

200936176A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

AAA症候群の実態把握のための奨励研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 上 野 聡

平成 22 (2010) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
AAA 症候群の実態把握のための奨励研究	1
上野 聡	
(資料) AAA 症候群の啓発文書および実態把握用アンケート調査表	
II. 分担研究報告	
1. AAA 症候群の神経内科学分野における実態調査	8
上野 聡	
2. AAA 症候群の内科学分野における実態調査	13
福井 博	
3. AAA 症候群の小児外科学分野における実態調査	16
中島祥介	
4. AAA 症候群の小児神経学分野における実態調査	19
嶋 緑倫	
5. AAA 症候群の眼科学分野における実態調査および新しいドライアイの 病態評価法の確立	22
原 嘉昭	
6. AAA 症候群の分子遺伝学的研究	26
平野牧人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	30

I. 總括研究報告

AAA 症候群の実態把握のための奨励研究

研究代表者 上野 聡 奈良県立医科大学 神経内科学 教授

【研究要旨】

AAA(トリプルA)症候群は食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全の3徴候に筋萎縮・筋力低下が合併する常染色体劣性の神経内分泌疾患である。原因遺伝子ALADINが同定されているが、原因不明例も多い。本疾患の発症年齢分布は広く、症状が多数の専門領域にわたるため、正確な診断はしばしば困難である。本研究では、疾患を全国的に啓発し、正確な診断に基づく適切な治療・ケアを提供する目的や、基礎研究用のデータ収集のために、関連各科と協力し、全国実態調査を施行した。すなわち、日本神経学会(735施設)、小児神経学会(230施設)、小児外科学会(92施設)、内分泌学会(303施設)、角膜学会(232施設)の合計1,592の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付した。AAA症候群が疑われる例では遺伝子解析を実施した。また、各臨床症状の発症年齢について、これまで世界で報告された症例と合わせて合計40例の統計学的解析を行った。以上の結果、新たに2例の遺伝子異常例が同定され、本邦には合計7例の遺伝子異常例が存在することが判明した。症例の統計解析により、無涙症、副腎皮質機能不全、運動ニューロン障害について、1アミノ酸置換であるミスセンス変異例では、C端蛋白を欠失するトランケーション変異例よりも発症が有意に遅いことが判明した。培養細胞を用いた研究では、変異ALADIN蛋白の核膜孔への移行度は、臨床症状に一部相関していることが示唆された。患者細胞で遺伝子発現変化を検討した結果、核膜移行蛋白の遺伝子に有意な変化が同定され、病態への関与が示唆された。本研究成果によって、これまで日本にAAA症候群の報告が少なかったのは、有病率が低いことが主因と考えられた。本疾患はまれではあるが、今後も、致死的低血糖回避のために継続した啓発活動と、症状の進行抑制を目指した病態解明研究や治療法開発が必要である。

研究分担者

福井 博・奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科教授

中島祥介・奈良県立医科大学消化器・総合外科学教授

嶋 緑倫・奈良県立医科大学小児科学教授

原 嘉昭・奈良県立医科大学眼科学教授

平野牧人・奈良県立医科大学神経内科学准教授

A. 研究目的

AAA(トリプルA)症候群は食道アカラシア(Achalasia)、無涙症(Alacrima)、副腎

皮質機能不全(Adrenal insufficiency)の3徴候に筋萎縮と筋力低下が合併する常染色体劣性疾患である。原因遺伝子ALADINが同定されたが、1/3以上の例で遺伝子異常が検出されず、原因不明例が多い。これまで、全世界で約150の遺伝子異常例が報告されたが、本邦ではわずか6例にとどまる。これは、本邦で、有病率が低い、診断されない例が多い、患者が多く報告できない、のいずれかによると考えられたが、その原因は不明であった。

本疾患は小児例では適切な対症療法を受けなければ致死的となるため、また、成人例では進行が緩徐であり10年以上の

長期介護が必要となるが、その体制を整えるためにも、正確な診断は重要である。しかし、それはしばしば困難である。なぜなら、本疾患の発症年齢が0-35歳と広く分布し、症状が多数の専門領域(消化器外科、眼科、内分泌内科、小児科、神経内科)にわたり、かつ認知度が低いためである。本研究では、疾患を全国的に啓発し、正確な診断に基づく適切な治療・ケアを提供する目的や、基礎研究用のデータ収集のために、全国実態調査を施行した。各班員の分担は以下に記す。

上野は、本邦神経内科学分野における実態を調査し、世界の報告例における症状と遺伝子変異についても検討した。また、各科と協力して遺伝子検査を施行した。

福井は、内分泌学分野における実態調査と、過去の本邦例の近況調査を行った。また、神経内科と協力し遺伝子解析研究を行った。

中島は、小児外科学分野における実態を調査した。神経内科と協力し、遺伝子解析を行った。

嶋は、小児神経学分野における実態を調査した。また、神経内科と協力し、過去に遺伝子検査陰性と報告された症例の再検査を行った。

原は、眼科学分野における実態を検討し、ドライアイの新しい病態評価方法の確立を目指した。

平野は、AAA症候群の原因蛋白であるALADINについて、変異による局在変化、遺伝子発現プロファイル変化を検討した。

B. 研究方法

班員が協議して啓発用文書と調査票を作成し、日本神経学会(735施設)、小児神経学会(230施設)、小児外科学会(92施設)、内分泌学会(303施設)、角膜学会(232施設)に属する合計1,592の専門医施設に送付し、過去1年間に診療した食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全、筋萎

縮・筋力低下を有する患者数を調べた。各臨床症状の発症年齢について、これまでに世界中で報告された症例40例を合わせて、統計学的解析を行った。

AAA症候群の疑われる例ではPCR-ダイレクトシーケンス法による遺伝子検査を実施した。また、この従来法での遺伝子検査が陰性であった症例には、さらにゲノムDNAのreal-time PCR法、リンパ球RNAを用いたRT-PCR法により、エクソンの欠失・重複・逆位の有無を検討した。患者線維芽細胞を用いて、ALADIN遺伝子異常に伴う、遺伝子発現変化について検討した(CodeLink Human Whole Genome Bioarray)。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示1号)を遵守した。また、研究的遺伝子解析と線維芽細胞を用いた研究は奈良県立医科大学倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

全国47都道府県の合計756施設から(回収率47%)、一次調査票の回答を得た(表1)。このうち2症状以上の合併例を経験した20施設へ二次調査票を送付、11施設から回答を得た。このうち、2例ではALADIN遺伝子異常が新たに同定された。これまでの症例を合わせて本邦では合計7例の遺伝子異常例が存在することが判明した。一方、4例では従来のPCR-直接シーケンス法では遺伝子異常が検出されなかった。さらに、遺伝子異常陰性例について、エクソンの重複・欠失・逆位について検討し、以前に遺伝子異常なしと報告された症例についても(日本未熟児新生児学会雑誌2007;2:49)、DNAを入手しエクソンの重複・欠失について再検査を行った。しかし、いずれの症例でも異常は認められなかった。

本邦ではミスセンス変異(1アミノ酸置換)例が多く、それらは比較的軽症で

あった(表2)。これまで、世界で報告された症例をまとめた結果、無涙症、副腎皮質機能不全、運動ニューロン障害については、ミスセンス変異例でトランケーション変異(C端蛋白欠失)例に比べ有意に発症年齢が遅かった。一方、食道アカラシアでは有意差がなかった(AAA症候群の神経内科学分野における実態調査図参照)。

ALADIN蛋白は、野生型は核膜孔に分布するが、変異により主として細胞質に局在することが示された。しかし、本邦の軽症例で同定されたミスセンス変異蛋白(R155H)では、他の変異蛋白に比べ核膜への移行が多いことが判明した。AAA症候群患者線維芽細胞では、酸化ストレスの無い状態で、患者細胞では正常細胞に比べ、72遺伝子の発現増加が、108遺伝子の発現低下が示唆された。酸化ストレス下では、55遺伝子の発現増加、74遺伝子の発現低下が示唆された。このうち、核膜への移行が判明している蛋白に関して、real-time RT-PCRにより、有意なmRNA発現変化を確認した。

D. 考察

本研究から、日本においてAAA症候群の報告が少なかったのは、有病率が小さいことが主因と考えられた。しかし、神経徴候は、遅れて明らかになることがあり(表2 患者4)、また、本研究により疾患の認知度が向上すれば、今後、症例報告が増加する可能性がある。

分子遺伝学的解析から、疾患の症度とALADIN蛋白の核膜への移行度が一部相関することが示唆された。患者細胞に遺伝子発現変化がみられた核膜移行蛋白については、ALADIN蛋白との相互作用が推定され、病態機序に関連していることが考えられる。

E. 結論

新たに、遺伝子異常の確認されたAAA症候群2例が見出された。遺伝子変異と臨床像との相関が一部みられ、ミスセンス変異例は、軽症の傾向がある。今回、

患者細胞で発現変化がみられた遺伝子については、ALADINとの蛋白相互作用などを実証するべきと考えられる。本疾患はまれであるが、今後も致死的低血糖回避のために継続した啓発活動と、疾患の進行抑制を目指した病態の解析研究や治療法開発が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. AAA症候群全国実態調査結果

対象施設数	回答率	AR	Ac	AI	Ad	Mo	Ac		AI		Ad		Ac		AI		Gene	陽性		
							+	+	+	+	+	+	+	+						
北海道	62	48%	0	9	343	20	281	0	0	0	0	5	0	0	1	0	0	1	0	
青森県	15	67%	0	0	1,300	0	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
秋田県	9	44%	0	0	2	1	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岩手県	22	45%	0	2	377	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
山形県	23	22%	0	0	5	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
宮城県	27	37%	0	1	7	0	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福島県	15	40%	0	0	16	8	135	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
栃木県	27	37%	0	0	0	5	56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
群馬県	21	67%	0	15	8	1	91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
茨城県	29	52%	0	1	115	1	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
埼玉県	53	55%	0	3	23	2	159	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
山梨県	13	62%	0	0	20	2	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
千葉県	57	51%	2	3	746	7	104	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
東京都	252	44%	0	13	9,234	46	822	1	0	0	1	0	9	0	0	0	1	2	1	
神奈川県	79	44%	0	3	233	18	268	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
新潟県	36	50%	0	0	26	3	126	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
長野県	29	55%	1	4	771	10	79	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	
静岡県	38	37%	0	1	12	3	147	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
愛知県	86	41%	1	5	87	15	35	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
石川県	22	59%	0	0	253	2	97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
富山県	12	67%	0	0	18	1	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福井県	13	38%	0	2	0	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岐阜県	23	57%	0	0	30	5	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
三重県	19	63%	0	1	50	5	84	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
滋賀県	13	69%	0	0	2	1	38	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
京都府	58	38%	0	4	1,176	16	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
奈良県	14	64%	3	14	51	15	49	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	2	2	
大阪府	126	48%	0	4	8,589	30	425	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	1	
和歌山県	9	33%	0	0	3	0	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
兵庫県	56	39%	0	7	67	40	107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岡山県	21	52%	0	11	10	0	74	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
広島県	28	64%	0	3	29	4	205	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
鳥取県	18	56%	0	0	5	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
島根県	17	47%	0	0	31	3	51	0	0	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	
山口県	22	45%	0	0	454	0	76	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
香川県	18	44%	0	1	7	2	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
徳島県	13	38%	0	6	305	7	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
愛媛県	19	53%	0	3	413	1	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
高知県	8	75%	0	1	213	2	29	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福岡県	69	52%	0	5	340	9	251	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	2	2	
佐賀県	8	75%	0	2	30	1	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
大分県	15	47%	0	0	7	3	47	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
長崎県	18	33%	0	0	14	2	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
宮崎県	9	22%	0	0	10	11	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
熊本県	19	53%	0	1	10	5	56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
鹿児島県	24	54%	0	0	53	5	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
沖縄県	8	50%	0	0	155	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
合計	1,592	47%	7	125	25,650	318	4,819	1	0	2	1	23	12	0	3	0	3	7	9	7

AR, 劣性遺伝; Ac, アカラシア; AI, 無涙症; Ad, 副腎不全; Mo, 運動ニューロン障害; X+Y, 2症状のみ合併; X+Y+Z, 3症状のみ合併; AI, 4症状全て合併; Gene, 遺伝子検査施行数; 陽性, 遺伝子異常陽性

表2. ALADIN遺伝子異常を有する本邦AAA症候群患者の臨床的特徴

患者番号	1	2	3	4	5	6*	7*
年齢(歳), 性	54, F	49, M	7, M	22, F	2.3, F	24, M	60, M
発症年齢(歳)	12	18	1	3.5	0	6	25
副腎機能不全	+	+	+++	++	+++	++	-
アカラシア	++	++	+	+	+	+	+
無涙症	+	+	+	+	+	+	+
運動ニューロン障害	+	++	+	+**	+	+	+
ALADIN変異	I482S	I482S	R119X	R194X	Q237X	S172fs	R155H

*, 新規症例; **, 本研究で判明した兆候

(資料)

説明文

AAA(トリプル A)症候群とは

食道アカラシア(Achalasia)、無涙症(Alacrima)、副腎皮質機能不全(Adrenal insufficiency)の3徴候に上位および下位運動ニューロン障害による**筋萎縮と筋力低下**が合併する常染色体劣性疾患です。原因遺伝子ALADINが同定され、全世界で約150の遺伝子異常例が報告されましたが、本邦ではわずか6例にすぎません。小児例では、身体的ストレスに対して適切な対症療法を受けなければ**致死的低血糖**となり、成人例では進行が緩徐のため長期介護の対象となり、その体制を整えるためにも、正確な診断は重要ですが、それは以下に述べる臨床的特徴のため、しばしば困難です。

症状は

発症年齢は0-35歳と広く分布し、食道アカラシア、無涙症(ドライアイ)、副腎皮質機能不全(アジソン病)、神経原性筋萎縮・筋力低下を主症状とします。しばしば、患者さんは多数の専門領域(消化器外科、眼科、内分泌内科、小児科、神経内科)を受診されています。しかし、症例あるいは病期により、一部症状のみ呈する場合があります。症状は通常進行性ですが、食道アカラシアは手術により改善します。小児例では、身体的ストレス時に低血糖となります。

原因は

原因遺伝子ALADINが2000年に同定されましたが、臨床的にAAA症候群と診断された1/3以上の症例では遺伝子異常が検出されず、依然として原因不明例は多いとされます。ALADINは核膜孔蛋白であり、本疾患は核膜孔蛋白異常が証明された最初の遺伝病です。私たちはこれまで、その病態機序の解明を目指し、患者細胞でDNA修復蛋白の核内輸送が障害され、酸化ストレスによるDNA損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることを発見、報告しました(Hirano M et al., Proc Natl Acad Sci 2006;103:2298)。

治療は

根治療法はありませんが、副腎皮質機能不全に対してステロイド薬の使用が対症的に行なわれます。低血糖時には糖やステロイドホルモン補充が有効です。

AAA症候群に関するアンケート調査票

症例を御経験でない場合でも、0と記入の上ご返送下さい。

御所属 (_____ 病院 _____ 科) 御芳名 (_____)

問1. 下記にあげる、ア～エのそれぞれについて2008年7月1日から2009年6月30日の1年で貴科において何例御経験されていますか。症例数が多い場合には概数で結構です。

	実症例数
ア. 食道アカラシア(既往も含む)	()
イ. 涙液減少症(ドライアイ)	()
ウ. 副腎皮質機能不全症(アジソン病)	()
エ. 筋萎縮・筋力低下(上位・下位運動ニューロン障害)	()

問2. このうち常染色体劣性遺伝が疑われる(兄弟例、両親が血族結婚)例数

(ア))
(イ)	
(ウ)	
(エ)	
()	

問3. ア～エのうち2つだけを同時に呈する症例数(複数回答可)

()と()の合併)
このうち常染色体劣性遺伝が疑われる例数	

問4. ア～エのうち3つだけを同時に呈する症例数

()と()と()の合併	()
このうち常染色体劣性遺伝が疑われる例数	()

問5. ア～エの全てを同時に呈する症例数

このうち常染色体劣性遺伝が疑われる例数	()
---------------------	------------

問6. 上記問1～5の症例中、ALADIN遺伝子を検査した例数

このうち遺伝子変異陽性例数	()
---------------	------------

ご協力ありがとうございました。

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「AAA 症候群の実態把握のための奨励研究」班
分担研究報告書

AAA 症候群の神経内科学分野における実態調査

研究代表者 上野 聡 奈良県立医科大学 神経内科学 教授

【研究要旨】

AAA(トリプルA)症候群は食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全、運動ニューロン障害が合併する常染色体劣性疾患である。原因遺伝子ALADINが同定されているが、原因不明例も多い。本研究では、疾患を全国的に啓発し、本邦神経内科学分野における実態を把握するため全国調査を施行した。方法は、日本神経学会に属する735の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、調査票回収後にAAA症候群の疑われる例では遺伝子検査を実施した。従来のPCR-直接シーケンス法による検査に加え、real-time PCRおよびRT-PCR法により、エクソンの欠失・重複・逆位についても検討した。その結果、新たに2例の遺伝子異常例が同定された。従来法で遺伝子検査陰性であった例では、エクソンの欠失・重複・逆位なども検出できなかった。新規の1例は1アミノ酸置換であるミスセンス変異を有し、高齢発症、副腎皮質機能不全を欠く軽症例であった。これまで、全世界で報告されている症例について、臨床像と変異についてまとめると、無涙症、副腎皮質機能不全、運動ニューロン障害について、ミスセンス変異例では、C端蛋白を欠失するトランケーション変異例よりも発症が有意に遅いことが判明した。このことは、本邦のミスセンス変異例で軽症であったことと一致する。本疾患は、神経内科分野において患者数は少ないが、神経徴候が慢性進行性の経過をとり、正確な診断は将来の介護要求度の予測に役立つので、今後も継続的な啓発活動が重要である。

A. 研究目的

AAA症候群は食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全、運動ニューロン障害が合併する常染色体劣性疾患である。原因遺伝子ALADINが同定され、これまで、全世界で約150の遺伝子異常例が報告されたが、本邦ではわずか6例の報告にとどまる。本研究では、神経内科学分野において、疾患を全国的に啓発し、その実態を把握するため全国調査を施行した。

B. 研究方法

日本神経学会に属する735の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、過去1年間に診療した食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全、筋萎縮・筋力低下を有する患者数を調べた。

本学の小児科学、消化器学・内分泌代謝内科、消化器・総合外科学教室と共同で、AAA症候群の疑われる例ではPCR-ダイレクトシーケンス法による遺伝子検査を実施した。また、この従来法での遺伝子検査が陰性であった症例には、さらにゲノムDNAのreal-time PCR法、リンパ球RNAを用いたRT-PCR法により、エクソンの欠失・重複・逆位の有無を検討した。

各臨床症状の発症年齢と遺伝子変異について、これまで世界中で報告された症例40例を合わせて、統計学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文部科学省・厚生労

働省・経済産業省告示1号)を遵守した。研究的遺伝子解析に関しては、本学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

全国の合計 331 施設から (回収率 45%) 一次調査票の回答を得た (表)。このうち 2 症状以上の合併例を経験した 12 施設へ二次調査票を送付、6 施設から詳細な臨床情報を得た。2 例では ALADIN 遺伝子異常が新たに同定された。このうち、1 例は、既報告にない S172fs 変異を有し、もう 1 例は既報告の R155H 変異を有していた。一方、臨床的には AAA 症候群と類似する 3 例では遺伝子異常は検出されなかった。従来法の遺伝子検査陰性例に対して real-time PCR や RT-PCR を施行したが、異常を見出すことはできなかった。遺伝子異常を有する患者の臨床像は、総括報告書にまとめた (総括研究報告書 表 2)。R155H 例では、高齢発症、副腎皮質機能不全を欠くなど軽症であった。また、R194X 変異例および I482S 変異 2 例では、神経徴候の新たな出現または悪化が確認された。同様に神経徴候が遅れて発現することは、過去に報告されている (Horm Res 2006;65:171)。

これまで、世界で報告された症例をまとめた結果、無涙症、副腎皮質機能不全、運動ニューロン障害については、ミスセンス変異 (1 アミノ酸置換) 例でトランケーション変異 (C 端蛋白欠失) 例に比べ有意に発症年齢が遅かった。一方、食道アカラシアでは有意差がなかった (図)。なお、ここでミスセンス変異例とは 2 アリルのうち 1 方でもミスセンス変異を有する症例とし、トランケーション変異例とは両アリルともトランケーション変異を有する症例とする。

D. 考察

本研究により、新たに 2 例の遺伝子確定例が同定された。一次調査の回答は全国の主要な神経内科施設から得られており、少なくとも長期間罹患した患者は神経内科の受診率が高いと考えられることから、本邦患者の相当数は網羅されていると考えられる。今回の 2 例を合わせて

も、本邦では合計 7 例の遺伝子確定例のみであり (総括報告書 表参照)、AAA 症候群は本邦ではまれな疾患であると考えられる。

従来法による遺伝子検査陰性例については、過去に報告されたエクソンの欠失について検査を行ったが (Mol Genet Metab 2007;92:359)、結果は陰性であった。さらに、エクソンの重複や逆位についても否定された。エクソンから離れたプロモーターやイントロン領域の異常といった稀な異常は否定できないが、この結果から ALADIN 以外の原因遺伝子が存在していることも推定された。

臨床症状と変異の関連については、本邦の R155H 例が軽症であったため、世界の報告例をまとめたが、その結果、ミスセンス変異例で概ね軽症であることが判明した。しかし、アカラシアについては同様の傾向はあるが有意差はなかったので、今後症例数を増やして解析する必要がある。

E. 結論

新たに、遺伝子異常を有する AAA 症候群 2 例を同定した。本疾患は神経内科分野においてまれであったが、神経徴候は、遅れて明らかになることがあり、また、本研究により疾患の認知が向上すれば、今後、報告が増加する可能性がある。患者数は少ないものの、症状は進行性であり、正確な診断は将来の介護要求度の予測に役立つので、今後も継続的な啓発活動が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asai H, Hirano M, Kiriya T, Ikeda M, Ueno S. Naturally- and experimentally-designed restorations of the Parkin gene deficit in autosomal recessive

- juvenile parkinsonism. *Biochem Biophys Res Commun.* 391,800-805, 2010.
2. Asai H, Hirano M, Shimada K, Kiriyama T, Furiya Y, Ikeda M, Iwamoto T, Mori T, Nishinaka K, Konishi N, Udaka F, Ueno S. Protein kinase C gamma, a protein causative for dominant ataxia, negatively regulates nuclear import of recessive-ataxia-related aprataxin. *Hum Mol Genet.* 18. 3533-3543. 2009.
 3. 平野牧人, 森 俊雄, 上野 聡. 神経疾患と塩基除去修復. *放射線生物研究.* 44, 285~293, 2009. [総説]
2. 学会発表
1. Hirano M, Shima M, Nakajima Y, Fukui H, Hara Y, Ueno S. Japanese patients with triple A syndrome. *International Society for Autonomic Neuroscience* 2009.
 2. Hirano M, Asai H, Kiriyama T, Ikeda M, Furiya Y, Ueno S. Aggregate formation and activities of mutant protein kinase C gamma, a protein causative for spinocerebellar ataxia type 14. *American Neurological Association* 2009.
 3. Asai H, Hirano M, Kiriyama T, Ikeda M, Furiya Y, Ueno S. Kinase activities of mutant protein kinase C gamma, a protein causative for spinocerebellar ataxia type 14, and neuronal cell death under oxidative stress. *American Neurological Association* 2009.
 4. 桐山敬生, 平野牧人, 浅井宏英, 池田真徳, 降矢芳子, 上野 聡. DNA 修復蛋白 XRCC1 の核局在シグナルを用いた Aprataxin と SOD1 の核内輸送. *日本神経学会総会* 2009.
 5. 平野牧人, 森 俊雄, 池田真徳, 浅井宏英, 桐山敬生, 降矢芳子, 上野 聡. DNA 単鎖切断修復蛋白アプラタキシンと神経疾患ー常染色体優性・劣性小脳失調症と AAA 症候群ー. *日本放射線影響学会総会* 2009.
 6. 平野牧人, 福井 博, 中島祥介, 嶋 緑倫, 原 嘉昭, 上野 聡. 本邦における AAA(トリプル A) 症候群の実態. *内科学会近畿地方会* 2009.
 7. 平野牧人, 嶋 緑倫, 福井 博, 中島祥介, 原 嘉昭, 上野 聡. 本邦における AAA(トリプル A) 症候群の臨床遺伝的検討. *日本神経学会近畿地方会* 2009.
 8. 平野牧人, 嶋 緑倫, 福井 博, 中島祥介, 原 嘉昭, 上野 聡. AAA(トリプル A) 症候群における小児期からの臨床経過. *小児科学会 奈良地方会* 2009.
 9. 町田洋太, 平野牧人, 嶋 緑倫, 福井博, 中島祥介, 原 嘉昭, 國本雅也, 上野 聡. 本邦における AAA(トリプル A) 症候群の臨床的特徴. *日本内科学会関東地方会* 2009
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表. AAA症候群全国実態調査結果(神経学会)

対象施設数	回答率	AR	Ac	Al	Ad	Mo	Ac	Ac	Ac	Al	Al	Ad	Ac	Ac	Ac	Al	Gene	陽性		
							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+
北海道	28	36%	0	3	57	2	266	0	0	0	0	5	0	0	1	0	0	1	0	
青森県	8	38%	0	0	0	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
秋田県	6	50%	0	0	2	1	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岩手県	13	38%	0	0	7	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
山形県	13	31%	0	0	5	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
宮城県	14	36%	0	1	7	0	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福島県	10	30%	0	0	16	3	135	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
栃木県	10	30%	0	0	0	0	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
群馬県	12	58%	0	0	8	1	86	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
茨城県	12	33%	0	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
埼玉県	28	50%	0	1	23	1	150	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
山梨県	3	100%	0	0	0	2	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
千葉県	27	48%	0	0	76	3	99	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
東京都	83	43%	0	8	34	10	510	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	
神奈川県	37	51%	0	1	13	3	247	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
新潟県	22	45%	0	0	21	2	124	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
長野県	21	52%	1	2	23	7	79	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	
静岡県	21	38%	0	1	12	3	142	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
愛知県	42	29%	1	3	12	1	34	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
石川県	12	58%	0	0	33	0	94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
富山県	7	86%	0	0	18	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福井県	7	57%	0	2	0	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岐阜県	9	56%	0	0	10	0	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
三重県	14	57%	0	1	9	5	83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
滋賀県	8	63%	0	0	2	1	28	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
京都府	24	38%	0	0	25	1	85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
奈良県	6	83%	3	4	5	6	48	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	5	2	
大阪府	44	50%	0	1	18	1	405	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
和歌山県	6	33%	0	0	3	0	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
兵庫県	24	29%	0	2	10	0	90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岡山県	10	60%	0	11	10	0	71	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
広島県	16	56%	0	0	7	1	204	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
鳥取県	9	56%	0	0	5	0	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
島根県	11	27%	0	0	30	2	51	0	0	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	
山口県	9	67%	0	0	54	0	76	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
香川県	7	43%	0	1	2	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
徳島県	3	33%	0	5	5	5	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
愛媛県	3	33%	0	0	3	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
高知県	3	67%	0	1	3	1	29	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福岡県	34	47%	0	3	38	3	215	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
佐賀県	3	100%	0	2	0	1	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
大分県	11	27%	0	0	7	1	39	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
長崎県	11	45%	0	0	11	0	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
宮崎県	5	20%	0	0	0	1	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
熊本県	9	44%	0	0	10	0	56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
鹿児島県	17	59%	0	0	50	4	115	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
沖縄県	3	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
合計	735	45%	5	53	684	75	4,242	0	0	2	0	21	10	0	3	0	2	5	8	4

AR, 劣性遺伝; Ac, アカラシア; Al, 無涙症; Ad, 副腎不全; Mo, 運動ニューロン障害; X+Y, 2症状のみ合併; X+Y+Z, 3症状のみ合併; All, 4症状全て合併; Gene, 遺伝子検査施行数; 陽性, 遺伝子異常陽性

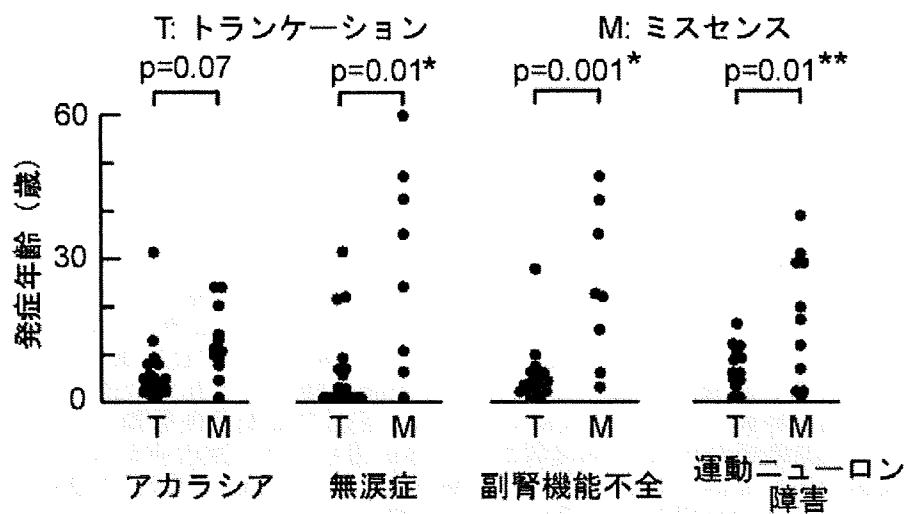


図. ALADIN 遺伝子のトランケーション変異例とミスセンス変異例における各症状の発症年齢. 無涙症、副腎機能不全、運動ニューロン障害においては、ミスセンス変異例の発症が有意に遅い.

AAA 症候群の内分泌学分野における実態調査

研究分担者 福井 博 奈良県立医科大学 消化器・内分泌代謝内科 教授

【研究要旨】

AAA症候群は副腎皮質機能不全、食道アカラシア、無涙症、筋萎縮・筋力低下が合併する常染色体劣性疾患である。内分泌学的には、この副腎皮質機能不全とアジソン病を鑑別する必要があり、重要である。本研究では、内分泌学分野においてAAA症候群を全国的に啓発し、その実態を把握するために、日本内分泌学会に属する303の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付した。AAA症候群の疑われる例では遺伝子検査を実施した。既報告例を経験している施設に対しても、症例の長期予後を調べるため、直接調査を行った。全国調査の結果、160施設から回答が得られた（回収率53%）。新たに遺伝子異常が確認できた症例はなかったが、長期予後に関しては、既報告の遺伝子異常を有する2例（R119X, R194X変異）に関して近況を得ることができた。ステロイド補充療法は、発症当時と同様に必要であるが、日常生活に支障が生じるような症状の進行はなかった。ただし、これまで神経徴候がないとされた1例で、軽度の神経徴候が出現していた。本疾患の副腎皮質機能不全は、致死的な低血糖と関連し、長期的なステロイド補充療法が必要であることから、正確な診断を目的とする啓発活動は今後も重要と考えられる。

A. 研究目的

AAA症候群は副腎皮質機能不全、食道アカラシア、無涙症、筋萎縮・筋力低下が合併する常染色体劣性疾患である。原因遺伝子ALADINが同定されたが、1/3以上の例で遺伝子異常が検出されず、原因不明例が多い。稀少疾患ではあるが、副腎皮質機能不全により致死的低血糖を生じる場合があり、正確な診断は重要である。本研究では、疾患を全国的に啓発し、実態を把握する目的で、全国調査を施行した。また、既報告例を経験した施設には、直接電話または文章送付による調査を行った。

B. 研究方法

日本内分泌学会に属する303の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、過去1年間に診療した副腎皮質機能不全、食道

アカラシア、無涙症、筋萎縮・筋力低下を有する患者数を調べた。

本学の神経内科学、小児科学、消化器・総合外科学教室と共同で、AAA症候群の疑われる例では遺伝子検査を実施し、患者線維芽細胞を用いて、ALADIN遺伝子異常に伴う、遺伝子発現変化について検討した（CodeLink Human Whole Genome Bioarray）。詳細は、「AAA症候群の分子遺伝学的研究」の項参照。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示1号）を遵守した。研究的遺伝子解析および患者線維芽細胞を用いた研究は、本学の倫理委員会承認されている。

C. 研究結果

全国 47 都道府県のうち 41 都道府県に属する合計 160 施設から（回収率 53%）一次調査票の回答を得た（表）。このうち 2 症状以上の合併例を経験した施設のうち、明らかに他疾患であることが明記されていた施設を除く 4 施設に加え、AAA 症候群を経験した 1 施設へ直接交渉を行い、二次調査票を送付、4 施設から詳細な臨床情報を得た。遺伝子異常を有する例は、過去に報告のあった例であり、現在も外来通院されていた。1 例では、2 症状のみの合併であったが、希望により遺伝子検査が施行され、結果は陰性であった。副腎皮質不全がみられた 2 例では、依然としてステロイドの内服補充療法を受けているが、日常生活に支障があるほどの症状の進行はなかった。しかし、1 例では報告時には神経徴候は不明であったが、今回の調査により、腱反射の亢進が認められた。

遺伝子発現に関しては、酸化ストレスの無い状態で、患者細胞では正常細胞に比べ、72 遺伝子の発現増加が、108 の発現低下が示唆された。酸化ストレス下では、55 遺伝子の発現増加が、74 遺伝子の発現低下していることが示唆された。詳細は後述の「AAA 症候群の分子遺伝学的研究」の項参照。

D. 考察

212 例の副腎皮質機能不全の症例中、わずかに 3 例の ALADIN 遺伝子異常例が存在していた。本疾患は、副腎機能不全の中でもまれな疾患であると言える。しかし、本疾患では、食道アカラシアや運動機能障害が合併し、日常生活に影響を与えることが知られており、依然として鑑別は重要である。

既報告症例に関して（Endocr J. 2002;49:49 . Endocr J. 2004;51:473.）、その近況調査から、副腎機能不全は依然として残存するものの、生命予後は良好であることが判明した。しかし、神経徴候は軽度であるが、進行していると考えられた。

E. 結論

遺伝子異常を有する例の生命予後は必ずしも、悪くは無いが、神経症状は進行性であることが示唆される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Hirano M, Shima M, Nakajima Y, Fukui H, Hara Y, Ueno S. Japanese patients with triple A syndrome. International Society for Autonomic Neuroscience 2009.
2. 平野牧人、福井 博、中島祥介、嶋緑倫、原 嘉昭、上野 聡. 本邦における AAA(トリプル A)症候群の実態. 内科学会近畿地方会 2009.
3. 平野牧人、嶋 緑倫、福井 博、中島祥介、原 嘉昭、上野 聡. 本邦における AAA(トリプル A)症候群の臨床遺伝的検討. 日本神経学会近畿地方会 2009.
4. 平野牧人、嶋 緑倫、福井 博、中島祥介、原 嘉昭、上野 聡. AAA(トリプル A)症候群における小児期からの臨床経過. 小児科学会 奈良地方会 2009.
5. 町田洋太、平野牧人、嶋 緑倫、福井 博、中島祥介、原 嘉昭、國本雅也、上野 聡. 本邦における AAA(トリプル A)症候群の臨床的特徴. 日本内科学会関東地方会 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表. AAA症候群全国実態調査結果 (内分泌学会)

対象施設数	回答率	AR	Ac	Al	Ad	Mo	Ac	Ac	Ac	Al	Al	Ad	Ac	Ac	Ac	Al	All	Gene	陽性	
							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
北海道	12	75%	0	4	131	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
青森県	2	100%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
秋田県	1	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岩手県	1	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
山形県	3	33%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
宮城県	6	50%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福島県	1	100%	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
栃木県	4	75%	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
群馬県	5	80%	0	15	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
茨城県	5	60%	0	1	15	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
埼玉県	10	60%	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
山梨県	3	67%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
千葉県	15	33%	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
東京都	44	50%	0	1	117	32	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
神奈川県	19	37%	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
新潟県	5	60%	0	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
長野県	4	50%	0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
静岡県	7	29%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
愛知県	23	52%	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
石川県	3	100%	0	0	20	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
富山県	3	33%	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福井県	3	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岐阜県	8	63%	0	0	20	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
三重県	2	50%	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
滋賀県	2	100%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
京都府	7	43%	0	1	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
奈良県	3	33%	1	9	13	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
大阪府	32	47%	0	2	7	27	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
和歌山県	1	100%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
兵庫県	12	58%	0	4	6	40	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
岡山県	3	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
広島県	4	75%	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
鳥取県	2	50%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
島根県	4	75%	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
山口県	3	33%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
香川県	6	33%	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
徳島県	2	50%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
愛媛県	2	50%	0	3	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
高知県	4	75%	0	0	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
福岡県	13	77%	0	2	2	4	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	
佐賀県	1	100%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
大分県	2	100%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
長崎県	4	25%	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
宮崎県	2	50%	0	0	10	10	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
熊本県	2	50%	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
鹿児島県	1	100%	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
沖縄県	2	100%	0	0	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
合計	303	53%	1	44	388	212	81	1	0	0	1	0	2	0	0	0	1	2	4	3

AR, 劣性遺伝; Ac, アカラシア; Al, 無涙症; Ad, 副腎不全; Mo, 運動ニューロン障害; X+Y, 2症状のみ合併; X+Y+Z, 3症状のみ合併; All, 4症状全て合併; Gene, 遺伝子検査施行数; 陽性, 遺伝子異常陽性

AAA 症候群の小児外科分野における実態調査

研究分担者 中島祥介 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 教授

【研究要旨】

AAA症候群は食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全、筋萎縮・筋力低下が合併する常染色体劣性疾患である。小児外科学的には、食道アカラシアが問題となり、多数例で、小児期から嘔吐を繰り返す。本研究では、AAA症候群の啓発およびその実態把握を目的とし、全国調査を施行した。すなわち、日本小児外科学会に属する92の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付した。また、関連各科と協力し、遺伝子診断も行った。調査では、58施設（回収率63%）から回答を得た。食道アカラシアは過去1年間では全国で22例と多くはなかった。また、新たな遺伝子異常確定例は見出せなかった。小児外科分野では、本疾患はまれであることが判明したが、食道アカラシアで発症する例も多く、鑑別時には念頭に置くべき疾患であると考えられる。

A. 研究目的

AAA症候群は食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全、筋萎縮・筋力低下が合併する常染色体劣性疾患である。原因遺伝子はALADINであるが、原因不明例も多い。小児外科の分野では、食道アカラシアが問題となる。多くの症例では、小児期より繰り返す嘔吐を特徴とし、手術または、内視鏡的拡張術を行うと、症状の改善をみるが、その後再発を繰り返す場合もある (Mol Genet Metab 2007;92:359)。本研究ではAAA症候群の啓発およびその実態把握を目的として、全国調査を施行した。

B. 研究方法

日本小児外科学会に属する92の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、過去1年間に診療した食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全、筋萎縮・筋力低下を有する患者数を調べた。

また、本学の神経内科学、消化器・内分泌代謝内科、小児科学教室と共同で、AAA

症候群が疑われた患者の遺伝子検査および、患者線維芽細胞を用いて、ALADIN遺伝子異常に伴う、遺伝子発現変化について検討した (CodeLink Human Whole Genome Bioarray)。詳細は、「AAA症候群の分子遺伝学的研究」の項参照。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示1号）を遵守した。研究的遺伝子解析および患者線維芽細胞を用いた研究は、本学の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

合計58施設から（回収率63%）、一次調査票の回答を得た（表）。このうち2症状以上の合併例を経験した1施設へ二次調査票を送付するも、回答は得られなかった。本例は、すでに遺伝子異常を報告された症例であった(Q237X 変異)。小児外科学分野では、新たな遺伝子異常は検出されなかったが、神経内科学分野で2