

200936077A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

日本人脆弱X症候群の実態調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 難波 栄二

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

| | | |
|------------------|-------|----|
| 日本人脆弱X症候群の実態調査研究 | ----- | 1 |
| 難波 栄二 | | |
| (資料1) 班員名簿 | ----- | 5 |
| (資料2) 研究の流れ図 | ----- | 6 |
| (資料3) アンケート書式 | ----- | 7 |
| (資料4) パンフレット | ----- | 9 |
| (資料5) 新聞報道 | ----- | 17 |
| (資料6) ホームページ | ----- | 19 |
| (資料7) 倫理への対応 | ----- | 19 |

II. 分担研究報告

| | | |
|---|-------|----|
| 1. 脆弱X症候群の治療に関する研究 | ----- | 20 |
| 有波 忠雄 | | |
| 2. 「日本人脆弱X症候群の実態調査研究——日本小児神経学会での調査、 診療フィールドでの検討——」 | ----- | 23 |
| 杉江 秀夫 | | |
| 3. 精神遅滞バイオリソースでの検討、遺伝ガイドライン | ----- | 26 |
| 後藤 雄一 | | |
| 4. 大学病院小児精神科外来における脆弱X症候群の診断頻度の調査 | ----- | 28 |
| 佐々木 司 | | |
| 5. 精神遅滞と自閉症を示す患者と脆弱X症候群に関する調査研究 | ----- | 31 |
| 大野 耕策 | | |

| | | |
|---------------------|-------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 34 |
|---------------------|-------|----|

| | | |
|-----------------|-------|----|
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ----- | 38 |
|-----------------|-------|----|

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

日本人脆弱X症候群の実態調査研究

研究代表者 難波 栄二 生命機能研究支援センター・教授

研究要旨

脆弱X症候群は知的障害の原因としては重要であり、近年治療法の開発が進んでおり、近い将来実用化される可能性が高まっている。日本人での本症の実態調査を進め、治療研究を推進する体制を構築することが緊要の課題となっている。

そのために、本班を組織し研究を開始した。今回の研究で日本人男性では1万人に1人程度の頻度で本症の患者さんがいると推定された。しかし、小児神経学会を中心に第一次調査を進めたが、本症の患者をわずか19名しか把握することができなかった。この原因としては、本症の診断が不十分でさらに遺伝子診断を充実させてゆくことが必要である。また、本症の保因者で発症するFragile X-associated Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS)の日本で初めての患者を発見することができた。さらに、パンフレットを作成しシンポジウムを行い、患者さんやその家族の検体を収集できる体制を整えた。今後、さらに研究を進め、治療研究が可能な体制の構築を目指す。

A. 研究目的

脆弱X症候群は、精神遅滞や自閉症などの症状をもち、欧米では4,000から6,000人に1人の頻度と報告されている。原因遺伝子FMR1およびFMR2が解明され、欧米では遺伝子診断システムが確立し大規模な保因者スクリーニングが行われている。最近、モデルマウスに対し代謝型グルタミン酸受容体拮抗剤が有効との報告がなされ、治療への期待が高まってお

り (Bassell GJ et al. Nat Med 2008)、学会レベルではヒト患者への初期段階の治験も報告された。日本では、分担の有波 (Hum Genet 1993, Hum Genet 1997) ならびに代表の難波 (Brain Dev 1995) により遺伝子研究が開始され、PCR法による簡便な遺伝子診断システムを構築した。以降、1600検体以上を解析し9家系20人程度の患者を診断し、厚生労働科学研究などに貢献し、日本人の頻度がやや低い

ことも明らかにしてきた。しかし、堀口らの全国調査からは遺伝子検査は十分でなく、本疾患への関心を高め診断検査ガイドラインを策定することの重要性が報告されている（堀口他、脳と発達2003、脳と発達2005）。本症では特徴的な臨床症状や家族歴がない場合も多く、より広く精神遅滞や自閉症での検査を行い、その実態を明らかにする必要がある。

そこで、本研究班を組織した（資料1 班員名簿）。本研究班では、より効率的な遺伝子診断システムを構築し、学会や施設を中心に全国レベルの調査を行い、遺伝子診断を積極的に推進するし、脆弱X症候群家系の集積を目指す。そして、その臨床症状、家系、対症療法、療育などの情報を分析し日本人での特徴を明らかにする。さらに、遺伝子診断を含めた診断ガイドラインを策定し、全国に普及させ患者頻度を明らかにし、遺伝カウンセリング体制に貢献する。最終的には、患者情報データベースを作成し、情報提供や新たな治療への体制を整える。研究の流れ図を示す（資料2 研究の流れ図）。

また、日本人では未だ報告のない男性保因者の一部で発症するFragile X-associated Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS)に関する情報を得る。

米国などでは診断ガイドラインすでに策定されているが、日本では臨床的な班研究体制すらない。全国的な研究体制を構築し、新たな治療法などに対応できる体制を整えることが最終的な目的となる。

B. 研究方法

正常日本人および精神遅滞患者でのFMR1遺

伝子のCGG繰り返し配列の検討：正常日本人946人（576人の男性、370人の女性）のDNAを用いたPCR法は我々が開発した方法を用いた。CGG繰り返しの正確なサイズはPCR産物を蛍光ラベルシークエンサー（AFLredおよびABI3130x1）で解析した。また、延長したCGG繰り返しを解析するためにはPCR産物をナイロンメンブランに転写し、ビオチンラベルした（CGG）_nのオリゴヌクレオチドでハイブリダイゼーションを行った。精神遅滞の検体は、国立精神・神経センターで収集されている精神・神経疾患バイオリソース197家系のDNAを用いた。

FXTASの検討：パーキンソン病の症状を呈する患者さんで、脳MRI画像などから本症を疑う患者さんのDNAを解析した。

アンケート調査：小児神経学会の評議員224名を対象にアンケート調査を行った（資料3 アンケート書式）。アンケートの内容は以下である。

疾患の広報のため独自の医療関係者向けパンフレット（資料4 パンフレット）を作成し、小児神経学会評議員や児童精神薬物治療研究会などへの配布を行った。また、医療関係者向けの講演会（平成21年11月14日：学術情報センター）も開催した（資料5 新聞報道）。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に対応できる体制を整え、ホームページを作成し積極的に診断できる体制を整えた（資料6 ホームページ）。

（倫理面への配慮）

本研究は、鳥取大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫

理審査委員会の承認ならびに関係機関の倫理審査委員会の承認を得ておこなった。さらに、検体を依頼した場合に迅速に倫理的な対応ができるように、ホームページを充実させた(資料7 倫理への対応)。

C. 研究結果

脆弱 X 症候群は、民族ごとに頻度が異なっている。本疾患は、FMR1 遺伝子の CGG 繰り返し配列が 200 以上で発症し、前変異(55 から 200 繰り返し)を持つ保因者から患者が生まれる。さらに保因者は正常より少し長い中間長(40-54 繰り返し)を持つヒトから代を経て誕生する。そのため、保因者や中間長をもつヒトの頻度が疾患頻度を忠実に反映する。今回、正常日本人 946 人(576 人の男性、370 人の女性) 1,115 アレルを解析した。中間長を持つヒトは男性 103 人に 1 人、女性の 324 人に 1 人で、保因者はいなかった。この頻度は、諸外国よりやや低い可能性があり、日本人では男性 10,000 人に 1 人以上の頻度と推定された。結果、日本全国に 5,000 人以上の患者が存在することになる。

国立精神・神経センターで収集されている精神・神経疾患バイオリソース 197 家系(371 名：男性 219 名、女性 152 名)には脆弱 X 症候群 3 家系が存在した。さらに 100 例の解析を進めている。本疾患の保因者ではパーキンソン病様症状を呈することがあり、脆弱 X 関連振戦／運動失調症候群(FXTAS)として知られている。本年度、日本で初めての FXTAS 患者を発見した。

実態調査のため、本疾患を専門とする小

児神経学会の評議員 224 名を対象にアンケート調査を行った。91 名(40.6%)からの回答を得たが、把握できた患者数はわずか 19 名であった。これは、1) 本疾患は特徴が少なく検査が不十分、2) 家系に患者が 1 人など X 連鎖性遺伝と考えにくい、3) 従来の染色体検査では十分に診断できない、などの原因が考えられた。このため、精神遅滞患者を対象に積極的に遺伝子検査を行ってゆくことが重要で、そのための診断指針と確定診断法等は以下にである。

D. 考察

脆弱 X 症候群は、遺伝性の精神遅滞の最も代表的疾患であり、世界的に多くの研究が報告されてきている。最近、モデルマウスに対し代謝型グルタミン酸受容体拮抗剤の有効性が示され、この治療法の臨床応用が検討される段階となり精神遅滞の先進的な治療法として脚光をあびている。

本疾患は、アメリカやヨーロッパなどにおいては遺伝子検査が普及し、患者の登録システムが整備されている。アメリカでは 4,000 人を超える患者が登録され、新生児スクリーニング検査の対象候補疾患としての検討が始まっている。さらに、本疾患は自閉症の重要なモデルにもなっており、本疾患の分子病態の解明や治療法の開発は自閉症の治療にもつながる重要な課題である。さらに、パーキンソン病様症状を示す FXTAS や早期卵巣不全などが家系に存在し、これらの疾患の鑑別診断としても重要である。

しかし、我々の実態調査にもあるように

日本では患者の多くが診断されておらず、その実態の把握が極めて不十分である。世界的に治療法の開発が進められている状況において、日本で遺伝子診断を普及させ多くの患者の診断を行い、患者の実態を把握することは緊要の課題である。さらに、患者登録システムを整備し、治療研究へ対応することにより、精神遅滞患者の先駆的な治療となり、社会に大きな朗報となる。また、本研究は脆弱 X 症候群のみならず自閉症、パーキンソン病、早期卵巣不全などにとっても極めて重要な課題であり、これらの疾患の研究にも貢献する。

さらに、本疾患の遺伝子検査を先進医療に登録し、将来は保険医療の中の重要な精神遅滞の検査として位置づけることにより、精神遅滞や自閉症の医療体制に大きな波及効果がある。

E. 結論

- 1) 日本人の脆弱X症候群の頻度は、男性1万人に1人程度と推測される。
- 2) 日本での患者の把握は不十分で、遺伝子検査を充実させる必要がある。
- 3) 日本人ではじめてのFXTAS患者を発見した。
- 4) さらに研究を推進し、治療研究の体制を早急に作る必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Otsuka S, Sakamoto Y, Siomi H, Itakura M, Yamamoto K, Matumoto H, Sasaki T, Kato N, Nanba E. Fragile X carrier screening and FMR1 allele distribution in the Japanese population. *Brain Dev.* 2010;32:110-14.

Ishii K, Hosaa A, Adachi K, Nanba E, Tamaoka A. A Japanese case of Fragile-X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Internal Med* (in press)

2. 学会発表

Nanba E, Adachi K, Nakayama Y, Kohno Y, Yano M, Sato C, Arinami T, Sugie H, Goto Y, Sasaki T, Ohno K. Fragile X carrier screening and FMR1 allele distribution in the Japanese population. 14th International Workshop on Fragile X and X-linked Mental Retardation. September 15-19, 2009 Bahia, Brazil.

石井一弘、保阪愛、渡邊雅彦、玉岡晃、足立香織、難波栄二. 脆弱X関連振戦/運動失調症候群の一例. 日本人類遺伝学会 第54回大会—パーソナルゲノムが拓く医学と医療— 2009年9月23日～26日. 東京

足立香織、中山祐二、鈴木秀直、矢野光江、佐藤親子、河野義恭、塩見春彦、板倉光男、有波忠雄、杉江秀夫、後藤雄一、佐々木司、大野耕策、難波栄二. 日本人脆弱X症候群の遺伝子診断と正常人でのCGG繰り返し数. 日本人類遺伝学会 第54回大会—パーソナルゲノムが拓く医学と医療— 2009年9月23日～26日. 東京

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

3. その他

1. 特許取得

なし

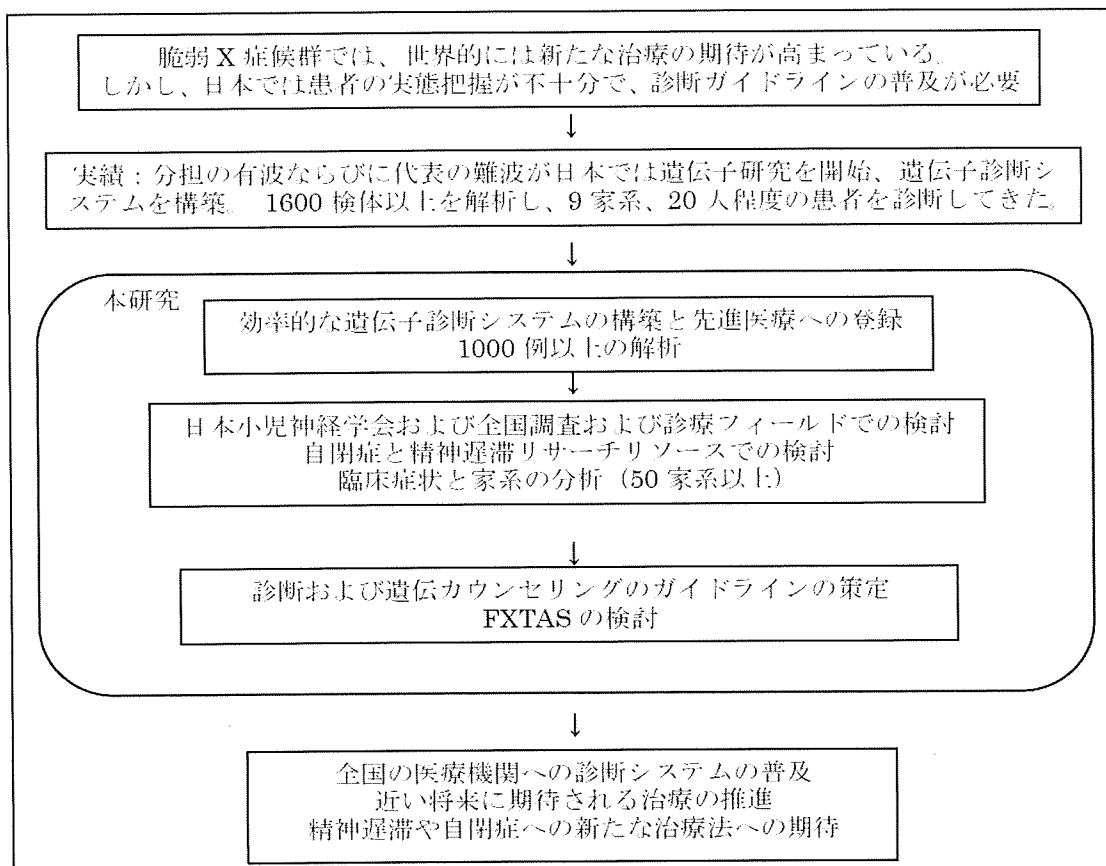
なし

2. 実用新案登録

(資料1 班員名簿)

| 日本人脆弱X症候群の実態調査研究 研究班 | | | |
|----------------------|--------|-----------------------------|--------|
| 区分 | 氏名 | 所属等 | 職名 |
| 主任研究者 | 難波 栄二 | 鳥取大学生命機能研究支援センター | 教授 |
| 研究分担者 | 有波 忠雄 | 筑波大学大学院人間総合科学研究科 | 教授 |
| | 杉江 秀夫 | 自治医科大学 | 教授 |
| | 後藤 雄一 | 国立精神・神経センター神経研究所 | 部長 |
| | 佐々木 司 | 東京大学学生相談ネットワーク本部（保健センター精神科） | 教授（室長） |
| | 大野 耕策 | 鳥取大学医学部 | 教授 |
| | | | |
| 研究協力者 | 石井 一弘 | 筑波大学大学院人間総合科学研究科 | 准教授 |
| | 福田 冬季子 | 自治医科大学小児科 | 講師 |
| | 杉江 陽子 | 浜松医科大学小児科 | 臨床教授 |
| | 金生 由紀子 | 東京大学医学部附属病院 | 特任准教授 |
| | 島田 隆史 | 東京大学大学院医学系研究科 | 大学院生 |
| | 河野 義恭 | 北九州市立総合療育センター | 副所長 |
| | 矢野 光江 | 北九州市立総合療育センター | 臨床検査技師 |
| | 佐藤 親子 | 北九州市立総合療育センター | 臨床検査技師 |
| | 松浦 徹 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 | 准教授 |
| | 石塚 文平 | 聖マリアンナ医科大学産婦人科学 | 教授 |
| | 井上 雅彦 | 鳥取大学大学院医学系研究科臨床心理学専攻 | 教授 |
| | 中山 裕二 | 鳥取大学生命機能研究支援センター | 助教 |
| | 足立 香織 | 鳥取大学生命機能研究支援センター | 大学院生 |

資料 2 研究の流れ図



日本人脆弱X症候群の実態調査研究
第一次調査のご協力をお願い

脆弱X症候群は、遺伝性の知的障害の代表的な疾患です。本疾患は研究が進んでおり、新たな治療の期待が高まっております。しかし、日本では診断が不十分で、その実態が把握されていません。本症では特徴的な臨床症状や家族歴がない場合も多く、より広く知的障害や自閉症での検査を行い、その実態を明らかにする必要があります。そこで、我々は、日本人脆弱X症候群の実態調査を開始いたしました。

最初に、すでに診断のついている患者数を把握するために一次調査を行います。ご多忙の折、誠に恐縮ですが、何とぞご協力賜りますようお願い申し上げます。また、本研究では、多くの知的障害や自閉症の症状をもつ患者さまの遺伝子診断や遺伝研究をさせていただきたいと考えています。遺伝子検査で確実に診断し、最終的には日本人脆弱X症候群の詳細な臨床データベースを構築し、治療研究にも対応できる体制を作ることを目的としています。本研究では、ホームページ (<http://fragile-x.med.tottori-u.ac.jp/>) を立ち上げ、研究に関する詳細な情報を提供いたします。

平成21年9月14日

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服 研究事業）

「日本人脆弱X症候群の実態調査研究」班

研究代表：鳥取大学生命機能研究支援センター 難波栄二

問い合わせ先：鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野

〒683-8503 鳥取県米子市西町86

電話：0859-38-6472 ファックス：0859-38-6470

電子メール：idenoun@med.tottori-u.ac.jp

本研究は、鳥取大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行われています。

日本人脆弱 X 症候群の実態調査研究
第一次調査票

1. 貴院または貴施設において、脆弱 X 症候群の診断のついた症例はございますか（最近 5 年間で受診された患者さま）。

ある ない （いずれかに○をしてください）

ある場合には症例数をお教えてください。 例)

また、是非二次調査（検査の方法や臨床症状などの情報）にご協力いただけたくお願いいたします。ご協力いただけますでしょうか？

協力できる 協力できない （いずれかに○をしてください）

2. 本研究への協力について

本研究では、知的障害や自閉症の症状をもつ患者さまを対象に遺伝子検査で脆弱 X 症候群の診断を確実につけ、さらに病態解明のための遺伝研究を行います。基本的には依頼検体をすべて受けつけ、遺伝子検査結果をそちらにお返しし、診療にも役立てていただく方針です。遺伝子検査の費用はすべてこちらで負担いたします。できるだけ多くの先生方にご協力いただきたいと思っております。

本研究への協力に関して（いずれかに○をしてください）

協力したい
 協力したくない
 その他（ ）

なお、協力いただく場合には、まず各施設の倫理審査の手続きが必要になります。倫理審査委員会が設置されていない施設では、鳥取大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会ですばやく審査を行ってもらう予定です。書類の作成等の手続きに関しましても、当方でできるだけ協力をさせていただきます。

お名前：
施設名・診療科等：
住所： 〒
電話番号： ファックス番号：
電子メール：
（協力いただける場合には、電子メールまたはファックスで追って連絡させていただきます。）

脆弱X症候群の実態調査研究への ご理解とご協力を

医療関係者用

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

日本人脆弱X症候群の実態調査研究班

目 次

- 1 はじめに 1
- 2 脆弱X症候群とは 1
- 3 原因遺伝子について 2
- 4 染色体検査と遺伝子検査 3
- 5 FXTAS について 3
(Fragile X-associated tremor/
ataxia syndrome)
- 6 本研究の計画 4
- 7 本研究への協力について 5
- 8 倫理審査委員会への申請 5
- ホームページについて

1 はじめに

脆弱X症候群は、知的障害を示す代表的な疾患です。本疾患では研究が進んでいて、新たな治療の期待が高まっています。しかし、日本では診断が不十分で、その実態が把握されていません。本症では特徴的な臨床症状や家族歴がない場合も多く、より広く知的障害や自閉症での検査を行い、その実態を明らかにする必要があります。そこで、我々は、日本人脆弱X症候群の実態調査を開始しました。



脆弱X症候群の症状は、知的障害、自閉症です！

2 脆弱X症候群とは

脆弱X症候群は遺伝性の疾患で、知的障害、自閉症の症状などの症状をもちます。大きな耳など他の臨床的な特徴も記載されていますが、臨床症状だけで診断することは困難です。本疾患の頻度は知的障害を示す方の100～200人に1人程度の割合と考えられ、男性の場合は重度の精神遅滞、女性の場合は無症状か比較的軽い症状をもちます。X連鎖遺伝ですが、女性の方にも軽い症状が出る場合があります。さらに、家族の中で症状を示す方が1人だけ（孤発例）の例もしばしばあり、遺伝子検査を行わないと見逃すことも多いと考えられます。



脆弱X症候群の臨床診断は簡単ではない！

3 原因遺伝子について

本疾患の原因は、X染色体に存在しているFMR1遺伝子（稀にFMR2遺伝子）の異常が明らかになっています（図1）。この遺伝子内の三塩基（CGG）の繰り返し配列が延長することによって病気が発症します。正常よりもやや長い中間型（40-54）の繰り返し配列が、子孫に受け継がれてゆくうちに次第に延長し、保因者（55-200）となると考えられています。保因者の繰り返し配列が子どもに伝わると、脆弱X症候群（200以上）の患者になります。繰り返し配列が延長することにより、C（シトシン）がメチル化されFMR1遺伝子が働かなくなることが明らかになっています。そのために、脳の神経細胞のシナプスの形に異常が起こり、シナプスが十分に働かないために知的障害がおこると考えられています。最近、ある神経伝達物質の受容体を抑制するとシナプスの働きがよくなる可能性がショウジョウバエやマウスのモデルで示され、治療法の開発が進んでいます。

しかし、CGG繰り返し配列が延長する機序やFMR1遺伝子の働きは、まだ十分に明らかになっていません。

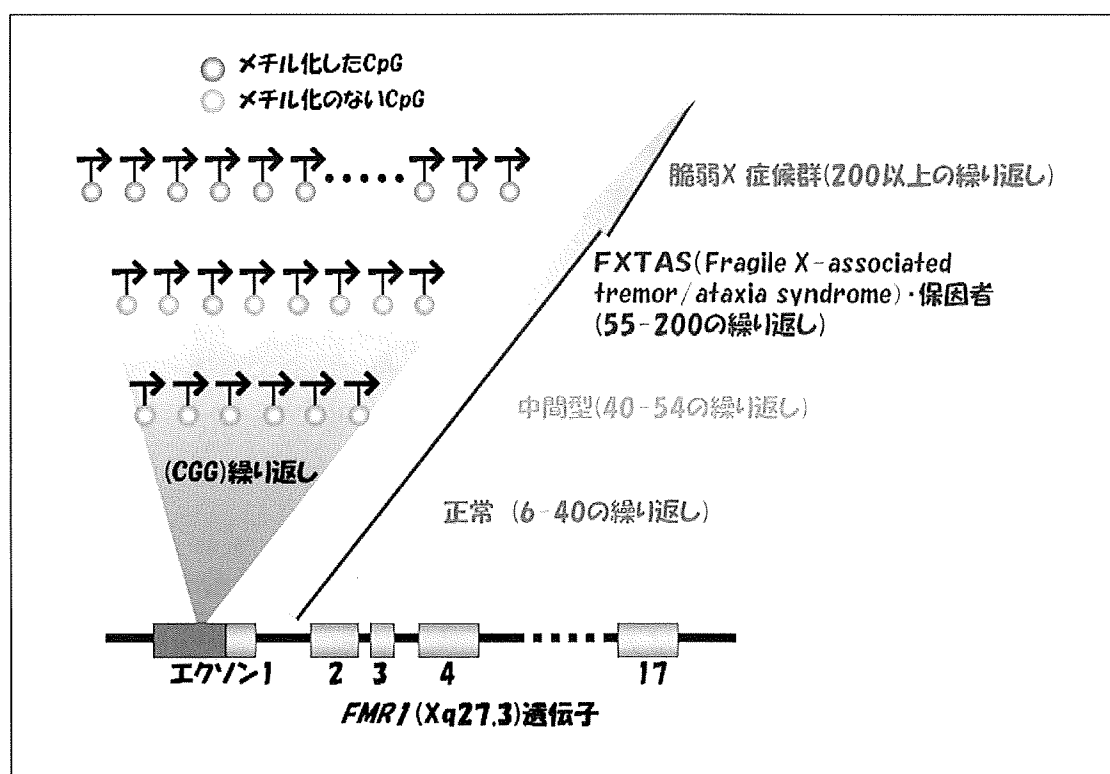


図1 脆弱X症候群の遺伝子の異常



脆弱X症候群はCGGリピートが延長する疾患です！

4 染色体検査と遺伝子検査

染色体の検査によって診断することもできます(図2)。患者ではX染色体の端が少しだけ欠けていますが、検査に慣れていないと見落とす可能性もあります(赤矢印の部分)。また、患者であっても検査した細胞のほんの一部しか異常がない場合もしばしばあります。

さらに、遺伝子の異常があっても染色体検査はまったく正常の例もあります。これは、成人の方の中に比較的多くなる傾向があります。そのため、遺伝子検査の方が確実な診断ができます。我々は、PCR法を用いた比較的簡便な遺伝子検査法を確立しています(図3)。この方法により確実に診断ができます。また、より効率的な検査方法も検討しています。

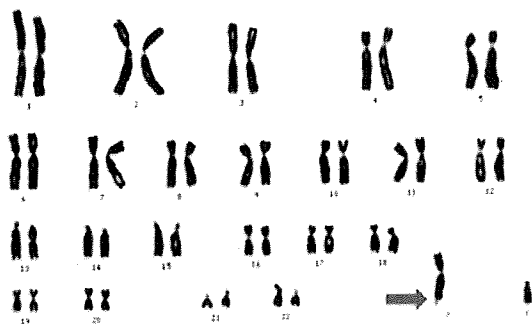


図2 染色体検査

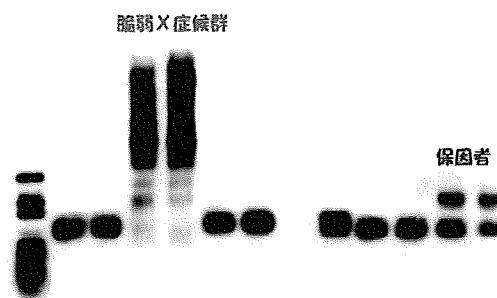


図3 PCR法による遺伝子検査



脆弱X症候群の診断は遺伝子検査が確実！

5 FXTASについて (Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome)

本疾患の保因者の方の中には、50歳を超えた頃からパーキンソン病の症状を示すFXTAS (Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome) と呼ばれる疾患が発症することも明らかになってきました。



保因者の方にも神経症状がみられることがあります！

6 本研究の計画

本研究は、知的障害や自閉症の方々を広く対象とします。また、これらの患者さんを診療していらっしゃる病院等の主治医の先生方にご協力をいただき、患者さんから血液を10mlほどいただきます。その血液を用いて、FMR1遺伝子およびFMR2遺伝子の遺伝子検査を行います。遺伝子検査の結果は、すべて主治医の先生方にお返します。この遺伝子検査で脆弱X症候群と診断がついた場合には、詳しい臨床情報ならびに家系の情報をいただきたいと思います。さらに、家系の方々の遺伝子検査にも対応します。これらの情報をデータベース化し、将来の治療研究などの基礎資料とする予定です。

また、知的障害や自閉症の症状に関連する遺伝子（シナプス関連遺伝子など）の発現解析も同時に行います。この発現解析は、まだ臨床に応用できる段階ではないので、基本的には結果の報告はしません。この発現解析で意味のある結果が出た段階で、内容を世間に発表し、さらに臨床検査として意味があるかどうかを検討していく予定です。この診断にかかる費用は研究費からすべて支出する予定です。

すでに脆弱X症候群と診断のついた患者さんを診療していらっしゃる主治医の先生方には、その患者さんの詳しい情報を提供していただきたいと思います。



脆弱X症候群の診断→臨床情報の収集→データベース構築→治療研究の準備



7 本研究への協力について

まず、8の倫理的な対応が必要になります。ご協力いただける場合には、倫理的な対応ができた時点でインフォームド・コンセントや検体の採取に関する詳細なプロトコール、ならびに検体採取のチューブ等をセットにしてそちらに送付いたします。インフォームド・コンセントは必ず貴施設で保存していただき、採血後に匿名化して検体を送付していただくようになります。



倫理審査委員会への申請が必要です！

8 倫理審査委員会への申請

本研究へご協力いただける場合には、ご面倒ですが、まずお勤めいただいている施設の倫理審査委員会の承諾が必要になります。鳥取大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会で承認された共通プロトコールがあり、迅速倫理審査で対応が可能と思います。

また、倫理審査委員会が設置されていない施設では、鳥取大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会に委託審査が可能です。貴施設の承諾書を提出いただければ、当方で事務的な対応が可能です。書類の作成等につきましては、当方でできるだけの協力をさせていただきます。



倫理審査委員会の手続きに関してはHPをご覧ください！

ホームページについて

本研究の情報は下記のホームページで案内いたします。



HPアドレス:<http://fragile-x.med.tottori-u.ac.jp/>

本研究は、日本人の知的障害や自閉症の方々を対象に脆弱X症候群の遺伝子診断を積極的に行い、実態を把握した上で診断基準を確立し、治療研究に役立つ臨床データベースを構築することを目指します。



【連絡先】

〒683-8503 鳥取県米子市西町86

鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野

難波 栄二

電話:0859-38-6472 FAX:0859-38-6470

E-mail: idencoun@med.tottori-u.ac.jp

本研究は鳥取大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得ています。



知的障害や自閉症状を特徴とする遺伝性疾患「脆弱X症候群」の現状と進歩を伝える国内初のシンポジウムが14日、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の一環として、東京都内で開かれる。同シンポジウムを主催する「日本人脆弱X症候群の実態調査研究班」班長の難波栄二さんに、同疾患の発症メカニズムや、国内外における診断・治療研究の実情について聞いた。(聞き手は米子総局報道部・高岡佐和子)

—脆弱X症候群はどんな病気か。
X染色体の上に乗っている原因遺伝子内のC(シトシン)G(グアニン)G(同)という特



難波栄二さん

脆弱X症候群の実態調査研究班班長

定の塩基配列の繰り返し、家系の中で世代を経るごとに増幅していき、繰り返しが約200回を超えた子孫に突然、知的障害や自閉症状が現れる。家系内で突然1人だけに発症したように見えるため、診断時に「これは遺伝性疾患ではない」と疑念とされやすい。

C G Gが伸びると、細胞内の他の遺伝子の調節をつかさどる特定遺伝子が働かなくなり、脳内の神経細胞のシナプスの突起の形状に異常が生じ、神経伝達のバランスがおかしくなる。

男性の方が発症しやすく、知的障害も強く出る。女性にはX染色体が二つあり、両方の遺伝子とも異常な人はほとんどいないのに対し、男性はX染色体が一つしかないためだ。

が受け入れられにくい土壌のため臨床研究が遅れている。患者と医療者、患者同士のネットワークづくりも十分でない。どれだけ患者がいるのか、いまだに実態が調査しきれていない。

一方、欧米では「皆で克服しよう」との意識が強く、患者団体と最先端の医療関係者、基礎研究者が一括になって脆弱X症候群協会を設立している。米国では7千人以上の患者が診断され、同協会に登録している。

—現在、脆弱X症候群の治療法が開発されつつあるそうだが。

最近の研究で、脆弱X症候群の患者は、脳内のシナプスの働き、脳の興奮性に関する部分の神経伝達物質のバランスが崩れていることが分かった。そこで

診療体制整備を急ぎたい

—脆弱X症候群の国内患者数は。

診断が不十分で、診断例は50例程度だが、実際にはその100倍近い患者がいる可能性がある。

また、脆弱X症候群の1世代前の「保因者」は、国内では1千〜2千人に1人いると推定されている。保因者は知的障害は全く発症しないが、50歳を越えたころ、男性保因者の3分の1、女性よりは少ないが女性保因者の一部で、パーキンソン症に似た症状を発症する人がいる。

—国内外の診断、研究の実情は。

日本は、基礎研究はかなり進んでいるが、遺伝病や脳の病気が

現在、そのバランスを薬で整える治療法が開発されつつある。欧米では、患者への治療に向けた準備が行われている段階だ。

脳が一番成長するのは3歳まで。早い段階で異常を発見し、脳にアプローチするほど治療効果は高まる。早期発見を目指して9月にブラジルで開催された学会では、新生児全数への脆弱X症候群の検査の実態に関して、大きな議論があった。

—山陰の市民に向けて一言。

将来、日本でも治療研究が始まる可能性がある。治療研究に対応するためには、患者のデータベースが必須。皆さんの協力を得て、国内の診断研究基盤づくりを急ぎたい。

プロフィール なんば・えいじ 鳥取大学生命機能研究支援センター長、同大医学部付属病院遺伝子診療科長。専門は小児神経学・人類遺伝学。1981年、同医学部卒業。同医学部脳神経小児科人師後、国立精神神経センターや米国ノースカロライナ大学留学を経て、95年から鳥取大学遺伝子実験施設助教授。2003年から同大生命機能研究支援センター教授。09年から同センター長。岡山県総社市出身。米子市河間。53歳。