

【緒言】

レット症候群(RTT)は、主に X 染色体上の *MECP2* 遺伝子変異によって引き起こされる進行性の神経発達障害である。生後 6~18 カ月までは正常に発達するが、その後、発達の退行が見られ、言語障害、手の巧緻機能障害、運動機能障害、てんかん発作など、様々な神経学的症状が出現する。中でも、RTT の特徴的な症状の一つとして、頭部の成長減速、いわゆる後天性小頭症が挙げられる。

これまでの報告では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、尾状核、中脳、被殻、小脳などにおいて体積の低下が示唆されているが、その分布には報告間でばらつきがある。また、脳体積の低下と年齢の関連については、未だ十分に解明されていない。さらに、臨床的重症度と脳体積の関係については、前頭皮質、小脳、被殻の体積減少と相関があることが示唆されているものの、RTT の病態は複雑であり、局所的な脳体積とさまざまな臨床状態との関係は依然として明確ではない。本研究では、頭部 MRI の 3DT1 強調画像を解析し、RTT 患者における脳構造の異常を明らかにするとともに、脳体積と臨床症状との相関関係を検討した。

【方法】

対象患者は 2020 年 11 月から 2022 年 4 月の間に当院で頭部 MRI 検査を受けた RTT の女児 20 例とした。RTT の診断は特徴的な臨床症状と、遺伝子検査による *MeCP2* 遺伝子変異の確認に基づいて行った。MRI 中の呼吸不全を防ぐため、気管切開や人工呼吸を使用している患者、または酸素投与を受けている患者は除外した。臨床症状の評価には、重症度のスコアである Clinical Severity Score (CSS)、および合併症であるてんかんのコントロール状態や罹患期間を用いた。対照群は、健常コホート研究に参加した女児 20 例に加え、中枢神経系の異常が疑われて頭部 MRI 検査を受けたものの、異常が否定された女児 5 例を含めた計 25 例とした。

画像は磁場強度 3T の MRI 装置で撮像した T1 強調画像 (MPRAGE 法) を用いた。画像解析には FreeSurfer 7 を使用し、大脳皮質、白質、小脳、その他の脳領域の体積を算出した。解析では、脳領域の体積の絶対値に加え、各領域の補正体積(頭蓋内体積で割った値)を算出した。また大脳皮質の領域については、Desikan-Killiany アトラスに基づいて定義し、各領域の大脳皮質全体の体積に対する比率も算出した。さらに、領域の非対称性を評価するため、以下の式に基づいて Laterality Index (LI) を算出した: $LI = ((V_L - V_R) / ((V_L + V_R) / 2)) \times 100$ (V_L は左側の構造の体積、 V_R は右側の構造の体積を示す)。

統計解析には主に IBM SPSS Statistics software を使用し、年齢を共変量とした共分散分析、偏相関分析、およびピアソンの相関検定を実施した。また、多重比較補正には false discovery rate を用いた。

【結果】

MRI 撮影時の平均年齢は、RTT 患者が 8.4 歳(標準偏差(SD) : ± 3.99 歳、範囲 : 3~

18歳)、対照群が8.96歳(SD:±3.80歳、範囲:3~18歳)であり、両群の間に年齢の有意差は認められなかった($p = 0.643$)。RTT患者のうち、10名は薬剤抵抗性てんかん、7名は薬剤応答性てんかんであり、3名にはてんかんを認めなかった。

RTT群では、全ての脳領域の体積が対照群と比較して有意に低下しており(Figure1)、これらの体積変化は年齢に関わらず認められた。さらにも頭蓋内体積で補正を行った結果、特に大脳皮質において有意な体積低下が見られた。

皮質構造の解析では、左中心前回、右外後頭回、左楔前部、左下頭頂小葉、右眼窩前頭皮質などにおいて特に有意な体積低下が認められた(Figure2)。各領域の大脳皮質全体に対する体積比を求めたところ、右吻側中前頭回、左下頭頂小葉、左中心前回、左縁上回で有意に低い比率が認められた。これらの領域は、体積解析において特に有意な体積低下が見られた領域に含まれていた。

対になった構造の左右差(LI)については、RTT患者と対照群の間に有意差は見られなかった。しかし、中心前回、前頭極、吻側前帯状回、下頭頂小葉、縁上回、下側頭回において10%以上の左右差が認められた。

臨床症状との関連について、CSSと右側頭葉、左大脳白質、左小脳白質、左被殻、左海馬、右扁桃体の間に有意な負の相関が認められた(Figure3)。CSSのうち、運動機能に関しては多くの領域で有意な負の相関が認められたが、コミュニケーション機能との相関を示す領域はなかった。またてんかんのコントロール状態や罹患期間と脳体積の間には有意な相関は見られなかった。

【考察】

本研究では、RTT患者においてすべての脳領域で有意な体積低下が確認された。この体積低下は、全ての年代において一貫して観察され、特に大脳皮質の体積低下が顕著であった。さらに、大脳皮質の体積低下は均一ではなく、非対称性を示した。また、複数の脳領域において体積と臨床的重症度(特に粗大運動機能の障害)との間に負の相関が認められた。本研究は、従来の報告を補完しつつ、体積低下が著しい領域と、脳体積と臨床重症度との関連に関する新たな知見を提供した。

脳体積の解析では、大脳皮質の体積低下が白質など他の構造と比較して顕著であり、若年期から認められた。本研究の結果は、*MeCP2* 遺伝子の異常が胎児期から幼少期にかけてのシナプス発達に影響を及ぼし、その結果として大脳皮質の体積低下を引き起こす可能性を示唆している。また、大脳皮質の体積低下は均一ではなく、特に左中心前回、右外後頭回、左楔前部、左下頭頂小葉、右眼窩前頭皮質において顕著だった。これらの領域は、運動制御、視覚認識、空間認知、意思決定などの機能に関与しており、RTTの臨床症状との関連が考えられる。

RTTマウスモデルの研究では、前頭極や前帯状皮質を含む脳領域で体積低下の非対称性が認められている。本研究では、中心前回、前頭極など複数の領域において、健常群と比較して10%以上の左右差が確認された。この不均一で非対称な体積低下の原因として、X染色体不活性化(XCI)が関与している可能性があるが、その詳細なメカ

ニズムは未解明であり、さらなる研究が求められる。

本研究では、右側頭葉、左大脳白質、左小脳白質、左被殻、左海馬、右扁桃体などの領域において、体積と CSS の間に有意な相関関係が認められた。これらの結果は、過去の研究で報告された体積と臨床的重症度の相関関係とは一部異なっており、対象患者の神経学的機能や年齢、重症度の評価方法による影響の可能性が考えられる。

【結語】

本研究では、RTT 群において、幼少期から青年期までのあらゆる年齢で、全ての脳領域、特に大脳皮質において有意な体積の低下が認められた。大脳皮質の体積低下は不均一であり、非対称性を示した。また複数の脳領域において、体積と臨床的重症度との間に有意な負の相関がみられた。脳の各領域の体積を評価することで、RTT の病態生理の理解が深まり、新たな治療法のバイオマーカーとしての活用が期待される。

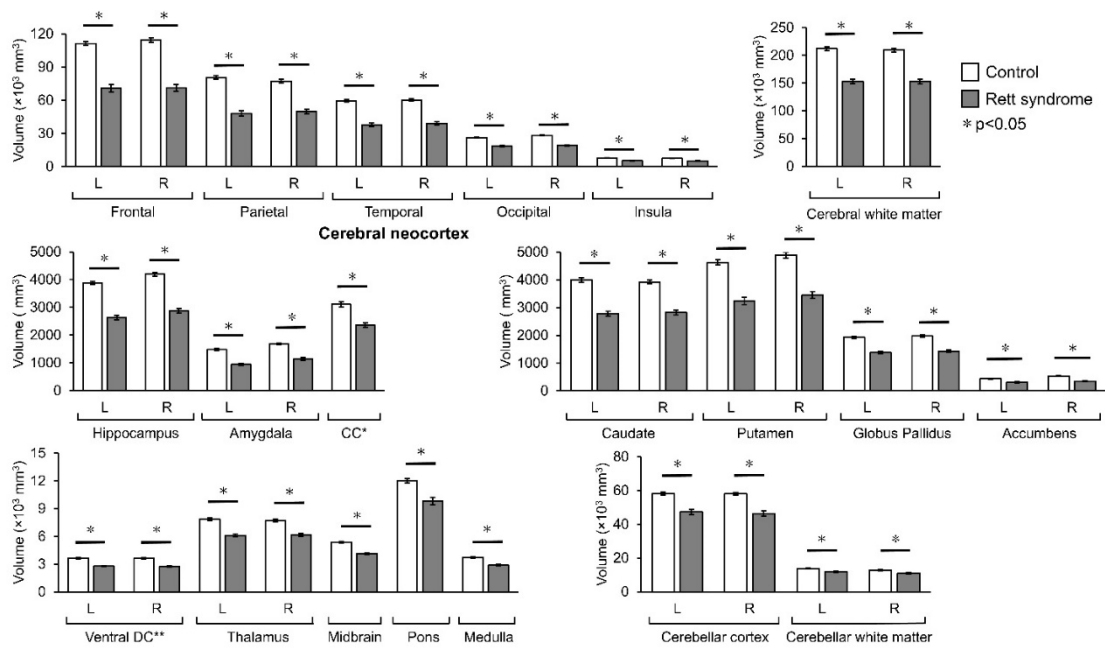


Figure 1. Comparison of brain volumes between patients with Rett syndrome and controls

We evaluated the results using an analysis of covariance after adjusting for age. Significantly smaller volumes were observed in all brain regions of patients with Rett syndrome compared to the controls ($p < 0.05$, false discovery rate-corrected).

*CC: corpus callosum, **DC: diencephalon

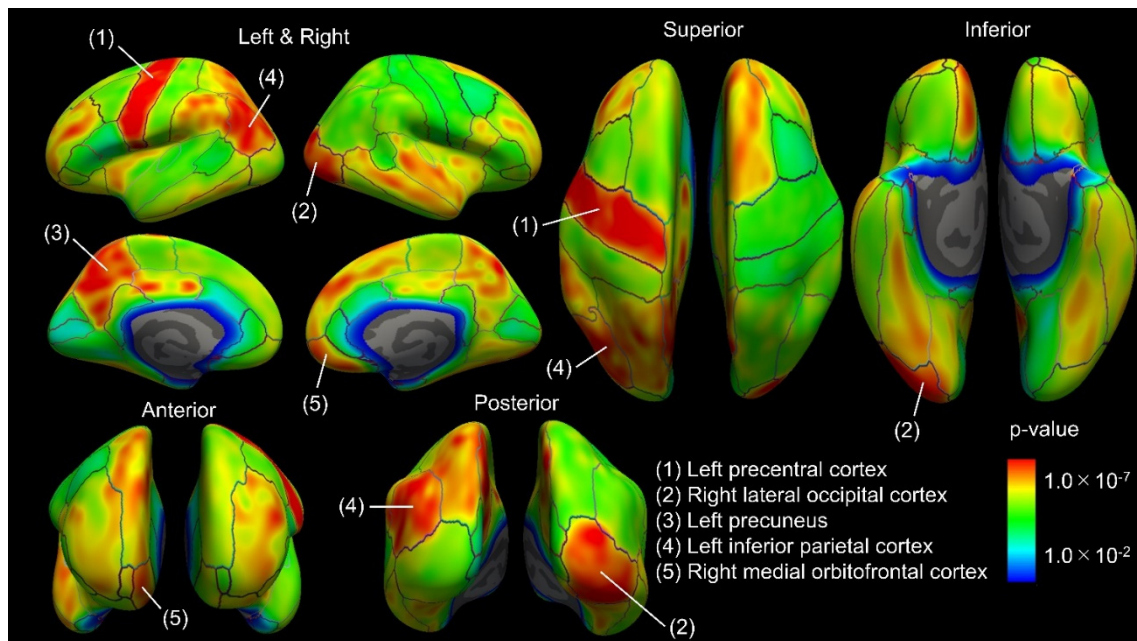


Figure 2. Distribution of significantly small cortical volumes in patients with Rett syndrome

We evaluated the results using an analysis of covariance after adjusting for age. Differences in the mean volumes of the cerebral neocortex between patients with Rett syndrome and controls were mapped to the brain surface. Prominent differences were observed in the left precentral, right lateral occipital, left precuneus, left inferior parietal, and right medial orbitofrontal cortices ($p < 0.05$, false discovery rate-corrected).

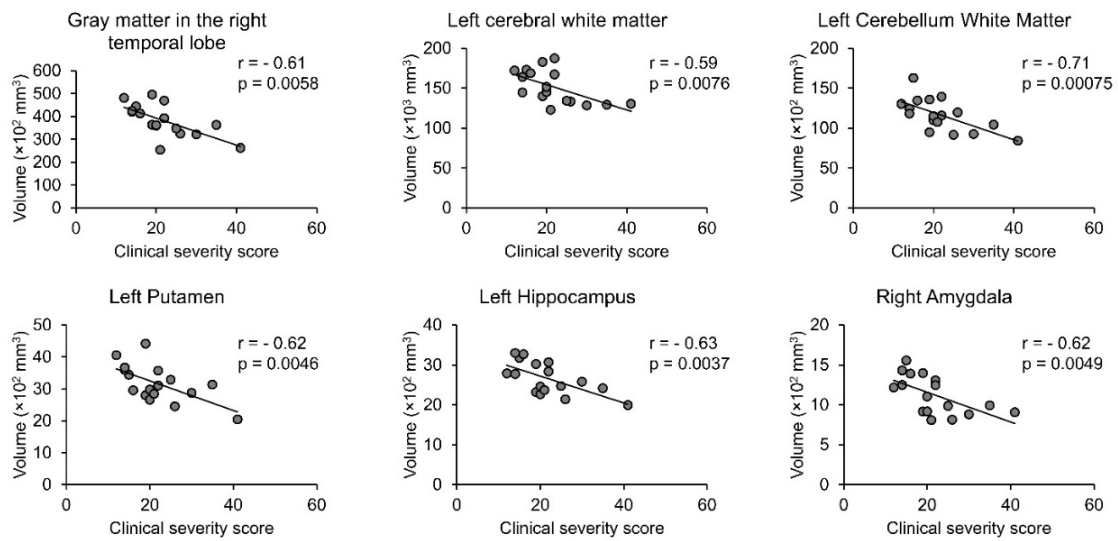


Figure 3. Relationship between Clinical Severity Scores and brain volumes in patients with Rett syndrome

We performed a partial correlation analysis after adjusting for age. Significant correlations between volume and Clinical Severity Score were observed in various regions, including the temporal neocortices, cerebral white matter, cerebellar white matter, putamen, hippocampus, and amygdala ($p < 0.05$, false discovery rate-corrected).