

総括研究報告書 2

ミトコンドリア病、レット症候群に関する調査研究
【レット症候群】

研究分担者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

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。また、RTT 患者 24 名で便秘を有する患者の治療歴について検討した。

さらに、重症度評価法の調査と検証を行った。RTT 及びその類縁疾患の遺伝学的検査としてのマイクロアレイ染色体検査をまとめた。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。

研究分担者

- (1) 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター
- (2) 松石豊次郎 久留米大学高次脳機能研究所
- (3) 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター
- (4) 高橋悟 旭川医科大学小児科
- (5) 青天目信 大阪大学医学部附属病院小児科

研究協力者

- (1) 原 宗嗣 久留米大学小児科
- (2) 弓削康太郎 久留米大学小児科

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。

本年度は、睡眠の実態についてアンケート調査、重症度評価法の検証を行った。また、症候群患者において、便秘の状況を検討した。

さらに、RTT の遺伝学的検査は未だ保険適用外である。男児の RTT では、*MECP2* 完全欠失は致死であるが、*FOXG1* 遺伝子の微細欠失（ハプロ不全）はまれではない。網羅的ゲノム解析による本症候群の診断の留意点について検討した。

RTT の病態理解を深めるために脳内ネットワー

ク異常について臨床放射線学的に調べた。

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。

重症度評価法は文献的、及び患者調査により検証した。便秘の調査は、カルテより後方視的に、RTT 患者の便秘の有無と治療・治療効果について検討した。

マイクロアレイ染色体検査では、Agilent 社製 GenetiSure Postnatal Assay Agilent を用いて、返却データはこれまでの自施設解析と同様のデータベースを用いて検討した。

臨床放射線学的研究では、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)

本調査及び研究は、当該施設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た。

RTT の患者データベースの運用：本年度は 9 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。

重症度評価法を検証し、本邦の実情に合わせた改訂版を作成している。また、便秘に関する情報がある患者 18 名中、便秘を有する患者が 13 名 (72%) であった。

150 例の重度知的障害症例をスクリーニングし、1 例に MECP2 遺伝子既報告変異例の診断ができた。今年度の解析では、明らかな CNV によるレット症候群類縁疾患例は検出されなかった。

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と考えられた。

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。便秘に対して、緩下剤と浣腸を使っている患者の数はあまり変わらなかった。

FOXG1 は量的感受性が高く、欠失によるハプロ不全だけでなく、重複による triplosensitivity も高い疾患といえる。データベースを参考に既報告例と比較しながら症例の医療管理を行うことが重要である。

RTT 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、病態理解だけでなく、治療の参考になり得る。

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。

マイクロアレイ染色体検査がレット症候群類縁疾患、とくに FOXG1 症候群の診断に有用であることを確認した。

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. 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.
4. 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 *STXBPL*. Clin Case Rep 2022;10:e05811.doi.org/10.1002/ccr3.5811
5. Nishimura N, Enomoto Y, Kumaki T, Murakami H, Ikeda A, Goto T, Kurosawa K. Delineation of a Phenotype Caused by a KAT6B Missense Variant Not Resembling Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson and Genitopatellar Syndromes. Mol Syndromol. 2022;13(3):221-225.
 6. 黒澤健司 顔貌の異常—顔貌でわかる主な症候群 周産期医学 2022;52:1334-1337.
 7. 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
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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. 学会発表
1. 弓削康太郎、高橋知之、河原幸江、坂井勇介、佐藤貴弘、児島将康、西昭徳、松石豊次郎、山下裕史朗。レット症候群モデルマウスにおける睡眠・覚醒病態とオレキシンシグナル伝達の異常。第49回日本脳科学学会、2022年12月3日、4日、久留米
 2. 村上博昭、榎本友美、熊木達郎、黒澤健司 De novo の 3q 腕内逆位を有し、Gomez-Lopez-Hernandez 症候群を疑った男児におけるナノポア長鎖シークエンサーによる切断点解析 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022.12.14-17 横浜
 3. 成戸卓也、関衛順、黒田友紀子、齋藤洋子、榎本友美、黒澤健司 KMT2D 遺伝子内のエクソン欠失による歌舞伎症候群の一例 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022.12.14-17 横浜
 4. 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)
 5. 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
 6. 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, 大藪 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
7. 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, 大藪恵一. バクロフェン持続髄注療法の中毒症状が疑われた歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の一例. 第92回大阪小児神経学懇話会 22.5.12
8. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimonon-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
9. 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
10. 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
- G. 知的財産権の出願・登録状況なし。