

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

レット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

総括研究報告書

伊藤 雅之	-----	3
-------	-------	---

(資料1) HNRNP関連発達障害の概要

(資料2) HNRNP関連発達障害の診断基準(案)

(資料3) HNRNP関連神経発達障害(一次調査用紙)。

(資料4) HNRNP関連神経発達障害(二次調査用紙)。

II. 分担研究報告

1. レット症候群の臨床研究およびHNRNP関連神経発達症の診断基準作成と疫学調査

伊藤 雅之	-----	15
-------	-------	----

2. レット症候群の臨床調査研究

松石 豊次郎	-----	17
--------	-------	----

3. レット症候群の治療戦略の進展

黒澤 健司	-----	18
-------	-------	----

4. レット症候群の臨床調査研究

高橋 悟	-----	20
------	-------	----

5. レット症候群におけるケトン食療法について

青天目 信	-----	21
-------	-------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	29
---------------------	-------	----

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

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

本研究では、レット症候群（RTT）の臨床調査研究と診療支援を行なった。また、RTT の患者データベースの 5 年毎の追跡調査を行ない、自然歴調査を行った。

RTT の睡眠障害は日常生活に支障をきたすだけでなく、家族や介護者の生活の質にも影響するために、睡眠障害の実態調査を行なった。その結果、睡眠障害は約 65%にみられたが、薬剤の効果は限定的であった。夜間の睡眠障害は、患者本人だけでなく、介護者、家族の負担が大きく、今後の課題である。

HNRNP 遺伝子異常に起因する神経発達障害は 7 種類あることが知られ、その症状のスペクトラムが広いために診断が困難である。また、希少性が高いことから、HNRNP 関連神経発達障害の臨床調査を開始した。

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

本研究では、レット症候群（RTT）患者データベースの運用、および臨床研究を行なう。RTT の追跡調査を行い、その結果から自然歴、臨床実態を明らかにし、診断基準を検証する。また、遺伝子診断体制の確立を進める。睡眠の実態のアンケート調査の結果を分析する。

HNRNP 遺伝子異常に起因する神経発達障害は 7 種類あることが知られ、その症状のスペクトラムが広いために診断が困難である。HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査を行い、患者数、診断基準作成等を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の登録に必要な資料を作成する。

B. 研究方法

RTT の臨床研究：RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行った。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を調べた。

遺伝子診断体制の確立：遺伝子診断用の DNA は、末梢血白血球より抽出した。レット症候群の遺伝子診断は、*MECP2* 遺伝子について、サンガー法あるいは MLPA 法にて行った。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析にて検討した。遺伝子診断は、旭川医科大学の倫理委員会の承認（承認番号 775）ののち、患者あるいは保護者への十分な説明と同意のもとに行った。

RTT の患者データベースの運用：本年度も患者家族会の協力を得て、新規患者登録を行った。遺伝子診断は、当該施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行った。睡眠実態調査：レット症候群支援機構が運営するインターネット情報サイト「レッコミ」を通じて、アンケート調査の結果を分析した。

遺伝子診断の実態調査：遺伝子診断の保険収載に向けて、文献的調査を行った。

ケトン食療法：難治性てんかん併発例に対して、ケトン食療法の有効性を自験例と文献調査により分析した。

HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査：HNRNP は核ないし細胞質にあり、RNA のスプライスなどの修飾に関与する分子である。HNRNP 遺伝子は 20 種類以上あるが、神経発達障害を呈する 7 遺伝子異常の疾患を対象に調査を行なった。

患者家族会の協力のもと、これまでの文献と臨床経験から診断基準（案）を作成した。これに基づいて、日本小児科学会の協力のもと、当該施設の倫理

問題検討委員会の承認を得て、全国調査を行なった。

本研究は、すべて国立精神・神経医療研究センターの倫理問題等検討委員会の承認のもとで行った。

C. 結果

RTT の臨床研究：疫学調査とその解析： RTT 患者データベースに登録されている 190 例の登録者のうち 5 年を経過した登録患者について、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼した。

遺伝子診断体制の確立：令和 5 年度にレット症候群を疑われて遺伝子診断を依頼されたのは、5 件であった。レット症候群の診断基準に合致していたのは 4 例で、*MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。診断基準に合致していなかった 1 例では、病的バリエーションは同定されなかった。

RTT の患者データベースの運用：本年度は 9 名の登録を追加した。臨床遺伝学的解析では、レット症候群の臨床診断を受けた患者について遺伝子診断を行った。

睡眠実態調査：レット症候群と診断され、*MECP2* 遺伝子異常の有する患者 120 名の分析の結果、睡眠障害は約 65% にみられた。このうち、80% 以上で 1 日の睡眠時間は 8 時間以上保たれていたが、夜間の睡眠は短い傾向にあった。夜間覚醒、夜驚、不規則な睡眠が多かった。薬剤の効果は限定的であった。遺伝子診断の実態調査：多彩な遺伝子検査に対応するため、その有効性と実効性について引き続き調査する必要がある。

ケトン食療法：難治性てんかん併発例では、その有効性が示唆された。

HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査：文献および臨床経験より疾患調査を行い（資料 1）、診断基準案（原案）を作成し、患者家族会での検証を行い、診断基準案を作成した（資料 2）。これをもとに、一次調査用紙（資料 3）と二次調査用紙（資料 4）を作成し、倫理委員会の承認を得て、全国 675 施設にアンケート調査用紙を郵送、調査依頼した。

D. 考察

RTT の臨床研究では、RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。

遺伝子診断システムを確立し、原因遺伝子の発見に貢献した。診療支援体制が確立してきた。レット症候群の診断基準に合致していた症例では、全例に病的バリエーションが同定された。これは、診断基準に

合致していない症例での遺伝子検査依頼は減少傾向であり、診断基準が周知されてきたことによる影響と考えられた。一方、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

レット症候群の睡眠障害は、50～80% と報告されている。今回の調査では、65% 程度にみられ、既報告に一致していた。睡眠の内容の問題として、夜間の睡眠にさまざまな問題があることが明らかになった。夜間の睡眠障害は、患者本人だけでなく、介護者、家族の負担が大きく、今後の課題である。

遺伝子診断は確定診断だけでなく、早期診断に有効であり、早期の保険収載の実現が求められている。

難治性てんかん併発例では、ケトン食療法が有効な治療法の一つとして提案することができる。

HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査を行なった。診断基準（案）の作成、倫理委員会の承認取得に時間を要した。

E. 結論

RTT の臨床研究では、RTT 患者データベース登録の継続と追跡調査を行なった。遺伝子診断体制を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

診断基準を満たさない症例の病因遺伝子解析の依頼は減少傾向にある。遺伝情報を付加した患者情報を登録・集積することにより、均一な患者集団の長期経過の追跡が可能となる。

また、レット症候群の夜間の睡眠障害は、その内容が特殊であり、今後解決していかなければならない課題である。

HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査を行なった。

F. 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. 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 Nov;43(8):2115-2125. doi: 10.1007/s10875-023-01584-7.
3. Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Matsuishi T, -- Matsumoto N. Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet*, 2023, <https://doi.org/0.1038/s41431-023-01335-7>.
 4. 黒澤健司 遺伝学的検査の保険収載 遺伝子医学 2023;13:23-32.
 5. 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.
 6. Ikeda A, Nagafuchi H, Enomoto Y, Kurosawa K, Tsuyusaki Y, Tsuji M, Goto T. The efficacy of a medium-chain triglyceride ketogenic diet for drug-resistant epilepsy with PIGA germline variant. *Seizure*. 2023;111:103-105.
 7. 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* 2024;:.
 8. 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
 9. 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;447:120597.
2. 学会発表
1. 松石豊次郎、河野 剛. 6. レット症候群. てんかん症候群 診断と治療の手引き. 第8章 遺伝子/染色体異常によるてんかん症候群. 頁 251
 2. 高橋 悟. 特別講演「遺伝性神経疾患の治療戦略」日本小児科学会北海道地方会第 317 回例会 (旭川市) 令和 5 年 6 月 18 日
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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践, 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, 小児科医の為に
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

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

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

(資料1) HNRNP 関連発達障害の概要

遺伝子名	表現型	染色体の位置	遺伝形式	OMIM	References
HNRNPC	Neurodevelopmental disorder with dysmorphic features	14q11.2	AD	164020	Am J Hum Genet 2023; 110, 1414
HNRNPH1	Neurodevelopmental disorder with craniofacial dysmorphism and skeletal defects	5q35.3	AD	601035	Clin Genet 2020;98:91 Clin Genet 2018;94:381
HNRNPH2	Intellectual developmental disorder, Bain type	Xq22.1	XLD	300610	Neurol Genet 2021;7:e551
HNRNPK	Au-Kline syndrome	9q21.32	AD	600712	Am J Hum Genet 2022;109: 1867 Eur J Hum Genet 2018;26:1272
HNRNPQ (SYNCRIP)	Neurodevelopmental disorder with dysmorphic features and recurrent infections	6q14.3	de novo	616686	Hum Mut 2021;42:1094-1100
HNRNPR	Neurodevelopmental disorder with dysmorphic facies, skeletal and brain abnormalities	1p36.12	AD	607201	Am J Hum Genet 2019;104:1040
HNRNPU (SAFA)	Developmental and epileptic encephalopathy 54 (early onset epilepsy, hypotonia, autism, intellectual disability)	1q44	AD	602869	Am J Med Genet A 2022;188A:1497 Am J Med Genet A 2020;182A:1637

HNRNP 関連発達障害の診断基準 (案)

遺伝子解析で HNRNP 遺伝子変異を確認済み、あるいは以下項目のうち 4 項目以上をみtas。

- ① 乳児期より中等度から重度の発達障害 (知的発達障害、運動発達障害、行動障害 (自閉、多動など))
- ② 筋緊張低下
- ③ 脳形成障害 (脳梁低形成や異所性灰白質などの形成障害)
- ④ 小頭
- ⑤ 小奇形 (口蓋異常、部分性無歯症、椎体・骨盤の異常、小さな手、短指、第 5 指 (趾) の末節骨低形成、彎指 (趾) 症など)
- ⑥ 特異顔貌 (くぼんだ眼、薄い上口唇、平坦な人中、長い人中、長い眼瞼、眼瞼下垂、浅い眼窩、溝状舌、広い鼻底、大きな鼻、下向きの口角、耳介定位、上眼瞼のたるみ、下顎後退など)
- ⑦ ジストニア
- ⑧ てんかんあるいはけいれん、熱性けいれん
- ⑨ 関節弛緩
- ⑩ 循環器、泌尿器、眼科領域での異常所見

なお、個々の疾患に特徴的にみられる下記の症状が報告されているが必須ではない、

1. HNRNPC 関連発達障害

睡眠障害、栄養障害、幸福顔貌、言語失行

2. HNRNPH1 関連発達障害

過成長、小頭、てんかん、便秘、弱視、斜視、乱視、多毛・側弯ぎみ・吸指癖 (指や爪を噛む)
心室中隔欠損症、下肢の筋緊張 (足がピンとなる)

3. HNRNPH2 関連発達障害

退行、常同運動、てんかん、睡眠障害、眼科的問題 (斜視、遠視、乱視)、整形外科的問題 (側弯、股関節脱臼、)、白質形成不全、多毛、小さい顎、手足の指が長い、低体重、やせ、低成長、便秘、筋緊張亢進、ジストニア、不随意運動 振戦、下肢の筋緊張 (足がピンとなる)、咀嚼障害、体温調節ができない (暑がり、寒がり)、四肢冷感 (手足の冷え)、気象病 (天候によって体調が悪くなる)、発汗異常 (汗をかきづらい)、呼吸障害 (息止め、多呼吸あり)、感覚異常、口腔内の感覚過敏、食事の時のチック様症状 (瞬き、モロー反射のような動きが止まらない)、聴覚過敏、吸指症 (指を噛む)、不安感、自傷行為、幸福顔貌

4. HNRNPK 関連発達障害

脳形成障害、骨格異常、心奇形、泌尿器系の障害、先天性心疾患、腎障害 (水腎症など)、自律神経障害 (消化管運動不全、痛覚鈍麻、繰り返す発熱、異常発汗など)

HNRNP 関連神経発達障害の全国疫学調査 一次調査用紙

貴診療科における過去 1 年間（2023 年 2 月 1 日から 2024 年 2 月 1 日まで）の受診患者についてご記入ください（延べの受診件数でなく、**受診患者の実数**でお願いいたします）。

全国の HNRNP 関連発達障害の有病患者数の推計に使用いたします。該当患者のない場合でも「0. なし」に○をつけ、ご返送をお願いします。

1. 往信の「HNRNP 関連発達障害の診断基準（案）」に該当する患者（含 疑い例）。

HNRNP 関連発達障害	0. なし	1. あり	
		A の患者	例
		B の患者	例
		男	例
		女	例
		「あり」のうち	

2. ご相談やご連絡がありましたら、ご記入ください。

記載医師御氏名：

貴施設名・ご所属：

電子メールアドレス：

記載年月日：2024 年 月 日

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

当研究グループでは HNRNP 関連発達障害の遺伝子検査を行なっています。必要の際には往信はがきの下に記載している事務局までお問い合わせください。

HMRNP 関連発達障害の臨床調査研究のお願い

HMRNP 関連発達障害が報告されています。HNRNP（heterogeneous nuclear ribonucleoprotein）は核ないし細胞質にあり、RNA の移動やスプライスなどに直接作用する重要な分子です。HNRNPA から HNRNPU まで約 20 種類が知られています。そのうち、HNRNPH2 は Xq22.1 にあり、レット症候群に類似の症状をきたします。本研究では、HNRNP 遺伝子群のうち発達障害をきたす HNRNPC、HNRNPH1、HNRNPH2、HNRNPK、HNRNPQ、HNRNPR、HNRNPU の 7 遺伝子を対象に臨床調査を進めます。厚生労働省難治性疾患政策研究事業「レット症候群の臨床調査研究」班（研究代表：伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター）において、国立精神・神経医療研究センターの倫理問題等検討委員会の承認のもと、日本小児科学会の協力をいただき実施しています。

なお、当研究班では上記 7 遺伝子について解析を行います。下記臨床症状が合致しているが、遺伝子検査を行っていない患者さんでご希望がありましたら事務局までご連絡をお願いします。

診断基準（案）：下記 A あるいは B を満たす。

- A. 遺伝子解析で HNRNP 遺伝子変異を確認し、確定診断を得ている。
- B. 以下項目のうち 4 項目以上をみたとす。
- ① 乳児期より中等度から重度の発達障害（知的発達障害、運動発達障害、行動障害（自閉、多動など））
 - ② 筋緊張の異常（低下あるいは亢進）
 - ③ 脳形成障害（脳梁低形成や異所性灰白質などの形成障害、白質形成不全）
 - ④ 小頭
 - ⑤ 小奇形（口蓋異常、部分性無歯症、椎体・骨盤の異常、小さな手、短指、第 5 指（趾）の末節骨低形成、彎指（趾）症など）
 - ⑥ 特異顔貌（くぼんだ眼、薄い上口唇、平坦な人中、長い人中、長い眼瞼、眼瞼下垂、浅い眼窩、溝状舌、広い鼻底、大きな鼻、下向きの口角、耳介定位、小さい顎、上眼瞼のたるみ、下顎後退など）
 - ⑦ ジストニア
 - ⑧ てんかんあるいはけいれん、熱性けいれん
 - ⑨ 関節弛緩
 - ⑩ 循環器、泌尿器、眼科領域での異常所見

(資料4) HNRNP 関連神経発達障害 (二次調査用紙)

HNRNP関連神経発達障害 第二次調査個人票

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「レット症候群の臨床調査」研究班

この調査票はHNRNP関連神経発達障害の実態調査のみに使用し、ここに記された記録は秘守されます。
該当する番号を丸でかこむ、または_____上か() 内にご記入ください。冒頭に【複】とある項目は複数回答可です。

記載者氏名 _____ 記載年月日 _____ 令和 _____ 年 _____ 月 _____ 日

貴施設名 _____ 電話 _____
所 在 地 _____ E-MAIL _____
(省略可)

担当診療科 _____ 1 小児科 2 小児神経科 3 その他 (_____)

調査対象	性 1 男	生年月	1 昭和 2 平成 3 令和 4 西暦 (_____) 年 (_____) 月
患者番号	別 2 女	居住地	都・道・府・県・不明 _____ 出生地 _____ 都・道・府・県・不明 _____

記載日現在の年齢	(_____) 歳 (_____) カ月
推定発症年齢	(_____) 歳 (_____) カ月
貴施設初診時年齢	(_____) 歳 (_____) カ月

診断した医療機関 _____ 1 貴院 2 他院 (医療・療育機関名: _____)

診断 _____ 1 HNRNP関連神経発達障害 2 HNRNP関連神経発達障害の疑い (診断基準案との違いを下記載してください。) (_____)

【複】診断の根拠 _____ 1 症状 (_____)
_____ 2 遺伝子診断 (_____)
_____ 3 その他 (_____) 9 不明

I 初診時に認められた症状

1 運動発達の遅れ	0 無 1 有 ((初診時年齢: _____) 粗大運動レベル: _____) 9 不明
2 知的発達の遅れ	0 無 1 有 ((初診時年齢: _____) 知的レベル: _____) 9 不明
3 【複】けいれん	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他 (_____) 9 不明
4 【複】筋緊張の異常	0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他 (_____)
5 手操作、巧緻性の遅れ (消失)	0 無 1 有 9 不明
6 【複】常同運動	0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 (_____)
7 【複】視覚障害	0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 他 (_____)
8 嚥下・摂食障害	0 無 1 有 9 不明
9 【複】睡眠障害	0 無 1 夢中遊行 2 入眠障害 3 覚醒障害 4 睡眠時呼吸障害 5 過眠 6 日中の過度の眠気 7 他 (_____)
10 【複】消化器症状	0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 (_____)
11 【複】呼吸器症状	0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他 (_____)
12 小頭	0 無 1 有 9 不明
13 【複】脳の構造的異常	0 無 1 有 (内容と検査: _____)
14 【複】小奇形	0 無 1 口蓋異常 2 部分性無歯症 3 椎体・骨盤の異常 4 小さな手 5 短指 6 第5指 (趾) の末節骨低形成 7 彎指 (趾) 症 8 その他 (_____)
15 【複】特異顔貌	0 無 1 くぼんだ眼 2 薄い上口唇 3 平坦な人中 4 長い人中 5 長い眼瞼 6 眼瞼下垂 7 浅い眼窩 8 溝状舌 9 広い鼻底 10 大きな鼻 11 下向きの口角 12 耳介定位 13 小さい顎 14 上眼瞼のたるみ 15 下顎後退 16 その他 (_____)
16 その他	0 無 1 有 (_____)

II 家族歴 (血族結婚、家族歴は、問診で知り得た範囲内で結構です。可能であれば、三等親までは調べてください。)

1 血族結婚	0 無 1 有 (内容 _____) 9 不明
--------	--------------------------

2	【複】疾患（罹患者との続柄）	0 無 1 HNRNP関連神経発達障害（ ） 2 てんかん（ ） 3 自閉症（ ） 4 他の知的障害（ ）
---	----------------	--

III 母親の本児妊娠について

1	異常	0 無 1 有（内容 ） 9 不明
---	----	-------------------

IV 出生歴

1	異常	0 無 1 有（内容 ） 9 不明
2	出生時の体格	在胎週数（ 週 日） 体重（ g） 身長（ cm） 頭囲（ cm）

V 既往歴

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

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

a 身体所見

1	初診時身長	1（ ）cm 9 不明
2	初診時体重	1（ ）kg 9 不明
3	初診時頭囲	1（ ）cm 9 不明
4	頭囲の発育速度低下	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
5	【複】視覚障害	0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 他（ ）
6	【複】呼吸器症状	0 無 1 無呼吸（ 歳 カ月から） 2 過呼吸（ 歳 カ月から） 3 息止め（ 歳 カ月から） 4 吞気（ 歳 カ月から） 5 他（内容 ）； 歳 カ月から） 9 不明
7	嚥下・摂食障害	0 無 1 有 9 不明
8	【複】消化器症状	0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 吞気 4 他（ ）
9	その他（内容と年齢）	0 無 1 有（内容 ）； 歳 カ月）

b 運動機能

1	頸定	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
2	寝返り	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
3	座位	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
4	四つ這い移動	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
5	有の場合、その異常パターン	0 無 1 有（内容 ） 9 不明
6	独歩	0 未 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
7	【複】有の場合、その異常パターン	1 横揺れ（失調様）歩行 2 つま先歩行 3 その他（ ） 9 不
8	手操作、巧緻性の遅れ（消失）	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
9	【複】常同運動	0 無 1 手にあり（ 歳 カ月から） 2 口にあり（ 歳 カ月から） 3 足にあり（ 歳 カ月から） 9 不明
10	他の不随意運動	0 無 1 有（内容： ） （時期： 歳 カ月から） 9 不明
11	【複】筋緊張異常	0 無 1 低下（ 歳 カ月から） 2 亢進（ 歳 カ月から） 3 ジストニア性（ 歳 カ月から） 9 不明
12	運動機能の退行	0 無 1 有（内容 ）（ 歳 カ月から） 9 不明
13	その他	0 無 1 有（ ）

c 知的および情緒発達

1	知的障害	0 無 1 有（推定DQ/IQ： 、測定方法： ） （施行時年齢： 歳 カ月） 9 不明
2	言語機能	0 表出言語なし 1 単語（ 語） 2 二語文 3 その他 9 不明

3	【複】自閉性	0 無 1 欲しいものを要求しない（おとなしい）（ 歳 カ月から） 2 抱っこを嫌がる（ 歳 カ月から） 3 視線が合わない（ 歳 カ月から） 4 多動（ 歳 カ月から） 5 固執（ 歳 カ月から） 6 その他（ 歳 カ月から） 9 不明
4	【複】情緒異常	0 無 1 奇声（ 歳 カ月から） 2 興奮（ 歳 カ月から） 3 自傷（ 歳 カ月から） 4 誘因なく笑う（ 歳 カ月から） 5 よく泣く（ 歳 カ月から） 6 鬱状態（ 歳 カ月から） 7 じっと見つめる（ 歳 カ月から） 9 不明
5	知的・情緒機能の退行	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
6	その他	0 無 1 有（ ）

d けいれん性疾患

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

e 睡眠異常

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

VII 検査

1	頭部MRI/CT異常	0 無 1 有（所見 ） 9 不明
2	染色体検査	0 未検査 1 G-band 2 高精度分染法 3 FISH 4 その他（ ）
3	検査した場合 染色体所見	0 異常なし 1 所見あり（具体的に ）
4	遺伝子検査	0 未検査 1 有（検査実施施設名 ）
5	検査した場合 遺伝子異常	0 無 1 有（方法： 結果 ） 9 不明
6	その他	0 無 1 有（内容 ） 9 不明

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

1	抗てんかん薬	0 無 1 有（薬剤名： ） 9 不明
2	他の内服薬	0 無 1 有（薬剤名： ） 9 不明
3	胃ろう	0 無 1 有（造設年齢： 歳 カ月） 9 不明
4	手術	0 無 1 有（手術年齢： 歳 カ月、内容： ） 9 不明
5	理学療法（PT）	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に__回程度） 9 不明
6	作業療法（OT）	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に__回程度） 9 不明
7	言語療法（ST）	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に__回程度） 9 不明
8	心理指導	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に__回程度） 9 不明
9	音楽療法	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に__回程度） 9 不明
10	水泳	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に__回程度） 9 不明
11	その他	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に__回程度） 9 不明

IX 医療費

1	【複】公費負担	0 無 1 精神障害者自立支援 2 小児慢性特定疾患（診断名： ） 3 心身障害者医療費助成制度 4 療育手帳 5 身障者手帳 6 生活保護 7 その他（ ） 9 不明
2	その他	0 無 1 有（内容 ） 9 不明

X 福祉関連

1 通所	0 無	1 療育センター	2 その他（	）	9 不明
2 在宅介護支援	0 無	1 有（内容	）	9 不明	
3 入所	0 無	1 重症心身障害者・児施設	2 その他（	）	9 不明
4 その他	0 無	1 有（内容	）	9 不明	

XI その他

1 受診状況（最近1年間）	1 主に通院	2 主に入院	3 通院と入院	4 転院（転院先：	）
	9 不明				
2 現在の状況	1 独歩	2 車いす	3 寝たきり		
	4 死亡（死亡時年齢：	歳・月；	死因：_____；	剖検：1 施行	2 未施行）
	5 その他（	）	9 不明		
3 最終受診日	平成	年	月	日	

以下、当研究班への要望や患者様でお困りの点など、ご自由にご記入ください。

この二次調査票について、ご記入いただいた先生へ直接ご連絡差し上げることがあります。この点をご了承いただき、ご連絡方法をご指示ください。（電話番号、E-MAILアドレスが1ページと同じであれば、ご記入の必要はありません。）

- 1 連絡を受けても良い
- 電話（電話番号：_____）
- E-MAIL（アドレス：_____）
- ファックス（ファックス番号：_____）
- その他（通信方法：_____）
- ご都合の良いお時間などがございましたら、以下にお知らせください。
- （_____）

- 2 連絡を受けたくない

ご協力ありがとうございました。

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

レット症候群の臨床研究およびHNRNP関連神経発達症の診断基準作成と疫学調査

研究分担者 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

本研究では、レット症候群（RTT）の臨床調査研究と診療支援を行なった。また、RTT の患者データベースの 5 年毎の追跡調査を行ない、自然歴調査を行った。

RTT の睡眠障害の実態調査を行なった。その結果、睡眠障害は約 65%にみられた。概ね、1 日の睡眠時間は 8 時間以上保たれていたが、夜間の睡眠は短く、睡眠障害の内容は夜間覚醒、夜驚、不規則な睡眠が多くを占めていた。これに対して、薬剤の効果は限定的であった。夜間の睡眠障害は、患者本人だけでなく、介護者、家族の負担が大きく、今後の課題である。

HNRNP 関連神経発達症の疫学調査を開始した。日本小児科学会の協力のもと、全国約 2500 施設に一次調査を行った。

A. 研究目的

本研究では、レット症候群（RTT）患者データベースの運用、および臨床研究を行なった。RTT の追跡調査を行い、その結果から自然歴、臨床実態を明らかにし、診断基準を検証する。本年度は、睡眠の実態についてアンケート調査を行った。また、関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTT の普及と啓発を行った。

また、HNRNP 関連神経発達症の疫学調査と診断基準の策定のための調査研究を行う。HNRNP 分子は、核あるいは細胞質に存在し、RNA のスプライシングや翻訳に関わる分子で、約 20 種類が知られている。このうち、7 遺伝子異常が神経発達症をきたすことが知られている。比較的新しい疾患概念であり、世界的に報告が極めて少ない。本研究では、疫学調査を行い、本邦の患者数を明らかにし、診断基準を作り、小児慢性特定疾病と指定難病の登録を目指す。

B. 研究方法

(1)RTT の臨床研究

- ①疫学調査とその解析：RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行った。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を調べた。
- ②RTT の患者データベースの運用：本年度も患者家族会の協力を得て、新規患者登録を行った。遺伝子診断は、当該施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行った。

③睡眠実態調査：レット症候群支援機構が運営するスマートフォン・アプリを介して、アンケート調査を行い、回収結果の分析を行った。本調査は、国立精神・神経医療研究センターの倫理問題等検討委員会の承認のもと行った。

(2)HNRNP 関連神経発達症の疫学調査

班員による臨床経験と文献検索により、診断基準案を作成した。この診断基準案を患者家族会で検証し、アンケート調査用紙を作成した。これに基づいて、国立精神・神経医療研究センターの倫理問題等検討委員会の承認を得た。日本小児科学会の協力のもと小児科を標榜している医療機関を対象に一次調査を行った。

C. 結果

(1)RTT の臨床研究

- ①疫学調査とその解析：RTT 患者データベースに登録されている 191 例の登録者のうち 5 年を経過した登録患者について、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼した。
- ②RTT の患者データベースの運用：本年度は 5 名の登録を更新した。臨床遺伝学的解析では、レット症候群の臨床診断を受けた患者について遺伝子診断を行った。
- ③睡眠実態調査：MECP2 遺伝子異常を有するレット症候群患者 120 名から回答を得た。睡眠障害は約 65%に見られた。このうち、80%以上で 1 日の睡眠時間は 8 時間以上保たれていたが、夜間の睡眠は短い傾向にあった。夜間覚醒、夜驚、不規則な睡眠が

多くを占めていた。これに対して、薬剤の効果は限定的であった。

(2)HNRNP 関連神経発達症の疫学調査

診断基準案をもとに、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認後、日本小児科学会から小児科標榜医療機関の提供を受け、一次調査として全国医療・療育機関を対象にアンケート調査を開始した。

D. 考察

RTT の臨床研究では、RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。

遺伝子診断システムを確立し、原因遺伝子の発見に貢献した。診療支援体制が確立してきた。しかし、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

レット症候群の睡眠障害は、50～80%と報告されている。今回の調査でも概ね既報告に一致していた。1日の睡眠時間は確保されているものの、夜間の睡眠にさまざまな問題があることが明らかになった。夜間の睡眠障害は、患者本人だけでなく、介護者、家族の負担が大きく、今後の課題である。

また、HNRNP 関連神経発達症の疫学調査を開始した。希少性の高い本疾患の報告は皆無であり、国際的にも初めての試みである。疫学的成果は診断基準作成だけでなく、診療上重要な情報となる。

E. 結論

RTT の臨床研究では、RTT 患者データベース登録の継続と追跡調査を行なった。遺伝子診断体制を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

また、レット症候群の夜間の睡眠障害は、その内容が特殊であり、今後解決していかなければならない課題である。さらに、HNRNP 関連神経発達症の疫学調査は、診断基準作成のみならず疾患認知度の向上、臨床へ還元に重要である。

F. 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/josnurd.22-0474.
2. 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.
3. 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.

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

レット症候群の臨床調査研究

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学 客員教授

研究要旨

レット症候群の診療支援、新規治療法開発のため、日本での患者数、症状の特徴重症度分類などの確立をおこなった。長期的なデータベースの確立で、日本における自然歴の観察にも役立つ。国際的な診断基準、重症度分類などを用いて、今後の国際比較、共同研究の推進に役立つものと思われる。

A. 研究目的

レット症候群の診療、新規治療法開発研究支援のため、日本での患者数、症状の特徴、重症度分類などの確立を目指し、国際比格、協力に役立てる。

B. 研究方法

患者家族会と情報を共有し、既に作成したデータベースの更なる充実を図り、患者数を把握し、日本での特徴を明らかにする。重症度分類を検討し、自然歴等も明らかにし、将来の新規治療法開発を目指す。

（倫理面への配慮）

本症候群は、知的な発達障害を持つ子ども達・者であることを十分に理解して研究を行う。

C. 結果

レット症候群の典型例、非典型例の診断基準、重症度判定基準の確立できた。

D. 考察

レット症候群の遺伝子変異、臨床上の特徴(genotype-phenotype correlation)、重症度が判明すると、国際比較、国際共同研究等への発展に繋がる可能性が拡大する。

E. 結論

希少難治疾患（国の指定難病）に認可され、本症候群が社会的に認知される事で必要なサポートに繋がる可能性が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Matsuishi T, -- Matsumoto N. Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet*, 2023, <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01335-7>.

2. 松石豊次郎、河野 剛. 6. レット症候群. てんかん症候群 診断と治療の手引き. 第8章 遺伝子/染色体異常によるてんかん症候群. 頁251-255、日本てんかん学会（編集）メディカルビュー社、2023年、東京。

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

レット症候群の治療戦略の進展

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

レット症候群および MECP2 重複症候群は、それぞれ MECP2 遺伝子の機能喪失および過剰発現を原因とする。現在まで臨床的に導入された治療法はない。近年の遺伝子治療の発展によりこうした遺伝子治療の両疾患への応用が課題となっている。海外の治療戦略の現状を把握するために最近数年間の治療法に関する文献的検討を行った。MECP2 遺伝子の導入だけでなく厳密な量的制御を目的とした miRNA の応用が注目されていることが確認できた。今後、治療を視野に入れた両症候群の早期診断がますます重要となる。

A. 研究目的

MECP2 に関連した疾患は、機能喪失によるレット症候群および遺伝子重複（過剰発現）による MECP2 重複症候群が挙げられる。MECP2 重複症候群は、新生児期早期からみられる筋緊張低下、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、進行性の痙攣性麻痺、繰り返す呼吸器感染症、および痙攣発作を特徴と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、MECP2 遺伝子を含む Xq28 領域の 0.3Mb 以上の重複である場合が多くを占める。発生頻度は約 10 万出生に 1 例と推定されている。MECP2 重複症候群の浸透率は、男性では 100% である。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。

MECP2 は、メチル化 DNA に結合するクロマチン結合能をもつ核タンパク質である MeCP2 をコードしていて、遺伝子制御に重要な役割を果たしている。転写抑制因子としての役割のほかに、MeCP2 が RNA プロセッシングと転写にも関与している。MECP2 の欠失あるいは重複は、いずれも重度の知的障害を引き起こすことから、正常な脳の発達には正しい用量のタンパク質が不可欠であることがわかる。MeCP2 タンパク質の過剰発現は、モデルマウス (Collins et al 2004) およびヒト (Van Esch et al 2005, Ramocki & Zoghbi 2008) で示されているように、脳の発達と機能に有害な影響を与える。iPS 細胞を用いたヒト神経細胞 in vitro モデルでも重複し

たヒト iPS 細胞由来のニューロンが異常な形態と電気生理学的異常を示すことが報告されている

(Nageshappa et al 2016)。

遺伝子治療は、レット症候群および MECP2 重複症候群の治療方法として注目されている。既に脊髄性筋萎縮症 (SMA) を含む他の遺伝性疾患では治療として導入されていることから、レット症候群、MECP2 重複症候群への応用は容易に推測できる。この数年間のレット症候群および MECP2 重複症候群における遺伝子治療の傾向について文献的考察を加えた。

B. 研究方法

PubMed 検索により、「MECP2 duplication syndrome」、「Rett syndrome」、「MECP2 related disorders」、「gene therapy」、などをキーワードとして、2021 年以降の文献を検討した。必要に応じて、プレプリントジャーナルも検討対象論文に加えた。

C. 研究結果

既に 2015 年から 2017 年にかけて、モデルマウスを用いた解析では、AAV9 を介した MECP2 の産生により、生存期間が延長し、運動表現型が改善し、呼吸症状が回復することは確認されていた

(Tillotson et al., 2017)。また、MECP2 mRNA プロセッシングを変化させ、タンパク質レベルを低下させるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) の導入により、症状の改善が確認されていた (Sztainberg et al., 2015; Shao et al., 2021)。MECP2 自体が用量感受性であるので、その厳密な調節が課題となっていた。

Sinnett ら (2021) は、それまでに開発して一定の効果が得られていた AAV9/miniMECP2 について用量依存性の毒性を明らかにし、その毒性を克服するために、新たなウイルスゲノムの設計を試みた。それは、miniMECP2 導入遺伝子の過剰発現を最小化するために、MECP2 の過剰発現に反応する抑制エレメント (マイクロ RNA 標的: miR-responsive auto-regulatory element: miRARE) を組み込んだものであった。miRARE は内因性の RNA 干渉を誘導して外因性 MECP2 を抑制する。

Flynn ら (2023) は、こうした発現量の厳密な調節に対して、遺伝子導入ベクターに組み込まれた合成 miRNA ベースの incoherent feedforward loop (IFFL) 回路が MECP2 の過剰発現を抑えることを示し、治療への応用を提唱している。現在 preprint の状態なので、詳細は今後公表される可能性が高い。

D. 考察

レット症候群および MECP2 重複症候群の治療に関する最近数年間の海外の動向について文献的検討を行った。AAV9 を用いた MECP2 遺伝子の神経細胞への導入は、用量感受性である MECP2 をいかに至適発現量で維持するかが課題である。X 染色体の不活化は対応を複雑にしている。しかし、もともと生体内にある遺伝子発現制御はマイクロ RNA

(miRNA) を介した RNA 干渉などにより恒常性が保たれている。こうした生体内に潜在する制御機構を応用した遺伝子導入法の改善が現在課題となっている。重要なことは、この手法が、用量依存性遺伝子の変異によっておこる多くの遺伝性疾患に応用できることである。海外の動向を見極める必要がある。

E. 結論

レット症候群の治療として MECP2 遺伝子を導入する遺伝子治療が候補として挙げられて久しいが、用量感受性遺伝子であることから発現量の制御が課題となっている。文献的検索により海外ではこの量的制御を目的とした miRNA の応用が考案されつつある。海外の動向に注視しつつ治療を目指した早期診断が今後も重要性が増してくる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 黒澤健司 遺伝学的検査の保険収載 遺伝子医学 2023;13:23-32.
2. 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.
3. Ikeda A, Nagafuchi H, Enomoto Y, Kurosawa K, Tsuyusaki Y, Tsuji M, Goto T. The efficacy of a medium-chain triglyceride ketogenic diet for drug-resistant epilepsy with PIGA germline variant. Seizure. 2023;111:103-105.

2. 学会発表

1. 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
2. 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

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

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

レット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

研究要旨

レット症候群の遺伝子診断体制を確立し、診療支援と疫学調査を進めることを目的とした。診断基準に合致していた症例では、4 例中 4 例で *MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。診断基準を満たしていない症例では、*MECP2* 遺伝子異常は検出されなかった。患者データベースへの登録に際しては、遺伝情報を付加した患者情報の集積が大切であり、より均一な患者集団の長期予後を理解することが可能になる。

A. 研究目的

レット症候群の診療支援に向けて、診断基準の検証、遺伝子診断体制の確立、疫学調査を行う。

定された。診断基準に合致していない症例での遺伝子検査依頼は減少傾向であり、診断基準が周知されてきたことによる影響と考えられた。

B. 研究方法

遺伝子診断用の DNA は、末梢血白血球より抽出した。レット症候群の遺伝子診断は、*MECP2* 遺伝子について、サンガー法あるいは MLPA 法にて行った。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析にて検討する。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行われた（承認番号 775）。

C. 研究結果

令和 5 年度にレット症候群を疑われて遺伝子診断を依頼されたのは、5 件であった。レット症候群の診断基準に合致していたのは 4 例で、*MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。診断基準に合致していなかった 1 例では、病的バリエーションは同定されなかった。

D. 考察

レット症候群の診断基準に合致していた症例では、4 例中 4 例で *MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同

E. 結論

診断基準を満たさない症例での、病因遺伝子解析の依頼は減少傾向である。遺伝情報を付加した患者情報を登録・集積することにより、均一な患者集団の長期経過の追跡が可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1. 高橋 悟. 特別講演「遺伝性神経疾患の治療戦略」
日本小児科学会北海道地方会第 317 回例会（旭川市）令和 5 年 6 月 18 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

レット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

レット症候群は、女児のみに発症する重篤な神経発達疾患で、60-80%の患者でてんかんを生じ、うち20-40%は薬剤抵抗性てんかんとして難治に経過する。ケトン食療法は、従来、レット症候群に推奨されているが、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3つの症例報告で9名の患者の報告があった。発作が消失した1名、99%以上減少した1名を含め、50%以上発作が減少した症例が4名いた。また、特に合併症に対する言及はなかった。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、レット症候群は、便秘や吞気、側弯など、消化管機能異常につながる合併症も多いため、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

レット症候群は、1966年にオーストリアの小児神経科医、Andreas A Rettが報告した女児のみに発症する代表的な神経発達をきたす疾患で、1999年にMECP2の異常が原因であると判明した¹。てんかんはレット症候群の患者の60-80%で生じると言われ、てんかんを有する患者では20-40%の患者でてんかんが難治に経過すると言われている²。また、特定の抗てんかん発作薬が特に有用であるという報告はない。レット症候群では、画像上、焦点性の異常を示す報告はなく、てんかん外科手術の焦点切除術の対象とは考えられていない。こうした場合、ケトン食療法は治療の選択肢の一つとして考えられる。

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用法で、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。

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³が、実際の症例経験は多くはない。レット症候群におけるケトン食療法の過去の報告についてまとめ、今後の可能性について検討した。

B. 研究方法

レット症候群の症例報告、総説論文をまとめて、レット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、Rett syndrome ketogenic dietを検索用語として検索をしたところ、15件がhitした。このうち、CDKL5異常によるてんかんに関する論文、ケトン食全般に関する総説を除くと、英語のものは、8件であった。

このうち、レット症候群の症例におけるケトン食療法の症例経験を記したものは3件と少なかった。

1. Haas RHらによる報告⁴

7名のレット症候群の患者に対するケトン食療法の症例報告である。1999年のMECP2遺伝子判明前の報告であり、症状による診断基準に従ったもののため、MECP2遺伝子異常によるもの以外が含まれる可能性がある。発作が消失した1例、50%以上減少した患者が3名おり、難治に経過していたことを考慮するとケトン食療法は、試すべき価値のある治療であると考えられた。また、特に合併症に関する記載はなく、安全に施行できたと考えられる。1例が6週間後に食事を拒否して中断した。

2. Liebhaverらによる報告⁵
 12歳の患者1名での報告。8歳時に導入して発作が99%

以上減少して有効であった。

表

1) Haas RH, et al. Am J Med Genet, 1986, 2) Leibhaber GM, et al. J Child Neurol, 2003,
 3) Giampietro PF, et al. Child Nerv Syst, 2006

文献		年齢	てんかん発症年齢	てんかん発作	ケトン食導入年齢	ケトン食有効性
1)	1	10歳	3歳	全般強直間代発作		発作75%減少
1)	2	5歳	3歳2か月	動作停止発作、欠神発作		臨床発作消失
1)	3	6歳	3歳半	欠神発作、運動症状のある発作		発作変化せず
1)	4	7歳	6歳	一点凝視と無呼吸の発作		発作50%減少
1)	5	7歳	1歳6か月	左下肢強直		顕著に改善
1)	6	5歳	1歳8か月	欠神発作、運動症状のある発作		欠神発作には有効
1)	7	5歳	3歳9か月	欠神発作		発作に対する効果の記載なし
2)		12歳	4歳	欠神発作	8歳	発作99%減少
3)		10歳	4歳半	右上肢を伸展する発作	10歳	発作は改善(程度記載なし)

3. Giampietro PFらによる報告⁶
 10歳の患者1名での報告。10歳時に導入して、発作は改善したとのことだが、詳細な程度は不明であった。

D. 考察

レット症候群の病態として、神経細胞のシナプスの構造的・機能的異常があると指摘されている。特に、GABA作動性神経細胞に特異的にMECP2遺伝子をノックアウトしたマウスにおいて、顕著に表現型が発現し、他の神経伝達物質を用いる神経細胞でのMECP2遺伝子のノックアウトと比較しても明瞭なため、GABA作動性神経細胞におけるMECP2の機能障害が、病態形成に大きな役割を果たしていると考えられている⁶。レット症候群においてケトン食が有効な理由としては、ケトン食療法により、GABA合成が促進され、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の合成が抑制されることが提唱されている。また、他にケトン食療法がアデノシン受容体の活動性に影響を与えて、神経伝達物質の放出を抑制することが提唱されている。

レット症候群に対してケトン食療法を行うことは推奨されているが、使用経験については、2024年時点までで、わずかに9例であった。難治に経過することもあり、ケトン食療法が有効であるという情報は有用である。ただ、日本ではケトン食療法の導入は、患者・家族の忌避が強く、容易ではない。レット症候群では、便秘や吞気といった消化管運動の異常があり、側弯も効率に発症し、側弯が高度になれば、嚥下・呼吸・消化管運動も影響を受けて、誤嚥性肺炎のリスクも高く

なる。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、危険な合併症であると言われており、重症のリポイド肺炎では、肺切除を選択することもあり、死亡例もある危険な合併症である。レット症候群において、てんかんが難治に経過することはあり、ケトン食療法の導入は有力な選択肢の一つではあるが、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

レット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 2024;.
 - 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

3. 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;447:120597.

2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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, 小児科医の為にてんかんセミナー. 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

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. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 1999;23:185-188.
2. Krajnc N. Management of epilepsy in patients with Rett syndrome: perspectives and considerations. Ther Clin Risk Manag 2015;11:925-932.
3. 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.
4. Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merritt TA. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. Am J Med Genet Suppl 1986;1:225-246.
5. Liehhaber GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. J Child Neurol 2003;18:74-75.
6. Chao HT, Chen H, Samaco RC, et al. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. Nature 2010;468:263-269.

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
松石豊次郎	レット症候群	井上有史 赤松直樹	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年	251-255
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カルファイル	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カルファイル	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
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	43 (8)	2115-2125	2023

Aoki Y, Dai H, Furuta F, Oshima T, Akamatsu T, Takahashi N, Goto Y, Oka A, Itoh M.	LOX-1 mediates inflammatory activation of microglial cells through the p38-MAPK/NF- κ B pathways under hypoxic-ischemic conditions.	<i>Cell Commun Signal</i>	21	126	2023
Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Matsuishi T, Matsumoto N.	Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder	Eur J Hum Genet		https://doi.org/10.1038/s41431-023-01335-7 .	2023
Ikeda A, Nagafuchi H, Enomoto Y, Kurosawa K, Tsuyusaki Y, Tsuji M, Goto T.	The efficacy of a medium-chain triglyceride ketogenic diet for drug-resistant epilepsy with PIGA germline variant.	Seizure	111	103-105	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	447	120597. doi:10.1016/j.jns.2023.120597 .	2023
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)	63(5)	173-8	2023
Deguchi K, Saka R, Tendo M, Toyama C, Watanabe M, Masahata K, Kamiyama M, Tazuke Y, Nabatame S, Itai T, Miyatake S, Matsumoto N, Okuyama H.	Potential risks associated with laparoscopic gastric 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	doi: 10.1002/epd2.20218.	2024
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

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 レット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)	☒	☐	☒	国立精神・神経医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 レット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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	旭川医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：□)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 レット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)	☒	☐	☒	神奈川県立こども医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 レット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)	☒	☐	☒	国立精神・神経医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 レット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学・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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。