

診断基準作成と疫学調査に関する研究

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 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。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、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た。これらを踏まえて、指定難病の認定を得て、個表作成、難病情報センターへの資料提供を行なった。

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、FOXG1症候群30例とCDKL5症候群52例の患者数（推定値）であった。二次調査の解析を通して、診断基準の作成中である。

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、指定難病の申請を継続し認定を目指した。

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ことから、独立した認定が必要である。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目指す。

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

MECP2 重複症候群と FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の全国疫学調査を行い、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る。

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、論文など）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。さらに、二次調査を行った。（倫理面への配慮）

全ての対象疾患において、国立精神・神経医療研究センター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調査研究を行なった。

C. 研究結果

MECP2重複症候群では、指定難病登録を終えた。指定難病に必要な手続きを行い、個票を作成した。また、難病情報センターへ情報提供を行なった。

FOXG1症候群とCDKL5症候群では、全国674施設を対象に疫学調査を行ない、FOXG1症候群30例と

CDKL5症候群52例の患者数（推定値）であった。二次調査の解析を行ない、診断基準を作成した。

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患者家族の介護負担が重くなることがわかった。本疾患の指定難病登録を終えた。今後、指定難病を受けることで軽減されることが期待される。

FOXG1症候群とCDKL5症候群の全国調査の伝子診断の出来た患者調査から、有病率、推定患者数を明らかにした。遺伝子診断の出来た患者について、診断基準を作成した。

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。指定難病により軽減されることが期待される。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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; 43 (2): 2115-2125. doi: 10.1007/s10875-023-01584-7.

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

- ・第2回MECP2重複症候群患者家族会ファミリーキャンプを開催した（2023年8月5日～6日、大阪、Big-I 国際障害者交流センター）。
- ・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重複症候群合同シンポジウム2024を開催した（2024年2月25日、大阪、千里ヶ丘ライフサイエンスセンター）。

MECP2重複症候群とFOXG1症候群、CDKL5症候群の疫学調査、診断基準作成に関する研究

研究分担者 松石豊次郎 高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨

の疫学調査を行い、患者数の実態を把握した。遺伝子診断がついている確定診断例との突き合わせ検証で診断基準を作成した。

A. 研究目的

MECP2重複症候群(MDS)、FOXG1症候群、CDKL5症候群は、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。MDSの指定難病に必要な資料の作成。FOXG1症候群とCDKL5症候群の診断基準の作成と小児慢性特定疾病及び指定難病に必要な資料の作成を行う。

日本で不明であった3症候群の実態が明らかになった。発症年齢や自然歴を明らかにする事で、適切な支援体制の構築に繋がると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。

B. 研究方法

日本小児科学会、日本重症心身障害（児）学会の協力の協力で、患者の有無と診療状況について一次、二次の全国調査を行い、患者数を明らかにした。二次調査で、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・療育歴等のアンケート調査を施行した。

2. 学会発表
なし。

（倫理面への配慮）

遺伝子異常を有する小児の予後不良な疾患であることを十分配慮してICを行う。

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

C. 結果

全国調査で65人のMDSが報告され、その内24人は遺伝子検査で確認されていた。

FOXG1症候群とCDKL5症候群の診断基準の作成も終わり実態が明らかになってきた。

D. 考察

MDS、FOXG1症候群、CDKL5症候群は、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共通の特徴がある。いずれの疾患にも患者家族会があり、独立して活動しているが、規模が小さいことからその活動には限界がある。当研究班で横の情報共有、基礎の研究者を含めた連携、および情報の共有が行える。

E. 結論

MECP2 関連疾患の遺伝学的検査

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

多くの指定難病が保険適用となったものの、依然として保険適用となっていない疾患も少なくない。遺伝学検査の保険収載の現状を明らかにするために、各ウェブサイトから情報収集した。今後、診断基準における遺伝学的検査の位置づけの明確化および網羅的遺伝学的検査の適用などが、治療を視野に入れた早期診断の議論のひとつとして重要となる。

A. 研究目的

MECP2 重複症候群は、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、進行性の痙性麻痺、繰り返す呼吸器感染症、および痙攣発作を特徴とし、主に男児に発症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、転座例も含め MECP2 遺伝子を含む Xq28 領域の 0.3Mb 以上の重複であることが多い。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。

現在までレット症候群は、D006-4 遺伝学的検査で規定される保険収載の検査になっていない。一方、MECP2 重複症候群は、マイクロアレイ染色体検査が D006-26 染色体構造変異解析として保険収載されて以降は検査適応対象疾患となっている。遺伝学的検査は医療管理を進めるうえで極めて重要であるが、現状としてはすべての疾患が保険適用となっているわけではない。マイクロアレイ染色体や遺伝子検査を含め、遺伝学的検査の現状について検討した。

B. 研究方法

令和 4 年度診療報酬改定での D006-4 遺伝学的検査、ならびに D006-26 染色体構造変異解析について、対象疾患と各疾患の診断基準について検討した。診断基準は難病情報センターで公表されている内容を資料とし、対象遺伝子はずさ DNA 研究所で実施され公表されている遺伝子リストを参考とした。これまでの歴史的な変遷も参考とした。

C. 研究結果

遺伝学的検査の要件に、「分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認した上で、臨床的および遺伝医学的に有用と考えられる場合に提案され、説明と同意の上で実施する」ことが挙げられている。つまり、遺伝学的検査が保険適用となるためには、この 3 要件（分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性）が必須となることを確認した。

遺伝性疾患・希少難病に関連した体制には、指定難病（令和 5 年 4 月 1 日現在 338 疾患）と小児慢性特定疾病（令和 5 年 4 月 1 日現在 788 疾患）とがある。この 2 つの体制は、指定難病は「難病の患者に対する医療等に関する法律」、小児慢性特定疾病は「児童福祉法（改正）」を、それぞれ根拠法としている。したがってそれぞれの疾患は、理念や承認審議会が異なる（厚生科学審議会、社会保障審議会）。診断基準の体裁も、診断基準（指定難病）と診断の手引き（小児慢性特定疾病）と異なった形をとっている。多くの遺伝性疾患が、先天的な症状をもつことから、小児慢性特定疾病に占める遺伝性疾患の割合は高い。しかも、多くが希少難病であり、指定難病として認定されている。したがって、実際にはこの 2 つの範疇いずれにも属する遺伝性疾患は多い。しかし、小児慢性特定疾病の「診断の手引き」では、遺伝学的検査の位置づけが必ずしも指定難病のような体裁となっていないために、指定難病に属さない小児慢性特定疾病の遺伝学的検査の保険適用は難しい状況にある。現在、指定難病を単位とすると、実際は 145 疾患が保険適用になっていると読み替えることができ、遺伝性疾患 186 疾患（指定難病全体の 55%）のうちの 78%が保険適用となっていることを確認した。

D. 考察

診断確定のために遺伝学的検査が有用な遺伝性疾患は少なくない。しかし、上述の3要件を満たし、遺伝学的検査が診断基準の中で必須事項として挙げられていない限りはその遺伝学的検査は保険収載とはならない。診断基準における遺伝学的検査の位置づけの明確化が重要である。もう一つの課題は、小児慢性特定疾病における遺伝学的検査の保険適用があがる。指定難病と根拠法が異なる遺伝性希少難病を多く含む小児慢性特定疾病に対しても遺伝学的検査が診断に有用であるという議論が必要である。

時代は網羅的なゲノム解析の時代に移行しつつある。これは、検出感度や労力、コスト的な理由を含む。未診断疾患イニシアチブ（IRUD）は研究であり、診療としての診断とは異なるが、実際に未診断症例で検出された原因遺伝子上位30遺伝子のうち、保険適用の遺伝学的検査対象遺伝子は半数を超えている。MECP2やFOXG1はその中でも依然として適応遺伝子となっていない。今後は、難病の遺伝学的検査に関する議論に網羅的なゲノム解析は不可避となることを理解しておく必要がある。

E. 結論

レット症候群など保険未収載の遺伝学的検査について、その状況を検討した。診断基準や対象遺伝子の明確化が重要であることが確認できた。今後は網羅的な遺伝学的検査について体制整備が必要と思われる。

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.

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
3. Kurosawa K, Saito Y, Kuroda Y. Cerebral vasculopathy in Rubinstein-Taybi syndrome. American Society of Human Genetics 2023, 2023.11.1-5, Washington DC.

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

MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5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 教授

研究要旨

CDKL5 欠損症における脳構造と機能・臨床的重症度との関連を検討した。左下前頭回の容積減少と関連する神経束の異常が検出され、本症患者で認められる言語機能障害の構造的基盤と考えられた。また、VEP-P100 潜時は、臨床的重症度を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

A. 研究目的

CDKL5 欠損症における脳構造と機能・臨床的重症度との関連を検討し、バイオマーカーとなる評価指標を探索することを目的とした。

B. 研究方法

対象は、CDKL5 欠損症患者 12 名（女児 10 名、年齢中央値 8.5 歳、2～23 歳）と定型発達を示す正常対照群 12 名（女児 6 名、年齢中央値 10.8 歳、1～23 歳）であった。臨床的重症度は、CDKL5 Clinical Severity Assessment (CDD-SA, Demarest et al. Pediatr Neurol 2019)を用いてスコア化した。脳 MRI は 3 テスラ MRI 機器を使用し、T1 強調画像 (T1WI)と拡散テンソル画像(DTI)を取得した。電気生理学検査として、視覚誘発電位 (VEP) と聴性脳幹反応 (ABR) を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、旭川医科大学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, 17145）。

C. 結果

T1WI による脳構造解析では、Broca 野を構成する左下前頭回の容積減少が認められた。DTI による白質解析では、広汎な脳領域で拡散定量値に異常が認められ、白質微細構造異常の存在が示唆された。さらに、容積減少を示した左下前頭回に関連する神経束（前頭斜走路、弓状束、下前頭後頭束）でも拡散定量値の異常が確認された。VEP-P100 潜時は、臨床的重症度（CDD-SA）と正の相関があった。ABR では、4 人（33%）の患者で閾値上昇を示す聴力障害が認められた。

D. 考察

CDKL5 欠損症患者における脳構造と機能との関連について検討した。言語機能に関連する脳領域における構造的異常は、本症患者で認められる言語機能障害との関連が示唆された。VEP の P100 潜時と臨床的重症度との関連が示されたことから、VEP-P100 潜時は、患者の臨床的重症度を客観的かつ定量的に評価できる指標となることが期待された。

E. 結論

左下前頭回の容積減少と関連する神経束の異常は、本症患者で認められる言語機能障害の構造的基盤と考えられた。VEP-P100 潜時は、臨床的重症度を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Satoru Takahashi: Invited lecture, Impact of cellular mosaicism for CDKL5 variant on the severity of clinical phenotype. 2nd Asia CDKL5 Workshop, 2023.9.22, Tokyo
2. 高橋 悟：発達性てんかん性脳症の脳内ネットワーク解析. てんかん治療研究振興財団第 35 回研究報告会、2024.3.1、大阪市
3. 竹口諒、赤羽裕一、黒田真実、田中亮介、鈴木菜生、高橋悟. CDKL5 欠損症のバイオマーカー同定の試み：脳 MRI と視覚誘発電位所見の特徴から. 2023 年 10 月 19 日、第 56 回日本てんかん学会学術集会（東京）

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

MECP2 重複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

MECP2重複症候群は、Xq28に存在するMECP2遺伝子の重複により生じる重篤な神経発達疾患で、50%の患者でてんかんを生じ、うち3分の1は薬剤抵抗性てんかんとして難治に経過する。ケトン食療法の、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2つの症例報告で8名の患者の報告があり、中等度の発作の改善を認めた。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、MECP2重複症候群は、免疫不全や嚥下障害を背景とする下気道感染症が多いため、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

MECP2重複症候群は、2005年に報告された疾患である^{1,2}。Xq28に存在するMECP2遺伝子が重複することにより発症する重篤な神経発達障害で、乳児期に筋緊張低下や便秘・嘔吐、重度の知的障害、反復性呼吸器感染、薬剤抵抗性てんかんとてんかん発症に伴う知的退行、進行性痙攣性麻痺が代表的な症状である。てんかんは、50%程度の患者に発症し、発症後に知的退行を生じることも特徴である³。てんかんは、4-6歳頃に発症し、全般強直間代発作や強直発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、失立発作、焦点発作など様々な発作を呈し、レノックス・ガストー症候群となる症例は3分の1ほどであるともいわれる。抗てんかん薬を適切に用いても難治に経過することが3分の1で認められ、迷走神経刺激術やケトン食療法が試みられている。

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。

MECP2重複症候群と同じ、MECP2遺伝子の異常によ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⁴。MECP2重複症候群におけるケトン食療法の過去の報告をまとめ、今後の可能性について検討した。

B.研究方法

MECP2重複症候群の症例報告、総説論文をまとめて、MECP2重複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、MECP2 duplication syndrome ketogenic dietを検索用語として検索をしたところ、hitした論文はなかった。次に、MECP2 duplication syndrome epilepsyで検索したところ、42件の論文がhitした。このうち、MECP2重複症候群んとてんかんの双方に言及した論文は22件あった。この中から、ケトン食療法について言及している論文から、MECP2重複症候群におけるケトン食療法の有効性や安全性に関する言及について抽出した。

1. Vignoli Aらによる報告⁵

8名のMECP2重複症候群におけるてんかんの特徴を記載した報告。1名でケトン食療法を実施した。てんかんは11歳で発症し、睡眠から目覚めた時に発症するてんかん性スパズムが主症状で、16歳時に強直発作を呈した。VPA, TPM, CLB, LTGは無効で、ケトン食療法を開始して良好な反応性を得た。

2. Marafi Dらによる報告⁶

47名のMECP2重複症候群の患者の報告。てんかん

を呈した患者は22名で、7名が古典的ケトン食ないし修正アトキンズ食で治療を行い、うち5名がてんかん発作の頻度と重症度について軽度の改善を認めた。

D. 考察

MECP2重複症候群は進行性疾患であり、大脳皮質、海馬、小脳、脊髄の神経細胞の進行性消失が病理学的特徴である。神経細胞死は、グルタミン酸代謝の恒常性が失われることによるアストロサイトの機能異常が背景にあると考えられている⁷。MECP2重複症候群では、4-6歳ごろにてんかんを発症し、てんかんが生じると時期を同じくして、神経機能が退行する。てんかんが難治に経過する場合、神経変性疾患であることから治療が恒久的に有効である可能性は高くないが、一時的にでも改善することは、患者・家族のQOLに資すると考えられ、有効性が報告されているケトン食療法は検討する価値があると考えられた。

一方、MECP2重複症候群では、反復する下気道感染症が多い。原因として免疫不全と嚥下障害の双方が想定されている³。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、注意すべき合併症であり、MECP2重複症候群において、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

MECP2重複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* in press.
 - 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
 - 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

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

- 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
- 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
- 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
- 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. Meins M, Lehmann J, Gerresheim F, et al. Submicroscopic duplication in Xq28 causes increased expression of the MECP2 gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome. *J Med Genet* 2005;42:e12.
2. Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, et al. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005;77:442-453.
3. Ta D, Downs J, Baynam G, Wilson A, Richmond P, Leonard H. A brief history of MECP2 duplication syndrome: 20-years of clinical understanding. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:131.
4. 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.
5. Vignoli A, Borgatti R, Peron A, et al. Electroclinical pattern in MECP2 duplication syndrome: eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia* 2012;53:1146-1155.
6. Marafi D, Suter B, Schultz R, Glaze D, Pavlik VN, Goldman AM. Spectrum and time course of epilepsy and the associated cognitive decline in MECP2 duplication syndrome. *Neurology* 2019;92:e108-e114.
7. D'Mello SR, 3rd. MECP2 and the biology of MECP2 duplication syndrome. *J Neurochem* 2021;159:29-60.