

分担研究報告書

遺伝子診断の確立と疫学調査・解析

研究分担者 高橋 悟 旭川医科大学小児科 教授

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た。この3年間で同定された遺伝子変異は、*MECP2*変異15例、*CDKL5*変異1例、*FOXG1*変異1例であり、これらの患者はデータベースへ登録された。患者データベースに登録されている *MECP2* 変異を有する患者の協力を得て、MRI 検査によって脳内の構造的・機能的ネットワークについての検討を行い、本症に特徴的な2つのネットワーク異常を同定した。このMRI研究は、患者データベースが、レット症候群のような希少性疾患の研究のための重要なリソースとなることを実証したものである。

A. 研究目的

レット症候群の診療支援に向けて、遺伝子診断体制を確立し、疫学調査・解析を行うこと、また病態理解を深めるために脳内ネットワーク異常について検討することを目的とした。

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*, *CDKL5*, *FOXG1* 遺伝子について、サンガー法あるいはMLPA法にて行った。脳内の構造的および機能的ネットワーク解析は、定量的MRI画像、拡散テンソル画像、安静時機能的MRI画像検査を行い、臨床症状の重症度（clinical severity score）との関連について検討した。対象は、*MECP2* 遺伝子変異が同定された9例のレット症候群患者であり、同数の正常対照女性ボランティアの協力を得た。

（倫理面への配慮）

本研究は、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, 19036）。

C. 結果

令和2年～4年までの3年間で、*MECP2* 変異15例、*CDKL5* 変異1例、*FOXG1* 変異1例を同定し、患者データベースへの登録を進めた。MRIを用いた機能的ネットワーク解析では、2つの脳内ネットワーク（左右半球間の背側注意ネットワーク、視覚ネットワークと小脳ネットワーク）の機能的結合性低下

を見出した。これらの機能的結合性低下は、構造的異常を反映したものだだった。

D. 考察

遺伝情報が付加された患者臨床情報がデータベースとして蓄積することは、本症の長期予後を検討するための信頼性の高い研究コホートとなりうる。このような患者データベースは、病態理解および治療法開発のためにも同一の遺伝子の異常をもつ均一な患者集団での研究を可能にする。今回行った脳MRI研究により、本症に特徴的な構造的・機能的ネットワーク異常が同定されたことは、本研究の有用性を裏付けるものと考えられる（論文発表4）。

E. 結論

レット症候群の遺伝子診断体制を確立し、患者データベース登録をすすめ、今後の研究の重要なリソースとなることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Akaba Y, Tsujimura K, Itoh M, Takahashi S. Structural and functional changes in the brains of patients with Rett syndrome: A multimodal MRI study. J Neurol Sci 2022; 441: 120381

2. 学会発表

1. 竹口諒, 黒田真実, 田中亮介, 鈴木菜生, 高橋悟:

Rett 症候群の構造的・機能的 MRI 画像解析, 第 64
回日本小児神経学会学術集会, 2022 年 6 月 4 日 (高
崎市、Web)

なし

2. 実用新案登録
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

3. その他
なし