療法が有用な可能性が示された。今後も少数例でもていねいに診察をし、文献的考察を行うことで、新しい管理法を検討することが可能と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based

gene therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.

2. 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.
3. 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* 24(4):726-8, 2022.
4. Saffari A, Kellner M, Jordan C, Rosengarten H, Mo A, Zhang B, Strelko O, Neuser S, Davis MY, Yoshikura N, Futamura N, Takeuchi T, Nabatame S, Ishiura H, Tsuji S, Aldeen HS, Cali E, Rocca C, Houlden H, Efthymiou S; SYNAPS Study Group, Assmann B, Yoon G, Trombetta BA, Kivisäkk P, Eichler F, Nan H, Takiyama Y, Tessa A, Santorelli FM, Sahin M, Blackstone C, Yang E, Schüle R, Ebrahimi-Fakhari D. The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15. *Brain* in press.
5. 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* :103288, 2022.
6. 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* 106:77-9, 2023.
7. 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* 447:120597, 2023
2. 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

1. 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
2. 学会発表
  1. 橋本有観, 渡辺陽和, 青天目信, 繁縄翔太, 菅野直記, 馬場達也, 三好宏昌, 川西邦洋, 濱田悠介, 吉川真紀子, 徳永康行, 茶山公祐. 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
  2. 増田 奈保子, 青天目 信, 平野 翔堂, 北井 征宏, 荒井 洋, 武内 俊樹, 上原 朋子, 鈴木 寿人, 小崎健次郎, 岡本 伸彦, 大藁 恵一. 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
  3. 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 富永康仁, 下野九理子, 青天目信, 大藁恵一. 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
  4. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimono-Kagitani, Toshiyuki Mano, Keiichi Ozono. 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
  5. 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
  6. 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
  6. 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
  7. 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
  8. 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
  9. 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
  10. 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
  1. 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
  2. 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
  3. 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
  4. 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（当該研究費に関連するもののみ）（予定を含む）
  1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

#### 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. 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.
  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:e108-e114.
  6. Peters SU, Byiers BJ, Symons FJ. Diurnal Salivary Cortisol and Regression Status in MECP2 Duplication Syndrome. *J Child Neurol* 2016;31:159-163.
  7. Peters SU, Fu C, Neul JL, Granger DA. Cortisol profiles and clinical severity in MECP2 duplication syndrome. *J Neurodev Disord* 2020;12:19.
  8. Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:6-19.

別添 5

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<br>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<br>の最近の研究                  | 鈴木則宏, 荒木<br>信 夫, 宇川 義<br>一, 桑原聡, 塩<br>川芳昭 | Annual review 神<br>経 2023        | 中外医学社          | 東京  | 2023 | 75-80   |
| 伊藤雅之. | Rett症候群.                              | 「小児内科」「小<br>児外科」共同編<br>集委員会               | 小児疾患診療のた<br>めの病態生理 3 .<br>小児内科,  | 東京医学社          | 東京  | 2022 | 385-390 |
| 青天目信  | Lennox-Gastaut 症<br>候群                | 浜野晋一郎                                     | 新分類・新薬でわ<br>かる小児けいれ<br>ん・てんかん診療  | 中山書店           | 東京  | 2022 | 204-213 |
| 青天目信  | てんかん                                  | 大藺恵一,他                                    | 小児科診療指針エ<br>ッセンス                 | 中外医学社          | 東京  | 2022 | 632-641 |
| 青天目信  | 慢性頭痛（片頭痛・<br>緊張性頭痛）                   | 大藺恵一,他                                    | 小児科診療指針エ<br>ッセンス                 | 中外医学社          | 東京  | 2022 | 697-702 |
| 青天目信  | 症状 運動異常一<br>運動麻痺, 運動失<br>調, 不随意運動     | 窪田満                                       | 外来で見つける先<br>天代謝異常症ーシ<br>マウマ診断の勧め | 中山書店           | 東京  | 2022 | 176-185 |
| 青天目信  | レノックス・ガスト<br>ー症候群                     | 日本てんかん学<br>会                              | てんかん症候群:<br>診断と治療の手引<br>き        | メディカル<br>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<br>会                              | てんかん症候群:<br>診断と治療の手引<br>き        | メディカル<br>レビュー社 | 東京  | 2023 | 203-211 |
| 青天目信  | グルコーストラン<br>ス ポ ー タ ー 1<br>(GLUT1)欠損症 | 日本てんかん学<br>会                              | てんかん症候群:<br>診断と治療の手引<br>き        | メディカル<br>レビュー社 | 東京  | 2023 | 212-216 |
| 青天目信  | GLUT1欠損症                              | 奥山虎之, 中村<br>公俊, 村山圭                       | 小児科医必携! 先<br>天代謝異常症クリ<br>ニカルファイル | 診断と治療<br>社     | 東京  | 2023 | 45-49   |
| 青天目信  | GLUT1欠損症                              | 奥山虎之, 中村<br>公俊, 村山圭                       | 小児科医必携! 先<br>天代謝異常症クリ<br>ニカルファイル | 診断と治療<br>社     | 東京  | 2023 | 374-375 |

| 発表者氏名                                                                                                                                                                                                                                                                         | 論文タイトル名                                                                                                                                                                                                    | 発表誌名            | 巻号     | ページ       | 出版年  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------|-----------|------|
| Saettini F, Guerra F, Fazio G, Bugarin C, McMillan HJ, Ohtake A, Ardisson A, <u>Itoh M</u> , 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  | 43 (8) | 2115-2125 | 2023 |
| Hoshi M, Ishiyama M, Wada T, Hase K, <u>Itoh M</u> , 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.   | 2023 |
| Dai H, Kitami Y, Goto Y, <u>Itoh M</u> .                                                                                                                                                                                                                                      | 5-HT <sub>1A</sub> Receptor Agonist Treatment Partially Ameliorates Rett Syndrome Phenotypes in <i>mecp2</i> -Null Mice by Rescuing Impairment of Neuron Transmission and the CREB/BDNF Signaling Pathway. | Int J Mol Sci   | 23     | 14025     | 2022 |
| Uda D, Kondo H, Tanda K, Kizaki Z, Nishida M, Dai H, <u>Itoh M</u> .                                                                                                                                                                                                          | Two siblings showing a mild phenotype of Joubert syndrome with a specific CEP290 variant.                                                                                                                  | Neuropediatric  | 54 (3) | 217-221   | 2023 |
| Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Fukuoka M, Koike T, Ohtani H, Inoue K, Fukuda                                                                                                                                                                                             | CDKL5 deficiency causes epileptic seizures independent of cellular mosaicism                                                                                                                               | J Neurol Sci    | 443    | 120498    | 2022 |
| Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, <u>Nabatame</u>                                                                                                                                                                                 | 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, <u>Nabatame S</u> , 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    | 447    | 120597    | 2023 |

|                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                              |                         |          |                                          |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|------------------------------------------|------|
| Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K,                                                               | 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 |
| Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI,                                                                     | Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy.                                               | Nat Commun              | 6(13)    | 3107                                     | 2022 |
| 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 |
| Oshino S, Tani N, Khoo HM, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Tominaga K,                                                                                     | 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 |
| Deguchi K, Saka R, Todo M, Toyama C, Watanabe M, Masahata K, Kamiyama M, Tazuke                                                                            | 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 syndrome.                                      | Epileptic Disord        | In press | In press                                 | 2024 |
| Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T,                                                                          | Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan                                                                    | J Neurol Sci            | 422      | 117321.https://doi.org/10.1016/j.jns.    | 2021 |
| 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            | 443      | 120498                                   | 2022 |
| 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 <i>STXBP1</i> | Clin Case Rep           | 10       | e05811.https://doi.org/10.1002/ccr3.5811 | 2022 |
| 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.       | 188(5)   | 1595-9                                   | 2022 |

|                                                                                     |                                                                                                                |                   |        |            |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------|------------|------|
| Nishimura Y, Kurosawa K.                                                            | Analysis of Gene-Environment Interactions Related to Developmental Disorders.                                  | Front Pharmacol.  | 13     | 863664     | 2022 |
| 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 |
| 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    | 23-6       | 2022 |
| Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, et al.                                 | Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy.                                                  | Epileptic Disord  | 24 (4) | 726-8      | 2022 |
| 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. | 188(5) | 1595-1599. | 2022 |
| 黒澤健司                                                                                | アレイCGH                                                                                                         | モダンメディア           | 68     | 470-473    | 2022 |
| 黒澤健司                                                                                | 遺伝学的検査の保険収載                                                                                                    | 遺伝子医学             | 13     | 23-32      | 2023 |