

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07893

研究課題名（和文）Rett症候群の病態解明とバイオマーカー確立の基礎的・臨床的研究

研究課題名（英文）Basic and clinical research to establish biological markers for Rett syndrome

研究代表者

松石 豊次郎（Matsuishi, Toyojiro）

久留米大学・付置研究所・客員教授

研究者番号：60157237

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：レット症候群（RTT）は未だ病態は不明で有効な治療法はない。モデル動物、ES細胞、iPS細胞、RTT患者のiPS細胞を確立し、病態解明、バイオマーカー確立、新規治療法開発研究を行った。グレリンを用い、RTTの難治のジストニアに対する有効性を報告した。ジストニアの評価方法、唾液を用いた神経伝達物質、修飾因子の測定法、ホルター心電図を用いた自律神経指標の有用性を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RTTは希少難病に指定されている疾患で、難治てんかん、自閉スペクトラム症、最重度知的障害をきたす発達障害である。発達期脳障害の病態の解明は、脳を守る、育む上でも重要である。患者会も日本で30年以上前から設立されて活発な活動を行っているが、症状の退行をきたすために養育者、家族の不安、悩みは大きい。病態を解明し、バイオマーカーを発見することで、早期診断・介入に繋がり、家族の不安が和らげられる。また、我々は、日本で発見されたGhrelinを用いてパイロット研究を行い、難治で患者QOLに関与するジストニアの改善を見つけて報告した。今後、多施設研究で新規治療法開発に繋がる。

研究成果の概要（英文）：The pathophysiology of Rett syndrome (RTT) is unknown yet. We used mouse model, ES cell, iPS cell for clarify the pathophysiology. In our pilot study, we firstly reported the ghrelin administration improved the clinical symptoms of dystonia. We performed the non-invasive evaluation of dystonia scale, physiological study and neurotransmitter, neuromodulator by using the saliva sample.

研究分野：小児神経学

キーワード：レット症候群 MECP2遺伝子 全エクソーム解析 バイオマーカー ジストニア 自律神経症状 モデル動物 ghrelin

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

レット症候群 (RTT) は国の難病に認定され (指定難病告知番号 156) おもに女児に発症し、最重度の知的障害、四肢の運動障害、手の特異的な手の常同運動、難治のてんかん、睡眠障害をきたす。頑固な便秘、小さい、冷たい手足などの自律神経症状、ジストニアなどの錐体外路症状があり、生命予後は定型発達児に比べて悪い。原因として、誤嚥性肺炎、原因不明の突然死など多彩な症状を示すが、病態は不明で未だ明らかに有効な治療法は乏しい。メチル化 CpG 結合蛋白 2 (methyl-CpG-binding protein 2:MeCP2) が主な原因遺伝子であり、その他、CDKL5, FOXG1, STXBP-1 遺伝子変異による非典型例 RTT、その他の遺伝子変異が報告されている。ほとんどの患者が乳幼児早期から、冷たく小さい手足、頑固な便秘などの自律神経症状を有し、療育上の大きな問題である。自律神経機能を他覚的に評価するバイオマーカー確立は、RTT 患者の新規治療法開発・患者の QOL を考える上で重要であるが、いまだ確立されていない。

2. 研究の目的

自律神経機能を非侵襲的、かつ他覚的に評価するため、生理学的な検査法で一般に使用可能なホルター心電計を用いて、心電図 R - R 間隔変動、LF; 低周波成分、0.04 ~ 0.15Hz (交感神経 + 副交感神経指標)、HF; 高周波成分、0.15Hz 以上 (副交感神経の指標)、および LF/HF の小児の基準値を確立し、家で測定可能な睡眠ポリソムノグラフィを同時測定し有用性を確立する。また、バイオマーカーとして、唾液を用いて、交感神経系の指標として、クロモグレニン A, コーチゾール、ノルアドレナリンの代謝産物の MHPG、および睡眠指標であるメラトニン測定法を確立し、唾液のサンプリングのタイミングなどを明らかにする。

3. 研究の方法

睡眠の簡易ポリソムノグラフィ、活動量計、睡眠日誌、およびホルター心電計の同時測定を実施し、実行可能性を検証する。また、臨床的な薬効評価として RTT で行われている Rett Syndrome Behavior Questionnaire (RSBQ)、臨床的重症度評価法 (Clinical Global Impression ; CGI)、ジストニアの国際的な評価方法である Burke-Fahn-Marsden ジストニア評価スケール (BFMDRS)、Global dystonia rating scale (DGS) の本邦での validation の feasibility (実行可能性) を検討する。

4. 研究成果

当大学でフォローアップ中の RTT 患者、1 名、コントロール 2 名でパイロット研究を施行し、睡眠の簡易ポリソムノグラフィ、活動量計、睡眠日誌、およびホルター心電計を安全に計測できることを確認した。また、RTT 患者では、家族、養育者が気づいていない頻回の中途覚醒があることが新たにわかった。RSBQ、CGI、ジストニアの国際的な評価方法である BFMDRS、CGI は約 30 分の外来診療中に測定が可能であり、本邦での validation、feasibility 研究の基礎が確立

できた。唾液を用いたコーチゾール、メラトニン測定法は確立し、新生児、発達障害児で有用性を報告している。

5 . 業績 (COVID-19 の影響で、研究期間を延長したので 2020 年 ~ 2023 年の間になりません)

2020 年

- 1 . Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka Tetsu T T, Nabatame Shin N S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu SI, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome. Brain Dev 2020 Nov;42(10):705-712.doi: 10.1016/j.braindev.2020.06. 012. (査読有)
- 2 . Kunii M, Doi H, Hashiguchi S, Matsuishi T, Sakai Y, Iai M, Okubo M, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Takeuchi H, Ishikawa T, Mayake N, Saitsu H, Matsumoto N, Tanaka F. J Neurol Sci 2020;416:2020; 117047.https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.11704. (査読有)
- 3 . 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 (査読有)
- 4 . Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T. Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant with West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. Front Neurol 2021| <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679164> (査読有)

2021 年

論文発表

2021 年

- 1 . Inoue Y , Hamano S , 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, (Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group). Epileptic Disord, 2021;24:82-94. (査読有)
- 2 . Yoshitomi S, Hamano S, 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, (Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group*JRESG). Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. Epileptic Disord, 2021;23:579-588. (査読有)
- 3 . Kawano G, Yae Y, Sakata K, Yokochi T, Imagi T , Ohbu K , Matsuishi T.

Truncal instability and titubation in patients with acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Front. Neurol.* 12:740655. doi: 10.3389/fneur.2021.740655. (査読有)

- 4 . Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T. Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant with West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. *Front Neurol* 2021| <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679164> (査読有)
- 5 . 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> (査読有)

学会発表

1 . 弓削康太郎、高橋知之、松石豊次郎、山下裕史朗 . MeCP2欠損マウスによるレット症候群の睡眠障害に関する研究。第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、2022年

1. Ishii R, Obara H, Nagamitsu S, ---Matsuishi T, Yamashita Y. Japanese version of the children's sleep habits questionnaire (CSHQ-J): A validation study and influencing factors. *Brain Dev* 2022;44:595-604. (査読有)
2. 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 *STXBP1*. *Clin Case Rep.* 2022;10:e05811. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5811> (査読有)
3. Matsuoka M, Matsuishi T, Nagamitsu S, --- Uchimura N. Sleep disturbance has the largest impact on children's behavior and emotions. *Front Pediatr.* 2022 November. DOI*10.3389/fped.2022.1034057. (査読有)

2023年

1. Kawano G, Tokutomi K, Kikuchi Y, Yokochi T, Sakata K, Sakaguchi H, Yokochi K, Akita Y, Matsuishi T. Arterial spin labeling image findings in the acute phase in paediatric patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. 2022, *Front Neurosci*, DOI 10.3389/fnins.2023.1252410.
2. 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>. (査読有)

著書

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。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 松石豊次郎、河野 剛	4. 巻 第8章
2. 論文標題 6. レット症候群 . 第8章 遺伝子/染色体異常によるてんかん症候群	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 てんかん症候群 診断と治療の手引き .	6. 最初と最後の頁 251 - 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawano G, Tokutomi K, Kikuchi Y, Yokochi T, Sakata K, Sakaguchi H, Yokochi K, Akita Y, Matsuishi T	4. 巻 10
2. 論文標題 Arterial spin labeling image findings in the acute phase in paediatric patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Neurosci	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2023.1252410	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, ---Matsuishi T, --Matsumoto N	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ishii R, Obara H, Nagamitsu S, ---Matsuishi T, Yamashita Y	4. 巻 44
2. 論文標題 Japanese version of the children's sleep habits questionnaire (CSHQ-J): A validation study and influencing factors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 595-604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida S, Amamoto M, Takahashi T, Tomita I, Yuge K, Hara M, Iwama K, Matsumoto N, Matsuishi T	4. 巻 10
2. 論文標題 Perampanel markedly improved clinical seizures in a patient with a Rett-like phenotype and 960-kb deletion on chromosome 9q34.11 including the STXBP1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.5811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka M, Matsuishi T, Nagamitsu S,--- Uchimura N	4. 巻 10
2. 論文標題 Sleep disturbance has the largest impact on children's behavior and emotions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Pediatr	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2022.1034057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Y, Hamano S, Hayashi M, --Matsuishi T---, Kuki I	4. 巻 24
2. 論文標題 Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based epilepsy syndrome Registry in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epileptic Disord	6. 最初と最後の頁 82-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M.	4. 巻 422
2. 論文標題 Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2021.117321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshitomi S, Hamano S, Hayashi M, ----Matsuishi T, --Ioue Y	4. 巻 23
2. 論文標題 Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epileptic Disor	6. 最初と最後の頁 579-588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T	4. 巻 12
2. 論文標題 Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant with West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.679164. eCollection 2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawano G, Yae Y, Sakata K, Yokochi T, Imagi T, Ohbu K, Matsuishi T	4. 巻 12
2. 論文標題 Truncal instability and titubation in patients with acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Neurol	6. 最初と最後の頁 740655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.740655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka Tetsu T,-- Matsuishi T, Itoh M	4. 巻 42
2. 論文標題 Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 705-712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.06.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kunii M, Doi H, Hashiguchi S, Matsuishi T, ---Tanaka F	4. 巻 416
2. 論文標題 De novo CACNA1G variants in developmental delay and early-onset epileptic encephalopathies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.11704.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第49回日本脳科学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓削康太郎、高橋知之、松石豊次郎、山下裕史朗
2. 発表標題 MeCP2欠損マウスによるレット症候群の睡眠障害に関する研究
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 グレリンを有効成分として含有するレット症候群(RTT)の予防・治療剤	発明者 松石豊次郎、弓削康太郎、児島将康、原宗嗣、山下裕史朗	権利者 久留米大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-545099	出願年 2018年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 Prophylactic and therapeutic agent for Rett syndrome (RTT) comprising ghrelin as active ingredient	発明者 Toyojiro Matsuishi et al	権利者 久留米大学
産業財産権の種類、番号 特許、US15/768101 (米国指定国移行)	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	児島 将康 (Kojima Masayasu) (20202062)	久留米大学・付置研究所・教授 (37104)	
研究分担者	高橋 知之 (Takahashi Tomoyuki) (20332687)	久留米大学・医学部・准教授 (37104)	
研究分担者	御船 弘治 (Mifune Kouji) (70174117)	久留米大学・医学部・客員准教授 (37104)	
研究分担者	山下 裕史朗 (Yamashita Yushiro) (90211630)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------