

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

レット症候群の臨床研究およびHNRNP関連神経発達症の診断基準作成と疫学調査

研究分担者 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

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、自然歴調査を行った。

RTT の睡眠障害の実態調査を行なった。その結果、睡眠障害は約 65%にみられた。概ね、1 日の睡眠時間は 8 時間以上保たれていたが、夜間の睡眠は短く、睡眠障害の内容は夜間覚醒、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。

HNRNP 関連神経発達症の疫学調査を開始した。日本小児科学会の協力のもと、全国約 2500 施設に一次調査を行った。

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、その結果から自然歴、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を行った。また、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。

また、HNRNP 関連神経発達症の疫学調査と診断基準の策定のための調査研究を行う。HNRNP 分子は、核あるいは細胞質に存在し、RNA のスプライシングや翻訳に関わる分子で、約 20 種類が知られている。このうち、7 遺伝子異常が神経発達症をきたすことが知られている。比較的新しい疾患概念であり、世界的に報告が極めて少ない。本研究では、疫学調査を行い、本邦の患者数を明らかにし、診断基準を作り、小児慢性特定疾病と指定難病の登録を目指す。

B. 研究方法

(1)RTT の臨床研究

- ①疫学調査とその解析：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、自然歴を調べた。
- ②RTT 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。

③睡眠実態調査：レット症候群支援機構が運営するスマートフォン・アプリを介して、アンケート調査を行い、回収結果の分析を行った。本調査は、国立精神・神経医療研究センターの倫理問題等検討委員会の承認のもと行った。

(2)HNRNP 関連神経発達症の疫学調査

班員による臨床経験と文献検索により、診断基準案を作成した。この診断基準案を患者家族会で検証し、アンケート調査用紙を作成した。これに基づいて、国立精神・神経医療研究センターの倫理問題等検討委員会の承認を得た。日本小児科学会の協力のもと小児科を標榜している医療機関を対象に一次調査を行った。

C. 結果

(1)RTT の臨床研究

- ①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 191 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。
- ②RTT の患者データベースの運用：本年度は 5 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。
- ③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。

(2)HNRNP 関連神経発達症の疫学調査

診断基準案をもとに、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認後、日本小児科学会から小児科標榜医療機関の提供を受け、一次調査として全国医療・療育機関を対象にアンケート調査を開始した。

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。

また、HNRNP 関連神経発達症の疫学調査を開始した。希少性の高い本疾患の報告は皆無であり、国際的にも初めての試みである。疫学的成果は診断基準作成だけでなく、診療上重要な情報となる。

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。さらに、HNRNP 関連神経発達症の疫学調査は、診断基準作成のみならず疾患認知度の向上、臨床へ還元重要である。

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/josnurd.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.

2. 学会発表

なし。

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

レット症候群の臨床調査研究

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学 客員教授

研究要旨

レット症候群の診療支援、新規治療法開発のため、日本での患者数、症状の特徴重症度分類などの確立をおこなった。長期的なデータベースの確立で、日本における自然歴の観察にも役立つ。国際的な診断基準、重症度分類などを用いて、今後の国際比較、共同研究の推進に役立つものと思われる。

A. 研究目的

レット症候群の診療、新規治療法開発研究支援のため、日本での患者数、症状の特徴、重症度分類などの確立を目指し、国際比格、協力に役立てる。

B. 研究方法

患者家族会と情報を共有し、既に作成したデータベースの更なる充実を図り、患者数を把握し、日本での特徴を明らかにする。重症度分類を検討し、自然歴等も明らかにし、将来の新規治療法開発を目指す。

（倫理面への配慮）

本症候群は、知的な発達障害を持つ子ども達・者であることを十分に理解して研究を行う。

C. 結果

レット症候群の典型例、非典型例の診断基準、重症度判定基準の確立できた。

D. 考察

レット症候群の遺伝子変異、臨床上の特徴(genotype-phenotype correlation)、重症度が判明すると、国際比較、国際共同研究等への発展に繋がる可能性が拡大する。

E. 結論

希少難治疾患（国の指定難病）に認可され、本症候群が社会的に認知される事で必要なサポートに繋がる可能性が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Matsuishi T, -- Matsumoto N. Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet*, 2023, <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01335-7>.

2. 松石豊次郎、河野 剛. 6. レット症候群. てんかん症候群 診断と治療の手引き. 第8章 遺伝子/染色体異常によるてんかん症候群. 頁251-255、日本てんかん学会（編集）メディカルビュー社、2023年、東京。

2. 学会発表

なし。

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

レット症候群の治療戦略の進展

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

レット症候群および MECP2 重複症候群は、それぞれ MECP2 遺伝子の機能喪失および過剰発現を原因とする。現在まで臨床的に導入された治療法はない。近年の遺伝子治療の発展によりこうした遺伝子治療の両疾患への応用が課題となっている。海外の治療戦略の現状を把握するために最近数年間の治療法に関する文献的検討を行った。MECP2 遺伝子の導入だけでなく厳密な量的制御を目的とした miRNA の応用が注目されていることが確認できた。今後、治療を視野に入れた両症候群の早期診断がますます重要となる。

A. 研究目的

MECP2 に関連した疾患は、機能喪失によるレット症候群および遺伝子重複（過剰発現）による MECP2 重複症候群が挙げられる。MECP2 重複症候群は、新生児期早期からみられる筋緊張低下、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、進行性の痙攣性麻痺、繰り返す呼吸器感染症、および痙攣発作を特徴と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、MECP2 遺伝子を含む Xq28 領域の 0.3Mb 以上の重複である場合が多くを占める。発生頻度は約 10 万出生に 1 例と推定されている。MECP2 重複症候群の浸透率は、男性では 100% である。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。

MECP2 は、メチル化 DNA に結合するクロマチン結合能をもつ核タンパク質である MeCP2 をコードしていて、遺伝子制御に重要な役割を果たしている。転写抑制因子としての役割のほかに、MeCP2 が RNA プロセッシングと転写にも関与している。MECP2 の欠失あるいは重複は、いずれも重度の知的障害を引き起こすことから、正常な脳の発達には正しい用量のタンパク質が不可欠であることがわかる。MeCP2 タンパク質の過剰発現は、モデルマウス (Collins et al 2004) およびヒト (Van Esch et al 2005, Ramocki & Zoghbi 2008) で示されているように、脳の発達と機能に有害な影響を与える。iPS 細胞を用いたヒト神経細胞 in vitro モデルでも重複し

たヒト iPS 細胞由来のニューロンが異常な形態と電気生理学的異常を示すことが報告されている

(Nageshappa et al 2016)。

遺伝子治療は、レット症候群および MECP2 重複症候群の治療方法として注目されている。既に脊髄性筋萎縮症 (SMA) を含む他の遺伝性疾患では治療として導入されていることから、レット症候群、MECP2 重複症候群への応用は容易に推測できる。この数年間のレット症候群および MECP2 重複症候群における遺伝子治療の傾向について文献的考察を加えた。

B. 研究方法

PubMed 検索により、「MECP2 duplication syndrome」、「Rett syndrome」、「MECP2 related disorders」、「gene therapy」、などをキーワードとして、2021 年以降の文献を検討した。必要に応じて、プレプリントジャーナルも検討対象論文に加えた。

C. 研究結果

既に 2015 年から 2017 年にかけて、モデルマウスを用いた解析では、AAV9 を介した MECP2 の産生により、生存期間が延長し、運動表現型が改善し、呼吸症状が回復することは確認されていた

(Tillotson et al., 2017)。また、MECP2 mRNA プロセッシングを変化させ、タンパク質レベルを低下させるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) の導入により、症状の改善が確認されていた (Sztainberg et al., 2015 ; Shao et al., 2021)。MECP2 自体が用量感受性であるので、その厳密な調節が課題となっていた。

Sinnett ら (2021) は、それまでに開発して一定の効果が得られていた AAV9/miniMECP2 について用量依存性の毒性を明らかにし、その毒性を克服するために、新たなウイルスゲノムの設計を試みた。それは、miniMECP2 導入遺伝子の過剰発現を最小化するために、MECP2 の過剰発現に反応する抑制エレメント (マイクロ RNA 標的: miR-responsive auto-regulatory element: miRARE) を組み込んだものであった。miRARE は内因性の RNA 干渉を誘導して外因性 MECP2 を抑制する。

Flynn ら (2023) は、こうした発現量の厳密な調節に対して、遺伝子導入ベクターに組み込まれた合成 miRNA ベースの incoherent feedforward loop (IFFL) 回路が MECP2 の過剰発現を抑えることを示し、治療への応用を提唱している。現在 preprint の状態なので、詳細は今後公表される可能性が高い。

D. 考察

レット症候群および MECP2 重複症候群の治療に関する最近数年間の海外の動向について文献的検討を行った。AAV9 を用いた MECP2 遺伝子の神経細胞への導入は、用量感受性である MECP2 をいかに至適発現量で維持するかが課題である。X 染色体の不活化は対応を複雑にしている。しかし、もともと生体内にある遺伝子発現制御はマイクロ RNA

(miRNA) を介した RNA 干渉などにより恒常性が保たれている。こうした生体内に潜在する制御機構を応用した遺伝子導入法の改善が現在課題となっている。重要なことは、この手法が、用量依存性遺伝子の変異によっておこる多くの遺伝性疾患に応用できることである。海外の動向を見極める必要がある。

E. 結論

レット症候群の治療として MECP2 遺伝子を導入する遺伝子治療が候補として挙げられて久しいが、用量感受性遺伝子であることから発現量の制御が課題となっている。文献的検索により海外ではこの量的制御を目的とした miRNA の応用が考案されつつある。海外の動向に注視しつつ治療を目指した早期診断が今後も重要性が増してくる。

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.
3. Ikeda A, Nagafuchi H, Enomoto Y, Kurosawa K, Tsuyusaki Y, Tsuji M, Goto T. The efficacy of a medium-chain triglyceride ketogenic diet for drug-resistant epilepsy with PIGA germline variant. Seizure. 2023;111:103-105.

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

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

レット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

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ることを目的とした。診断基準に合致していた症例では、4 例中 4 例で *MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。診断基準を満たしていない症例では、*MECP2* 遺伝子異常は検出されなかった。患者データベースへの登録に際しては、遺伝情報を付加した患者情報の集積が大切であり、より均一な患者集団の長期予後を理解することが可能になる。

A. 研究目的

レット症候群の診療支援に向けて、診断基準の検証、遺伝子診断体制の確立、疫学調査を行う。

定された。診断基準に合致していない症例での遺伝子検査依頼は減少傾向であり、診断基準が周知されてきたことによる影響と考えられた。

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* 遺伝子について、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にて検討する。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、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）。

C. 研究結果

令和 5 年度にレット症候群を疑われて遺伝子診断を依頼されたのは、5 件であった。レット症候群の診断基準に合致していたのは 4 例で、*MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。診断基準に合致していなかった 1 例では、病的バリエーションは同定されなかった。

D. 考察

レット症候群の診断基準に合致していた症例では、4 例中 4 例で *MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同

E. 結論

診断基準を満たさない症例での、病因遺伝子解析の依頼は減少傾向である。遺伝情報を付加した患者情報を登録・集積することにより、均一な患者集団の長期経過の追跡が可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1. 高橋 悟. 特別講演「遺伝性神経疾患の治療戦略」
日本小児科学会北海道地方会第 317 回例会（旭川市）令和 5 年 6 月 18 日

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

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

レット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

レット症候群は、女児のみに発症する重篤な神経発達疾患で、60-80%の患者でてんかんを生じ、うち20-40%は薬剤抵抗性てんかんとして難治に経過する。ケトン食療法は、従来、レット症候群に推奨されているが、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3つの症例報告で9名の患者の報告があった。発作が消失した1名、99%以上減少した1名を含め、50%以上発作が減少した症例が4名いた。また、特に合併症に対する言及はなかった。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、レット症候群は、便秘や吞気、側弯など、消化管機能異常につながる合併症も多いため、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

レット症候群は、1966年にオーストリアの小児神経科医、Andreas A Rettが報告した女児のみに発症する代表的な神経発達をきたす疾患で、1999年にMECP2の異常が原因であると判明した¹。てんかんはレット症候群の患者の60-80%で生じると言われ、てんかんを有する患者では20-40%の患者でてんかんが難治に経過すると言われている²。また、特定の抗てんかん発作薬が特に有用であるという報告はない。レット症候群では、画像上、焦点性の異常を示す報告はなく、てんかん外科手術の焦点切除術の対象とは考えられていない。こうした場合、ケトン食療法は治療の選択肢の一つとして考えられる。

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。

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³が、実際の症例経験は多くはない。レット症候群におけるケトン食療法の過去の報告についてまとめ、今後の可能性について検討した。

B. 研究方法

レット症候群の症例報告、総説論文をまとめて、レット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、Rett syndrome ketogenic dietを検索用語として検索をしたところ、15件がhitした。このうち、CDKL5異常によるてんかんに関する論文、ケトン食全般に関する総説を除くと、英語のものは、8件であった。

このうち、レット症候群の症例におけるケトン食療法の症例経験を記したものは3件と少なかった。

1. Haas RHらによる報告⁴

7名のレット症候群の患者に対するケトン食療法の症例報告である。1999年のMECP2遺伝子判明前の報告であり、症状による診断基準に従ったもののため、MECP2遺伝子異常によるもの以外が含まれる可能性がある。発作が消失した1例、50%以上減少した患者が3名おり、難治に経過していたことを考慮するとケトン食療法は、試すべき価値のある治療であると考えられた。また、特に合併症に関する記載はなく、安全に施行できたと考えられる。1例が6週間後に食事を拒否して中断した。

2. Liebhaverらによる報告⁵
12歳の患者1名での報告。8歳時に導入して発作が99%

以上減少して有効であった。

表

1) Haas RH, et al. Am J Med Genet, 1986, 2) Leibhaber GM, et al. J Child Neurol, 2003,
3) Giampietro PF, et al. Child Nerv Syst, 2006

文献		年齢	てんかん発症年齢	てんかん発作	ケトン食導入年齢	ケトン食有効性
1)	1	10歳	3歳	全般強直間代発作		発作75%減少
1)	2	5歳	3歳2か月	動作停止発作、欠神発作		臨床発作消失
1)	3	6歳	3歳半	欠神発作、運動症状のある発作		発作変化せず
1)	4	7歳	6歳	一点凝視と無呼吸の発作		発作50%減少
1)	5	7歳	1歳6か月	左下肢強直		顕著に改善
1)	6	5歳	1歳8か月	欠神発作、運動症状のある発作		欠神発作には有効
1)	7	5歳	3歳9か月	欠神発作		発作に対する効果の記載なし
2)		12歳	4歳	欠神発作	8歳	発作99%減少
3)		10歳	4歳半	右上肢を伸展する発作	10歳	発作は改善(程度記載なし)

3. Giampietro PFらによる報告⁶
10歳の患者1名での報告。10歳時に導入して、発作は改善したとのことだが、詳細な程度は不明であった。

D. 考察

レット症候群の病態として、神経細胞のシナプスの構造的・機能的異常があると指摘されている。特に、GABA作動性神経細胞に特異的にMECP2遺伝子をノックアウトしたマウスにおいて、顕著に表現型が発現し、他の神経伝達物質を用いる神経細胞でのMECP2遺伝子のノックアウトと比較しても明瞭なため、GABA作動性神経細胞におけるMECP2の機能障害が、病態形成に大きな役割を果たしていると考えられている⁶。レット症候群においてケトン食が有効な理由としては、ケトン食療法により、GABA合成が促進され、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の合成が抑制されることが提唱されている。また、他にケトン食療法がアデノシン受容体の活動性に影響を与えて、神経伝達物質の放出を抑制することが提唱されている。

レット症候群に対してケトン食療法を行うことは推奨されているが、使用経験については、2024年時点までで、わずかに9例であった。難治に経過することもあり、ケトン食療法が有効であるという情報は有用である。ただ、日本ではケトン食療法の導入は、患者・家族の忌避が強く、容易ではない。レット症候群では、便秘や吞気といった消化管運動の異常があり、側弯も効率に発症し、側弯が高度になれば、嚥下・呼吸・消化管運動も影響を受けて、誤嚥性肺炎のリスクも高く

なる。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、危険な合併症であると言われており、重症のリポイド肺炎では、肺切除を選択することもあり、死亡例もある危険な合併症である。レット症候群において、てんかんが難治に経過することはあり、ケトン食療法の導入は有力な選択肢の一つではあるが、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

レット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

1. 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
1. 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 2024;.
 2. 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

3. 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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

1. 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

2. 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
3. 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
4. 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. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 1999;23:185-188.
2. Krajnc N. Management of epilepsy in patients with Rett syndrome: perspectives and considerations. Ther Clin Risk Manag 2015;11:925-932.
3. 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.
4. Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merritt TA. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. Am J Med Genet Suppl 1986;1:225-246.
5. Liehhaber GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. J Child Neurol 2003;18:74-75.
6. Chao HT, Chen H, Samaco RC, et al. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. Nature 2010;468:263-269.