

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。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。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、診断基準の作成を進めている。

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。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。

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る。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。

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う。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。

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 MetaSysrwsms 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。

(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、指定難病申請ののち登録を行なった。それに合わせて、個票等の作成を行った。

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。

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。

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。

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。指定難病登録の早期実現が必要である。

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。

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_{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. 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(2023年8月5-6日、大阪)。
 - ・患者家族会を対象にレット症候群の勉強会を開催した(2023年8月20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(2024年2月25日、大阪)。

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、ブレーキ、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 ^a	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
38.72439162	5.55898332	27.83	49.61

(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
70.72839506	6.625486108	51.57	81.90