

診断基準作成と疫学調査

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 室長

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。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。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、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、診断基準を作成する。

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、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。

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。

（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、成人患者5例について詳細な問診を患者家族会を通じて行なった。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。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。

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。

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で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。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. doi: 10.1016/j.jns.2021.117321
2. 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.
3. 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.

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（2021年10月10日）を開催した（オンライン）。シンポジウム開催を2022年2月27日開催した（オンライン）。FOXG1症候群家族会との交流会とCDKL5症候群家族会との交流会（2021年12月5日）をオンラインで行った。

診断基準作成と疫学調査

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨

MECP2重複症候群とFOXG1症候群、CDKL5症候群の3疾患の疫学調査を行い、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から診断基準を作成した。

A. 研究目的

MECP2重複症候群(MDS)及び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。

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行った。

（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。

C. 研究結果

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、連携の橋渡しが行える。

E. 結論

日本で不明であった3症候群の実態が明らかになってきた。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. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

1, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117321>

2. 学会発表

無し。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝子診断

研究代表者 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

MECP2重複症候群は、重度の知的障害、胃食道逆流症などの消化器症状、筋緊張低下、痙攣・てんかん、易感染性を特徴とする小児期の神経発達障害で、MECP2遺伝子の重複を原因とする。臨床症状は他の神経発達障害とく共通することから、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。今回、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。これまで、当研究室で解析を行ったMECP2重複症候群症例のマイクロアレイ解析データを用いて、ゲノムブラウザーおよびデータベースを参照して課題を抽出した。その結果、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。以上から、マイクロアレイ染色体検査に加えて当該領域のプローブを用いたFISH検査が、特に保因者診断では重要と考えられた。

A. 研究目的

MECP2重複症候群は、早期発症の筋緊張低下、摂食障害、胃食道逆流や便秘などの消化器症状、重度の知的障害、言語発達遅滞、進行性痙性麻痺、繰り返す呼吸器感染（患児の約75%）およびてんかん・痙攣発作（約50%）を特徴とする重度の神経発達障害である。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。臨床症状は他の神経発達障害とく共通することから、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。今回、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。

B. 研究方法

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 MetaSysrwns 製 Isis で観察をおこなった。臨床症状は診療記録からまとめた。得られた結果は、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 データなど種々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。

（倫理面の配慮）

解析は施設内倫理承認のもとで行われ、解析にあたっては本人（得られない場合には代諾者）より文書による同意書を得たのちに行った。

C. 研究結果

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、限界があった。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、慎重な解析が必要と思われた。

D. 考察

MECP2重複症候群は、X連鎖性の遺伝形式をとる。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。発症者の母親がMECP2重複を持つ場合、各妊娠時にそれを受け継ぐ確率は50%である。MECP2重複

を受け継いだ男性は発症する。母親がXq28領域を含む均衡型の染色体再構成を持っている場合、同胞に対する評価が必要になる。保因者診断でも、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

MECP重複症候群のマイクロアレイ染色体検査における注意点を検討した。まれではあるものの、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohashi I, Kuroda Y, Enomoto Y, Murakami H, Masuno M, Kurosawa K. 6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability. Clin Dysmorphol. 2021 Jul 1;30(3):139-141.
2. 黒澤健司 遺伝学的検査 小児保健ガイドブック 診断と治療社 秋山千枝子、五十嵐隆、岡明、平岩幹夫編集 p197-200. 2021.4.22.

2. 学会発表

1. 黒澤健司 榎本友美 鶴崎美徳 SETおよびSPTAN1を含む9q34.11欠失症候群は地歴障害と特徴的顔貌を示す 第61回日本先天異常学会学術集会 2021.8.7-8. 東京 ウェブ ポスター

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。

診断基準作成と疫学調査、遺伝子診断研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科 准教授

研究要旨

MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5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ることを目的とした。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。

A 研究目的

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・解析を行う。

B 研究方法

MECP2 重複症候群では、MLPA 法にて *MECP2* 遺伝子の数的異常のスクリーニングを行い、より詳細な重複範囲の決定のためにはアレイ 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 症候群については、サンガー法あるいは MLPA 法にて行った。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う。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、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 研究結果

令和 3 年度の遺伝子診断の実績は、以下の通りである。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。一方、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。

D 考察

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の策定を目指す必要がある。

E 結論

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。

F 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Wakabayashi T, Fukumura S, Takahashi S, Kurosawa K, Miyamoto S, Tsuchida K, Kato S, Tsugawa T, Sakai Y, Kawasaki Y. Stereotyped upper limb movement in *MECP2* duplication syndrome. *Neurology* 2021;97:92-94.

2. 学会発表

高橋悟、竹口諒、田中亮介、黒田真実、鈴木菜生、
発達性てんかん性脳症CDKL5欠損症における変異アレ
ル頻度と臨床像との関係、日本てんかん学会第28回北
海道地方会、2022年2月19日(札幌市、オンライン開催)。

G 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. なし

診断基準作成と疫学調査

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、2005年に報告された新しい疾患で、乳児期の筋緊張低下や便秘・嘔吐、重度の知的障害、反復性呼吸器感染、難治てんかん、進行性痙性麻痺を呈する。

今回、てんかん発症期の経過を追えた1例を経験した。乳幼児期にてんかん発作は出現せず、学童期に焦点発作で発症、その後、てんかん性スパズムや非けいれん性てんかん重積を呈し、退行を認めた。てんかん発作は難治に経過した。これらは、MECP2 重複症候群のてんかんの特徴と考えられた。

A. 研究目的

MECP2 重複症候群は、2005年に初めて報告された疾患で、Xq28に存在するMECP2遺伝子が重複することによって生じる疾患である。^{1,2}乳児期の筋緊張低下や便秘、重度の知的障害、反復性の呼吸器感染、難治性てんかん、進行性の痙性麻痺を呈する。

これまでに230名を超える患者が報告されており、てんかんの合併率は50%以上である。³今回、学童期にてんかんを発症し、その後、明らかに退行を来した症例を経験したので、文献的考察とともに報告する。

B. 研究方法

患者の特徴について後方視的に検討する。

（倫理面への配慮）

1例の症例検討であり、倫理委員会による審査は不要である。

C. 研究結果

【症例】9歳 男児

【家族歴】特記事項なし

【周生期歴】在胎38週、仮死なく出生

【発達歴】あやし笑い4-5か月、追視4-5か月、頸定6か月、寝返り8-9か月、座位1歳6か月、つかまり立ち2歳、喃語2歳、独歩未

【既往歴】6か月時胃食道逆流症

6歳 閉塞性睡眠時無呼吸 5歳11か月時PSGにてAHI8.5の重度閉塞性睡眠時無呼吸、6歳4か月時扁桃切除術施行

【現病歴】出生時より啼泣が弱く、母乳哺乳も弱かった。生後3-4か月時から頻回に嘔吐が出現した。頸定や追視も不十分で、周囲に対する関心も乏しかった。6か月時より精査を行い、頭部画像にて髄鞘化遅延と脳梁の菲薄化を指摘された、それ以外の異常は認めなかった。

10か月時にマイクロアレイ検査にて、Xq28 duplication (chrX:151,376,456-154,774,968)を認め、MECP2 重複症候群と診断された。その後、ゆっくりと本人なりに発達はしていた。

6歳6か月時、反応性が低下して頸を右に回旋させる数秒間の発作を発症。その後、日単位で反復するようになった。LEVを開始したが難治に経過。7歳6か月時にスパズムが出現した。その後は、VPA, TPM, GPT, LTG, NZP, RFN, LCMを使用して無効であった。また、非けいれん性てんかん重積状態を呈することも増えてきた。スパズムが出現してから、意欲が明らかに低下し、それまで好きなことや興味があることがあれば、楽しそうな顔をしてじっと見つめたり、手を伸ばしたりしていたが、スパズムが出現してからは、興味を持てる時間帯が減り、反応性が低下している時間帯では、興味を持った様子を見ることができなくなった。

D. 考察

今回の症例は、発症年齢は6歳と遅く、乳幼児期にはてんかん発作がなかったのにもかかわらず、発症後は極めて難治に経過した。また、発症後は、てんかん性スパズムや非けいれん性てんかん重積状態などの重篤なてんかん発作を呈し、臨床症状としてもてんかん発症とともに明らかな退行を認め、てんかん性脳症と

言える状態になった。しかも難治に経過している。MECP2重複症候群の報告された症例数が少ないため、これまでの報告は少数例を集積した報告となる。北部イタリアで診断された8例をまとめた報告では、6例がてんかんを発症し、発症年齢は9-24歳であった。脱力発作が多く、4例が難治に経過した。脳波では背景活動の異常と全般性遅棘徐波と非同期性の前頭側頭部の異常波を認めた。³フランスで、てんかんを有するMECP2重複症候群8例をまとめた報告では、てんかんの発症年齢は、中央値が6歳(2.5-17歳)、半数が遅発性スパズムで発症し、6例が難治であった。⁴アメリカで47例をまとめた報告では、てんかんを発症したのは、22例であり、18例が難治てんかんでてんかん性脳症と診断された。そのうち、Lennox-Gastaut症候群と診断されたのは12例であった。てんかん発症とともに神経学的退行を来した。⁵

(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(2):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(3):442-53.
3. 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(7):1146-55.
4. Caumes R, Boespflug-Tanguy O, Villeneuve N, et al. Late onset epileptic spasms is frequent in MECP2 gene duplication: electroclinical features and long-term follow-up of 8 epilepsy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(4):475-81.
5. 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(2):e108-e114.

E. 結論

ECP2重複症候群では、学童期に難治てんかんを発症することが多く、てんかん発症後に神経学的に退行することが判明した。これは過去の報告と同じである。

これまで有効な薬は見つかっておらず、今後の研究が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.
2. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 3(45):45, 2021.
3. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 58(8):505-13, 2021.
4. Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23(4):579-89, 2021.
5. Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T. Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. *Brain Dev* 43(9):952-7, 2021.
6. Nabatame S The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia

- rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
7. Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24(1):82-94, 2022.
8. Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K. Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series. *J Med Case Rep* 16(1):60, 2022.
9. 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* in press

第4回中性脂肪学会 : 21. 12. 04

G. 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

2. 学会発表

1. 青天目信. 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状 レット症候群の臨床的研究 ガイドブック作成から見えてきたこと. 第63回 日本小児神経学会学術集会 : 21. 5. 27-29, 脳と発達 2021; 53:S102
2. 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藪恵一. 先天性glycosylphosphatidylinositol (GPI) 欠損症に対するピリドキシン大量療法. 第63回 日本小児神経学会学術集会 : 21. 5. 27-29 脳と発達 2021;53:S297
3. 向井昌史, 青天目信, 小川勝洋, 谷河純平, 富永康仁, 下野久理子, 押野 悟, 貴島晴彦, 大藪恵一. 脱力発作に対して迷走神経刺激療法が著効したLennox-Gastaut症候群の1例. 第230回 大阪小児科学会. 21. 06. 26
4. 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野久理子, 青天目信, 大藪恵一. 新生児期からエベロリムスを導入した結節性硬化症のてんかん患者の一例. 第17回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21. 07. 18
5. 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤 忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴井良輔, 澤村 文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝, 山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目 淳. グルコーストランスポーター1欠損症の歩行異常 三次元歩行解析を用いた検討. 第54回 日本てんかん学会学術集会 : 21. 09. 23-25
6. Shin Nabatame. Glucose Transporter 1 Deficiency : Past Experience, Current Status, and Future Challenges. The 22nd Annual Meeting of The Infantile Seizure Society : 21. 10. 22-24
7. 青天目信. 難治てんかんに対するケトン食療法.