

分担研究報告書

レット症候群の研究総括

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、自然暦調査を行った。

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。そこで、睡眠障害の状況調査を行なった。その結果、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。

引き続き、公開シンポジウム等を開催し、患者及び患者家族だけでなく一般社会に向けて情報発信していく。

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、その結果から自然暦、臨床実態を明らかにし、診断基準を検証する。また、睡眠の実態についてアンケート調査を行った。

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。

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30名の登録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、自然暦を調べた。

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。

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186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、回収、解析を行なった。

RTT の患者データベースの運用：研究期間中に35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。

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。

D. 考察

RTT の臨床研究では、RTT の自然暦調査は、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。

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、今後解決していかねばならない課題である。

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/josnusd.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. Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett

syndrome. *Brain Dev* 2020; 42: 705-712.

4. Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. MeCP2_e2 partially compensates for lack of MeCP2_e1: a male case of Rett syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(2):e1088.
5. 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.
6. 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.
7. 伊藤雅之. MECP2 Rett 症候群. 小児遺伝子疾患辞典. 小児科診療特集. vol.84 (11), 診断と治療社. 東京. 1484-1486pp, 2021.
8. 伊藤雅之. Rett 症候群. 遺伝子医学 37 巻. メディカルドゥ. 112-119pp, 東京. 2021 年 7 月.

2. 学会発表

1. 伊藤雅之. レット症候群 Overview -これまでとこれから- シンポジウム 7 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状. 第 63 回日本小児神経学会学術集会. 2021 年 5 月 27 日福岡.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。