

特許権により経済的利益が生じる可能性があります，試料の提供者はこれについても権利がありません。

(8) 遺伝子解析が終わった試料がどう扱われるか

血液などの試料は，匿名化されたまま厳重に保存され，原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ，将来の研究のための貴重な資源として，研究終了後も保管させていただきます。

(9) バンク事業への協力について

血液や DNA などの試料を集め，誰にもどこの誰のものかわからないようにした（連結不可能匿名化）上で広く研究用に提供する事業（バンク事業）が行われています。将来，別の遺伝子解析研究のために使わせていただけるよう，試料をバンク事業に提供し，国民の共有財産として様々な研究に利用させていただくことも併せてお願いします。

(10) 遺伝子解析の費用について

遺伝子解析は研究費によって行われますので，その費用をご家族が払う必要はありません。しかし，遺伝子解析の結果により病気の診断が付き新たな検査や治療が必要となったときや遺伝カウンセリングには，一般診療と同様の個人負担となります。また，この研究への協力に対する報酬は支払われません。

(11) 遺伝の悩み及び遺伝子解析前後の不安に対する遺伝カウンセリング

病気のことや遺伝子解析に関して，不安に思ったり，相談したいことがある場合は，遺伝カウンセリング担当者（\*）が相談を受けます。診療を担当する医師，インフォームド・コンセント担当者等にその旨お伝えください。その場合，病気の予防・診断・治療に最善を期すだけでなく，患者さん・家族の方の気持ち，考え方，ライフスタイル，社会的背景を尊重し，納得のいくまであらゆることに関する相談・カウンセリングを行います。それによって，精神的にも最善の結果が得られるようフォローアップいたします。

（\*） 神奈川県立こども医療センター 神経内科あるいは遺伝科

研究責任者

和田敬仁

神奈川県立こども医療センター 神経内科

〒232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4

電話；045-711-2351 FAX；045-721-3324

E-mail：twada@kcmc.jp

## 資料 5

### ATRX 遺伝子変異の解析についての意思の確認書

<説明を受け理解した項目>

遺伝子について

研究協力は自由意思で、協力しない場合も不利益は受けません。文書による同意の撤回も自由です。

希望により、研究計画書を見ることができます。

研究目的と方法：遺伝子の構造や機能の解析により、病気との関係を調べ、より正確な診断ができるようにしようとするものです。血液 10-20ml を採血し、DNA、RNA を取り出して、X 連鎖  $\alpha$  サラセミア・精神遅滞症候群(ATR-X)の原因である可能性のある ATRX 遺伝子という遺伝子などを解析します。

検体提供者に対する利益と不利益：診断が確実な場合、遺伝子解析によって診療方針が大きく変わることはありません。診断が確実ではない場合は、診断が確実となり、予防・早期診断などに有益な可能性があります。遺伝子変異が見つからない場合もこの疾患であることを否定できない可能性は残ります。但し原因の遺伝子変異がわかれば、女性血縁者に対しての保因者診断が可能になり、お子さんの出産を考える場合の遺伝カウンセリングの手がかりとなります。

検体と診療情報は、分析前に、住所・氏名などを削り、新しく符号をつけます(匿名化)。個人名とこの符号を結びつける対応表は、検体採取を行った施設において厳重に保管します。解析結果の説明などが必要な場合には、この符号を氏名に戻す操作を行います。

遺伝子解析結果の開示：希望される場合、解析結果の説明を本人に対してのみ行います。承諾なしに他の人に告げません。しかし、ある条件下では血縁者に連絡を取る可能性もあります。

研究の成果は、個人が特定されない方法で学術雑誌等に公表されることがあります。

研究から知的財産権が生じても、検体提供者には属しません。

検体を匿名化のまま遺伝子診断終了後も保管するか廃棄するかについて。将来、検体を研究に用いる場合は、改めて研究計画書を遺伝子解析専門倫理委員会に提出し承認を受けます。

不安や相談がある場合、遺伝カウンセリングを受けることができます。

解析に関する費用の負担はありません。

説明者の氏名および職名

---

説明者の署名または記名・押印

---

以上について、説明文書を用いて説明を受けたことをチェックを入れて確認し、次に研究協力及び結果の開示についての意思を明らかにします。(1・2・3のいずれか及び4・5のいずれかに○を付け、署名して下さい。)

1. 本遺伝子解析を受けることに同意します。また、私の検体が将来、実施される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。
2. 本遺伝子解析を受けることに同意します。しかし、私の検体を将来、医学研究に使用しないでください。
3. 本遺伝子解析を受けることに同意しません。
4. 私の検体の本遺伝子解析の結果を知りたい。
5. 私の検体の本遺伝子解析の結果を今は知りたくないが、私が後日(5年以内)希望したときには教えてほしい。

本人氏名： \_\_\_\_\_

住所： \_\_\_\_\_

電話： \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

本人署名または記名・押印： \_\_\_\_\_

代諾者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者と本人との関係： \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

代諾者署名または記名・押印： \_\_\_\_\_

#### <追加事項>

偶然に重要な遺伝情報が見つかった場合、それを知りたいですか？(いずれかに○をつけてください) ・はい ・いいえ

不慮の事故等で遺伝子解析の結果を聞くことができなくなった場合、どうされますか？(いずれかに○をつけてください) ・誰にも伝えない。 ・下記の人に伝えて欲しい。

氏名：

続柄：

住所：

電話番号：

\* 本意思の確認書のコピー一部を必ずもらってください

研究責任者

和田敬仁

神奈川県立こども医療センター 神経内科

〒232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4

電話； 045-711-2351 FAX； 045-721-3324

E-mail： twada@kcmc.jp

ATR-X 症候群をお持ちの患者さんやご家族と共に

Q. ATR-X とは、どのような疾患ですか？

A. ATR-X は、X 連鎖  $\alpha$  サラセミア・精神遅滞症候群 (X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome) の略称です。

「X 連鎖」とは；発症の原因となる遺伝子（設計図）が X 染色体に載っている、ということを表しています。（後で、ご説明します）

「 $\alpha$  サラセミア」とは；血液中の赤血球の中にある、酸素を運ぶ役目をしているヘモグロビンを構成するグロビンというタンパクは  $\alpha$  と  $\beta$  を 2 つずつ、計 4 つが組み合わさって出来ています。 $\alpha$  サラセミアでは、 $\alpha$  鎖が量的に不足していて、 $\beta$  鎖が過剰な状態を指します。

精神遅滞とは；通常、運動や言葉の発達の遅れを伴います。

Q. 疾患について、もう少し詳しく教えてください。

A.

1. 患者さんは、皆さん男性です。

2. 精神運動発達の遅れ：多くの患者さんでは、言葉を使ってお話しをすることが難しいです。しかし、ジェスチャなどで、コミュニケーションが可能な患者さんもいらっしゃいます。自分で歩くことが困難な患者さんが多く、歩き始めが 10 歳代と遅れることがほとんどですが、3 歳くらいから歩き始める方もいらっしゃいます。

アルファサラセミア（血液のなかの酸素を運ぶグロビンというタンパク質が十分には作られていない。）

3. 消化器の症状：特に、嘔吐を繰り返す、空気を飲み込んでお腹が張ってくる、腸管の動きが悪くなる（イレウス）、便秘を繰り返す、などが頻度が多い症状です。周期的に繰り返す患者さんもいらっしゃいます。乳児期には、経管栄養が必要な患者さんが多いですが、乳児期を過ぎると経口可能となるかたが多いです。

4. 骨格。背骨が曲がる（側弯症）、指の関節がまっすぐ伸びにくい、といった症状を認めることがあります。

5. 外性器：精巣が降りきらない（停留睾丸）、小さい（小精巣）、ペニスが小さい、などの症状を認めることがあります。

6. 特徴的な顔立ち

7. 特徴的な行動：いつも口に手を入れている、手のひらを上にして首を絞める、手を口に入れて嘔吐を誘発する。常同運動（指をこねる、など）。周期的に、意識が悪くなる、元気がなくなる、何も食べなくなるといった発作（てんかん発作とは異なります）

8. サラセミア：検査で判る所見です。貧血の原因の一つですが、健康上の問題となるこ

とはほとんどありません。患者さんの20%では見つかりません。

9. てんかん：脳波異常を伴うてんかん発作を認める患者さんが3割ほどいらっしゃいますが、通常、お薬で改善しやすい、と考えられています。

Q. どうして、そのようなことが起こるのですか？

A. X染色体にある、ATRX遺伝子（設計図）が上手く働かないことにより、発症することが分かっています。

生まれつき持っているこの仕組みの設計図（遺伝子）が、上手く書かれていないことにより発症します。ですから、「妊娠中にこうしておけば良かった、こうしておけば防ぐことが出来た」という疾患ではありません。設計図が上手く書かれていなかった、ということは、偶然の出来事です。

Q. 染色体、遺伝子って何ですか？

A. ひとは、みんな、お父さん、お母さんから設計図（遺伝子）をもらいます。

ヒトの設計図（遺伝子）の数は約3万種類あります。

ATRX遺伝子はその一つです。

「遺伝子＝設計図＝音楽の曲」「染色体＝カセットテープ」と考えるとわかりやすいです。お父さん、お母さんから曲（遺伝子）を渡す方法は、それぞれ、3万曲を23本のカセットテープ（染色体；第1～22巻と付録XあるいはY）に分けて、お子さんに伝えます。

ですから、お子さんは、46本のカセットテープ（第1～22巻を2本ずつ、付録XとY、あるいは付録XとX）を受け取ります。

付録XとYをもらえば男の子、付録XとXをもらえば女の子ということになります。

3万曲は、お父さん、お母さんからそれぞれ受け取るので、同じ曲を2つずつもらうことになります。

ATRX遺伝子(曲)は付録Xのテープ(染色体)に載っています。

Q. どうして、男の子だけに発症するのですか？

A. それは、ATRXという設計図が、男性か女性かの性別を決める設計図と関連した場所にあるからです。

今注目している、ATRXという曲（遺伝子）は付録Xというテープ（染色体）に載っています。つまり、男の子（XとY）ならATRXという曲を1曲、女の子（2つのX）なら2曲持っていることになります。

女の子は2曲持っているので、1曲が上手く書かれていなくても、もう一つは問題ないので症状がありません。しかし、男の子の場合は、一曲しか持っていないので、これが上手く書かれていないと、正常な設計図を持たないことになり、病気になってしまいます。

これが、男の子だけで発症する理由です。

Q. どうして、設計図（遺伝子）が上手く書かれていないのですか？

A. 2つの場合があります。

(1) お母さんの2つの ATRX 遺伝子のうちの 하나가上手く書かれていなかった。（一般的に、遺伝するといわれているタイプ）

(2) お母さんの ATRX 遺伝子は2つとも正常だが、お子さんが作られる早い段階（受精卵）で、設計図の異常が起こった。（遺伝しないといわれているタイプ）

一般的に、お母さんが保因者（1のタイプ）である確率は2/3、保因者でない（2のタイプ）確率は1/3といわれています。

もし、お母様の男の兄弟、お母様の姉妹の男のお子さん、あるいは、お母様の母方のおじさんが同じ疾患を発症しているとする、お母様自身は（1）の保因者であることが確実となります。また、ご兄弟が2人以上で発症している場合（兄弟例）は、お母様が保因者である可能性は高くなります（まれに、性腺モザイクとよばれるタイプがあります。）

Q. もし、保因者と診断された場合、何か注意することはありますか？

A. お母さんが保因者であっても、健康であることには、今までと同様です。

次のお子さんを希望される場合は、いくつかの点を考慮しなくてはなりません。

もし、男の子だと、2分の1の確率で健常児、2分の1の確率で ATR-X の患者さんであると予想されます。女の子だと、皆、健常児ですが、保因者である確率は2分の1となります。

Q. 保因者かどうかは調べなくてはならないのですか？

A. かならずしも、明らかにする必要はありません。なぜなら、お母さんが保因者であるかどうかは、患者さんであるお子さんの医療には全く関係ないからです。もし、ご自分が保因者かどうかを調べたいとお考えだしたら、いろいろなことを考えなくてははいけません。十分な遺伝カウンセリングが必要です。

(1) なぜ、調べようとするのか？

(2) 結果が出た時に、誰にとって、役に立つ情報となるのか。

(3) 知らなくてもいい情報を知ってしまうことにはならないか？

(4) 検査自体が可能なのかどうか？

一方で、保因者であると診断されれば、次子を授かることを希望される場合、大切な情報となります。また、お母さん方に親族がいらっしゃる場合、必要な情報を親族に伝える必要があるかどうか、慎重に検討する必要があります。

特に、患者さんの、通常未成年である姉妹の保因者診断を行うことには、十分慎重である

べきで、通常、診断を受けようとする者が成人に達してから、自分の意思で受けることが原則です。

ここで、注意が必要です。X連鎖性の疾患で、お母様の保因者診断をすることは、決して、「犯人捜し」をしているのではないことに注意しなければなりません。

遺伝子の変化による疾患は、偶然の出来事です。お父様も、お母様も誰でも3万個の遺伝子のうち十数個は異常であると推定されています。皆健康でいられるのは、それぞれ2個ずつある遺伝子のうちの一方が壊れていても、何ら支障がないからです。ただし、お子様で偶然、壊れた遺伝子同士が出会った場合、発症することになります。X連鎖性の場合、上に述べた理由で、男子のみ発症することになり、女子は発症せずに、保因者となる可能性があります。

Q. 治療はありますか？

A. 現段階では、根本的な治療方法はありません。

しかし、イギリスや日本を中心に患者さんの情報が次第に集まってきているので、どのようなことに気をつければよいか、使わない方がいい薬があるか、など、少しずつ分かってきています。

Q. これからどうすればいいですか？

A. 症状は、患者さん一人一人皆違います。

主治医の先生を中心に、定期的に診察してもらうことが大切です。また、適切なリハビリテーションを行って、手足を十分動かさないことで関節が硬くならないようにすること、は大切です。

ATR-X 症候群は、未だ余り知られておらず、医学的な情報が十分ではありません。お父様、お母様方が一番の主治医です。情報を交換しながら、お子さんと共に皆さんで頑張っていきましょう。

(作成：神奈川県立こども医療センター 神経内科 和田敬仁、平成21年8月3日)

連絡先：twada@kcmc.jp



第1回  
X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群  
(ATR-X症候群)  
患者さんに関わる皆さんのための勉強会

平成22年2月20日  
神奈川県立こども医療センター  
講堂



和田 皆さん、こんにちは。はじめまして、神奈川県立こども医療センター神経内科の和田です。どうぞ、よろしくお願ひします。今日はお休みにもかかわらず、たくさんの方々にお集まり頂き、どうもありがとうございました。何人お集まりいただけるか、なかなか把握できなくて、準備に手間取ってしまって、申しわけありません。

それでは、「第1回X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群 (ATR-X 症候群) 患者さんに関わる皆さんのための勉強会」を開催します。企画は前から考えていたのですが、最終的に皆さんにアナウンスするのがたいへん遅くなってしまったにもかかわらず、こんなに多くの方に集まっていたで大変うれしく思います。

### 今日の目標

まずは、ATR-X症候群のことを理解しましょう

1人でも集まれば  
大きな力になるかもしれない

今日の目的はここに書いてあるように患者さんやご家族、そして患者さんにかかわる皆さんのための勉強会という形にしました。なかなか聞きなれない病名ですし、実際に診断する私たちの間で

も必ずしもよく知られた病気ではありません。日本では現在までに 50~60 症例が診断されている、非常にまれな疾患と考えられています。

### 第1回勉強会のメニュー

- ATR-X症候群ネットワークジャパンとは  
- 神奈川県立こども医療センター 神経内科 和田敬仁
- ATR-X症候群はどんな病気かな？  
- 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司
- 情報交換会  
- 参加されている皆さんが主役

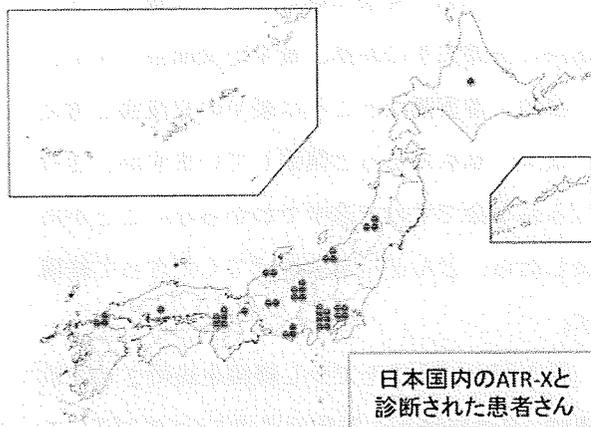
今日の予定は1時から4時くらいまでということで、前半が私と神奈川県立こども医療センター遺伝科の黒澤先生のお話、後半が交流会ですが、この会の一番重要なところは後半の交流会と考えています。私もちょっと緊張していますが、ざっくりばらんな会ですので途中でわからないことがありましたら、どんどん手を挙げてくださって結構です。

第1回ということで少し経緯を説明させていただきます。私は卒後 5-6 年目の平成 7~8 年ごろ、この神奈川県立こども医療センターで、研修させていただく機会がありました。その2年間の数週間に重症心身障害児施設に入所された、診断がついていなかった3人の患者さんが皆 ATR-X 症候群であることが分かりました。非常に不思議な病気だなと感じたことをきっかけにして、以来ずっとこの ATR-X 症候群を中心にかかわらせていただいています。ちなみに後でご紹介しますが、黒澤先生は日本で初めて ATR-X 症候群の診断をされた先生です。

今日の目標は ATR-X 症候群という、ご自分たちが関わっているお子さんたちの病気というのでしょうか、病態、ないしは体質と言ってもいいのかもしれませんが、それがどういうものなのか、どういふところが問題なのかというところをわかっ

ていただくということです。そうすれば、すぐ明日の治療には結びつかないかもしれませんが、一つの大きな手がかりになるのではないかと考えています。

もう一つは非常にまれな疾患ということで医者もわからなければ、ご家族も医者に聞いてもわからないので立ち往生してしまう。どうしていいか不安になってしまうというところですが、このような勉強会を通して横のつながりとか、ひとりだけじゃない、孤立していないと感ずることが、明日から生かされれば、今日の勉強会の意義はあったかなと思います。



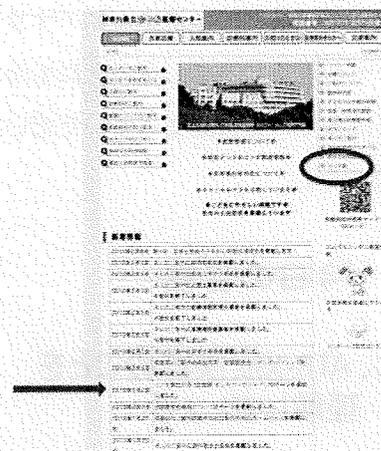
さて、ここに日本の地図があります。先ほどお話ししたように日本で今、50~60症例の患者さんがATR-X症候群と診断されています。50から60症例と幅があるのは、必ずしも登録するという制度がないですから、完全に把握し切れないということが一つあります。私が平成8年ぐらいから日本人の症例に関して全国から検体を集め、おおむね9割以上は把握していると考えていますが、遺伝子検査では大阪の岡本先生や山口大学の先生、ほかにも個人的にされている先生もいらっしゃいます。そういう意味では、まだ私の知らないところで患者さんがいらっしゃるかもしれないということで幅があります。

ATR-X症候群は、風土病ではなく、遺伝性の疾患なので、地域差がなく、全国に同じように診断

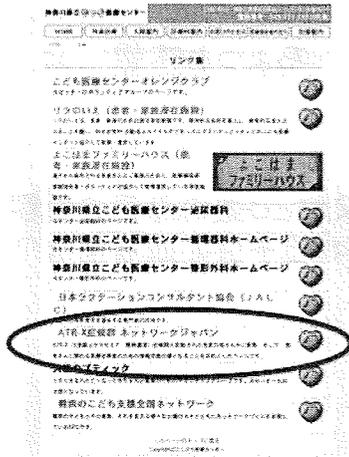
されている方がいるはずなのに、スライドを見ていただくとおわかりのように、かなりばらつきがあるのがわかります。かなりラフな図ではありますが、こうやって見るとやはり遺伝科が充実していて、黒澤先生を初め非常に診断に長けた先生がいらっしゃる神奈川県が一番多いというデータです。

最近、医療者の中で周知されるようになってきたのか、毎月のように私ないし黒澤先生のところに、ATR-X症候群が疑われる患者さんのご相談があります。

ちなみに、世界では200症例ぐらい診断されていると言われています。日本の50症例を入れての200症例なので、日本の割合が高いということになります。世界では後でご紹介しますけど、疾患の原因となる遺伝子を見つけられたイギリスのオックスフォードのGibbons先生が一番診断されていますが、200症例ということで世界的にもまだ少ない疾患です。まだ診断されていない患者さんが多いのではないかと思います。



皆さんはもうごらんになったかもしれませんが、平成22年2月2日にATR-X症候群のホームページをつくりました。これは神奈川県立こども医療センターのホームページです。ここで子ども医療センターを探していただいて、リンク集というところから進んでいただくと、「ATR-X症候群ネットワークジャパン」と勝手に私が命名したホームページにたどり着きます。



平成 21 年の 4 月からこの神奈川県立子ども医療センターに勤務していますが、それまでは 6 年半、長野県の信州大学にいました。その時からぜひこういうホームページをつくりたいと思っていましたが、やっとここに来て夢がかなったという感じですが、今日も会場にいらっしゃる患者さんのご家族が作られたホームページにもリンクされています。

## ATR-X症候群とは？

X-linked  $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome

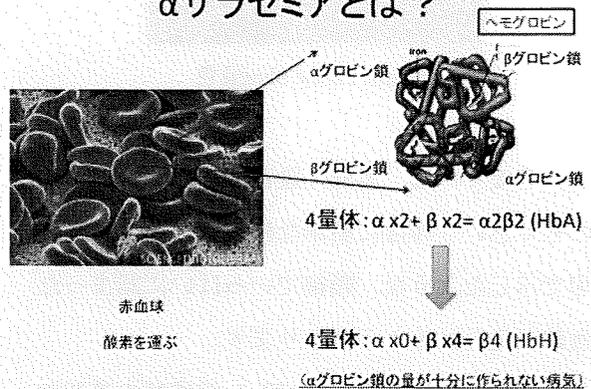
X連鎖  $\alpha$ サラセミア 発達の遅れ 症候群

(MR)

いよいよ、ここから、まずどんな病気かということをお話して、具体的な症状については黒澤先生からお話があります。ATR-X 症候群と私が最初に診断した時、何て格好いい名前だろうというのが一番の印象でした。これは X-linked  $\alpha$ -thalassemia / mental retardation syndrome の(頭文字をとった) ATR-X で、Xは X-linked、 $\alpha$ -thalassemia の A T、retardation の R ということ、日本語でいうと、X連鎖  $\alpha$  サラセミア・発達の遅れ(精神遅滞)症候群ということになります。

$\alpha$  サラセミアというのは、東南アジアでは多く、日本では非常に少ない血液の病気です。血液の病気という用語があるかもしれませんが ATR-X 症候群の患者さんが  $\alpha$  サラセミアで困ることはありません。

## $\alpha$ サラセミアとは？

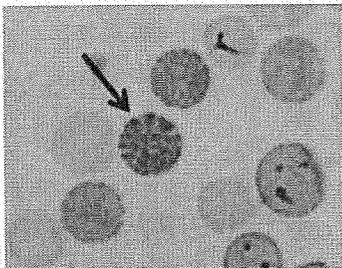


スライドに、円盤のような形をした赤血球を示しています。酸素を運ぶ重要なトラックの役割を果たします。この赤血球の中には酸素が炭酸ガスのように溶け込んでいるのではなくて、ヘモグロビンというトラックのようなものに酸素がくっついて運ばれるということになります。

トラックは四つの鎖できています。ここに  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$  グロビンと書いてありますが、 $\alpha$  グロビンは二つ、 $\beta$  グロビンは二つ、合わせて四つ。こういうのを難しい言葉で 4 量体といいます。 $\alpha$  と  $\beta$  が 2 個ずつで一つのトラックができて、これで酸素を運ぶ仕組みになるわけです。

では、 $\alpha$ サラセミアとはどういうことかという  
と、 $\alpha$ と $\beta$ がここでわかるように2個対2個で量  
は同じということになりますが、この $\alpha$ がつくら  
れない、 $\beta$ に対して $\alpha$ の数が少なくなる、 $\beta$ 優位  
になってしまう、 $\beta$ のほうが多くなってしまいう状  
況を $\alpha$ サラセミアといいます。ですから、 $\alpha$ 、 $\alpha$ 、  
 $\beta$ 、 $\beta$ の $\alpha$  2  $\beta$  2が普通に流れているヘモグロビ  
ン赤血球の中にあるものですが、 $\alpha$ サラセミアと  
いう状態は $\alpha$ が $\beta$ に対して不足し、 $\beta$ だけの4量  
体ができる。これが $\alpha$ サラセミアという病態にな  
ります。

### $\alpha$ サラセミア(HbH: $\beta$ 4)



Brilliant Cresyl Blue染色

$\alpha$ サラセミアは、血液と染色液をまぜて顕微鏡  
でのぞくという非常に簡単な検査で診断されます。  
矢印で示したような、顆粒でいっぱいに詰まった  
赤血球が見られるようになります。

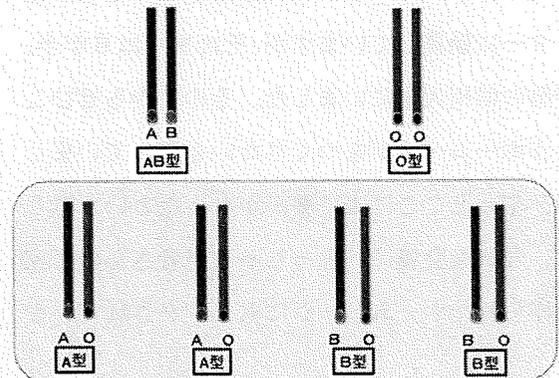
これを証明することが、ATR-X 症候群の診断の  
大きな手がかりになります。ただし、患者さんの  
2割では見つかりません。見つかる場合でも、赤  
血球 1000 個ないし数千個に 1 個程度しか見つか  
らないという方もいらっしゃいます。ですから、  
ATR-X 症候群の患者さんが、 $\alpha$ サラセミアで酸素  
が運ばなくて、それで息切れしてしまうという症  
状が出ることはありません。

## ちょっと休憩

### AB型の父親とO型の母親の両親から 生まれる子供の血液型は？

かたい話ばかりで疲れませんか。ちょっと休憩  
ですが、どうしても ATR-X 症候群を理解するには、  
遺伝の話ないしは染色体、遺伝子という話が出て  
きますので、その説明を簡単にさせていただきます。  
「AB型のお父さんとO型のお母さんでは生ま  
れる子供の血液型は何ですか。」よくこういう話は  
小学生でもあるかと思えます。皆さんも何となく  
A型かB型のお子さんが生まれる可能性があるとい  
うのはご存じかと思えます。

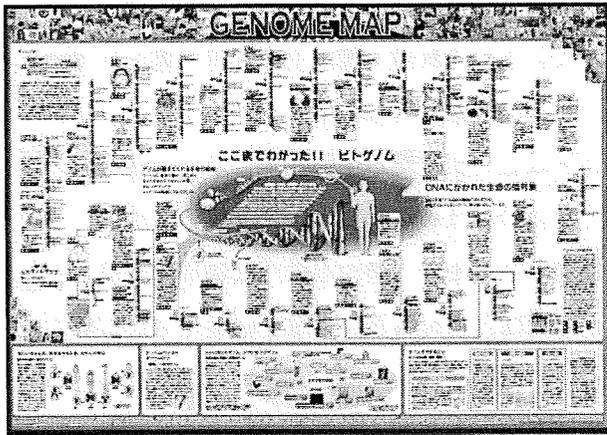
### AB型の父親+O型の母親



それはどういうところから来ているかという  
血液型を決める性質ですが、AB型の人にはAとB  
を持っていて、O型の人にはOを二つ持っている。  
だからその組み合わせでAO、AOだったらAだ  
し、BO、BOだったらBになる。これを一本ず  
つもらう。こっちのどっちと組み合わせるかとい  
うことで決まってくる。A型といってもAAの人  
もいれば、AOの人もある。何となく、ご存じか  
と思えます。

ここで重要なのは、血液型を決める情報を2つ

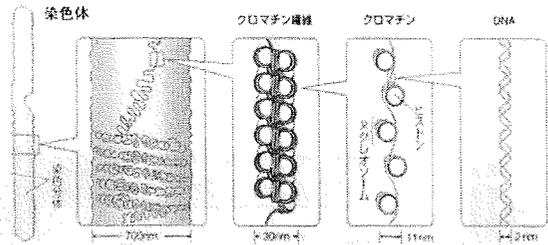




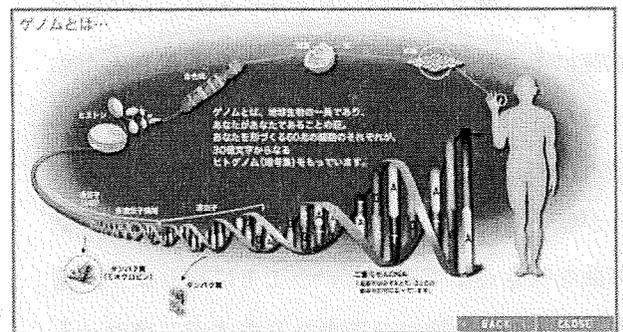
興味があれば「GENOME MAP」とインターネットで入れるとこんな図がもらえます。ここに1番染色体、1番目のカセットテープはこんなに大きい。ずっと行って22番はこんなに小さい。同じカセットテープでこんなにサイズが違う。ここにどんな曲が載っているかというのを細かく書いてるのが、この地図です。ここにX、Yというのがありますが、女性はXが二つでこんなに大きいのにに対して、男を決めるYというのはこんなにちっぽけであるという図です。



先ほど血液型の話をしました。例えばさっきの図の9番だけを大きくかくと、9番というカセットテープには1148個の曲が載っていて、ABO血液型を決めるのは、ちょうど9番の先っちょに録音されていますというようなことが示されている。



実際さっき見た棒みたいな染色体は、細かく見るとひものようなものがぐるぐる巻かれています。最終的には2メートル近いものがヒトの体の中の一つ一つの細胞に入っていますが、さっき示したはしごみたいなのがこういう染色体になっているということになります。



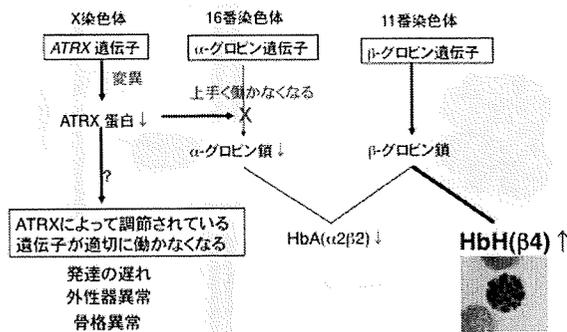
つまり、ヒトの体、大人では60兆ぐらいの細胞から成っているとされていますが、細かく見ると細胞という小さな単位があって、その中にお父さん、お母さんからもらった情報が染色体という形で全部入っている。さっきは棒みたいな形だったが、実は伸ばしてみると2メートルぐらいのひものようになって、よく見るとはしごみたいになって、ド・レ・ミ・ファ・ソ・ラ・シのかわりにA、C、G、Tという四つの文字で書かれている暗号が載っている。こういうものだということです。



私もこの先生のところを2回留学させていただく機会がありました。Gibbons先生は2005年には倉敷で行われた第50回日本人類遺伝学会での記念講演の演者として招待され、来日されました。

書いていますが、もし適切にONになっていないならOFFに、ONになってしまっているならOFFにしてあげればよい、というのが治療戦略ということになります。話はそう簡単ではありません。

## ATR-Xにおける病態



ATR-X 症候群はどんな病気かというのをここに簡潔にまとめてあります。X染色体という男・女を決める染色体にある、ある設計図(ATR-X遺伝子)がうまく働かないと、16番目に載っているαグロビン遺伝子が、設計図(αグロビン遺伝子)はあるけど物(αグロビン鎖)をつくらなくなってしまう。他にもさまざまな遺伝子がうまく働かなくなるために、指の先細りとか、骨格が変形する、おちんちんがちょっと小さめ、発達が少しのんびりしている、中には心臓の奇形を伴うなど、非常に多彩な症状を示すと想像されています。

## ATR-X症候群とは？

様々な遺伝子が、その構造は問題ないのに、適切に働くことが出来ない病態



治療戦略

OFFならONに、ONならOFFにすればよい

(例)αグロビン遺伝子はその構造は問題ないから、働くようにすればよい

ということは、ATR-X 症候群では、いろんな遺伝子(その一つはαグロビン遺伝子)の構造は問題なく体の中にあるのだけれども、うまく働いていない状態と言えます。ですから治療戦略と簡単に

## 女王蜂 v.s. 働きバチ



- 遺伝情報はどちらも同じ(雌のミツバチ)
  - 持っている遺伝子は皆同じ
- 幼虫がロイヤルゼリーの摂取→女王蜂に
  - ある遺伝子(Dnmt3遺伝子)がOFFになる
  - 別の手段でDnmt3遺伝子を抑制すると女王蜂に!
- 摂取する栄養素により、発生の運命が変わる!
  - 食事や栄養で、遺伝子のON・OFFを調節できる可能性がある

### ATR-X症候群と共通のメカニズム

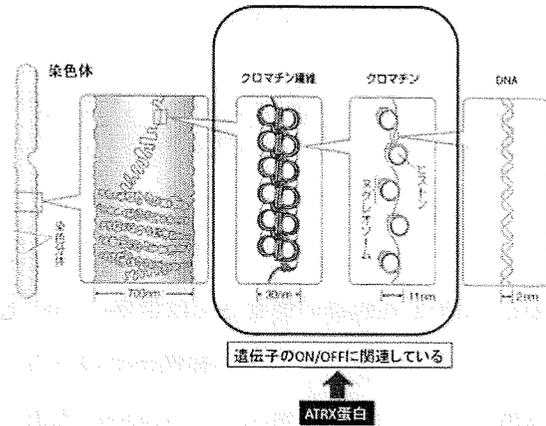
ここで第2の休憩です。皆さん女王蜂と働きバチをご存じでしょうか。どちらも、雌のミツバチです。体の中にある遺伝情報は全く同じですが、女王蜂は幼虫のときにロイヤルゼリーを食べると女王蜂になります。

なぜこうなるかは今までわからなかったのですが、ちょうど2年前の2008年3月に、何万個かある遺伝子のある1個だけが、どうも女王蜂では働いてないということがわかりました。つまり、ロイヤルゼリーを食べるとある遺伝子が働かなくなってしまう。別の方法でこの遺伝子を働かないように実験的に壊すと、みんな女王蜂になったというお話です。

ATR-X 症候群とどこが結びつくのだ、という感じがするかもしれません。これは遺伝情報は全く同じなのに、栄養によって遺伝子をONにしたり、OFFにしたり、調節ができる可能性があるということを示しています。

遺伝子の働きがうまくいかない他の疾患では、ある食事をとることで症状を軽くできないかということが行われ始めています。「ATR-X 症候群とミツバチが共通のメカニズム」というとかなり飛躍がありますが、ATR-X 症候群において、どの遺伝

子が上手く働いていないのだ、ということが分かれば、食事療法などの可能性が出てくるかもしれないということです。



染色体とDNAの関係を示しています。赤で囲った、DNAの糸巻き状態は遺伝子のONあるいはOFFの状態と密接な関係があります。これを調節しているのが、どうも ATRX 蛋白の働きと考えられています。ATR-X 症候群では、これが適切に働かないので、ONになるべき遺伝子がOFFになって、OFFになるべき遺伝子がONになってしまうと想像されています。

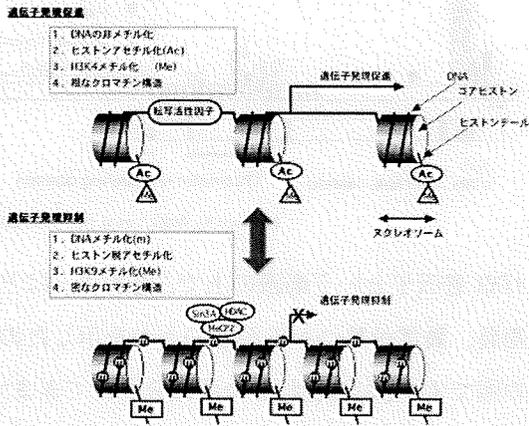
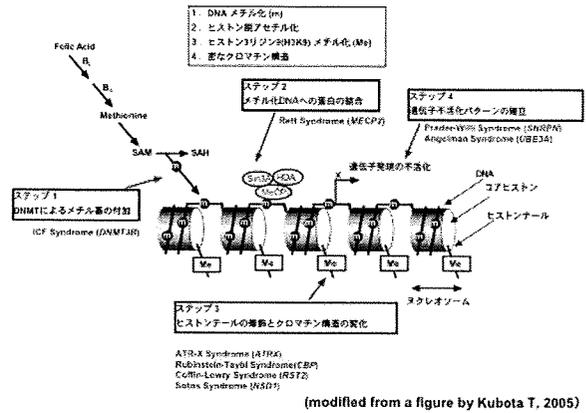


図5 遺伝子発現とクロマチン構造

これはなかなか難しいお話ですが、DNAの糸巻き状態が、上のような状態だと遺伝子は働きやすいし、下のように密な状態だと遺伝子は働きにくい。これを調節しているのが ATRX 蛋白の一つの役割ということになります。

遺伝子発現抑制におけるエピジェネティクス機構の4ステップ



最近、ATR-X 症候群を初めとして、遺伝子はそこにあるのだけでも、遺伝子周辺のDNAの糸巻き状態構造を非常に緩いタイプにするか、ないしは非常に詰まったタイプにするか、そういう調節の異常が原因である疾患が幾つか見つかっていて、その疾患に共通するのは、発達が遅れる、つまり、脳の機能に関係しやすいということがわかっています。以上が ATR-X 症候群はどんな病気かということです。これを解明するのが私たちの研究テーマということになります。

## 日本におけるATR-X症例の報告

Letter to the Editor

### Self-Induced Vomiting in X-Linked $\alpha$ -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome

To the Editor:

X-linked  $\alpha$ -thalassaemia/mental retardation syndrome (ATR-X, OMIM 309405) (Kuroiwa et al., 1994) is a disorder with severe mental retardation, characteristic facial features, epicanthic folds, strabismic strabismus, and an unusually mild form of HbE disease. Kishino et al. (1994) in a recent review of 42 patients including 18 previously unpublished patients from 27 independent families, listed vomiting/regurgitation/retching in 25 of 47 patients, self-hitting/biting in 4 of 15 patients, and extreme emotion in 13 of 14 patients. Since the gene for the disorder, mapped to Xq13, was recently identified (Gibbons et al., 1997), mutations in XH2 are assumed to result in perturbations in the expression of several genes, including the *vomisin* gene. Cole et al. (1997) described a 14-year-old boy and his 25-year-old mother, included in the review by Gibbons et al. (1997), both of whom put their hands to the back of their throats to induce vomiting. We describe here a 15-year-old boy with this disorder who does this, and we suggest that the vomiting/regurgitation/retching is self-induced in some patients with this disorder.

(Kurosawa K, Am J Med Genet, 1996)

最後に、この論文は、1996年に日本で初めて黒澤先生が報告されましたものです。ATR-X 症候群では自分で嘔吐を誘発しやすいというのが、非常に診断的価値があるということを報告されています。

X-linked  $\alpha$ -thalassaemia/mental retardation syndrome (ATR-X) の3症例

和田 敏仁<sup>1</sup> 中村美保子<sup>2</sup> 松平 夏子<sup>3</sup> 山田洋子<sup>4</sup>  
山本 純治<sup>5</sup> 岩谷 武彦<sup>6</sup> 有野 元昭<sup>7</sup> 赤坂 清<sup>8</sup> 奥本 昌昭<sup>9</sup>

(和田敏仁 脳と発達 30: 283-289, 1998)

私は1996年、1997年に神奈川県立こども医療センターでお世話になって、その時に先ほどお話しした3症例を経験したことをきっかけに、日本小児神経学会の雑誌に3症例としてまとめて報告させていただきました。これはそのときの論文です。

American Journal of Medical Genetics 94:242-248 (2000)

Molecular Genetic Study of Japanese Patients With X-Linked  $\alpha$ -Thalassaemia/Mental Retardation Syndrome (ATR-X)

Takahito Wada,<sup>1\*</sup> Takeo Kubota,<sup>2</sup> Yoshimitsu Fukushima,<sup>2</sup> and Shinji Saitoh<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan  
<sup>2</sup>Department of Hygiene and Medical Genetics, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan

北大に戻ってから全国の重症心身障害児施設にお手紙を送って、恐らくまだ診断されていないケースが多いと思われたので、ATR-X症候群の特徴を持った患者さんはいないでしょうかと調査したところ、7病院から似たような患者さんがいらっしゃいますということでした。そこで遺伝子解析をしたところ、皆さんATR-X症候群と診断されたことをまとめました。これが2000年、私の学位論文になります。

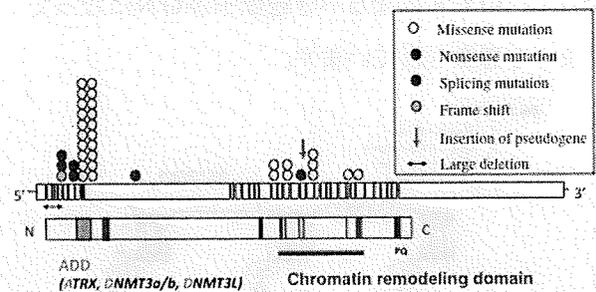
MUTATION UPDATE

Mutations in the Chromatin-Associated Protein ATRX

Richard J. Gibbons,<sup>1\*</sup> Takahito Wada,<sup>2</sup> Christopher A. Fisher,<sup>3</sup> Nicola Malik,<sup>4</sup> Matthew J. Mitson,<sup>5</sup> David B. Steerová,<sup>6</sup> Alan Fryer,<sup>7</sup> David R. Goshie,<sup>8</sup> Ian D. Kratoch,<sup>9</sup> and Jonathan Traeger-Strassburg<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>MRU Molecular Pharmacology Unit, St. Michael's Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; <sup>2</sup>Department of Medical Genetics, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan; <sup>3</sup>Division of Hematology, Mayo Clinic, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota; <sup>4</sup>Department of Clinical Genetics, Royal Liverpool Hospital, Liverpool, United Kingdom; <sup>5</sup>Genetics Centre, Department of Pathology, Newcastle Hospital and Medical School, Newcastle, United Kingdom; <sup>6</sup>Division of Human Genetics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>7</sup>Medical Genetics, University of Adelaide, St. Vincent's Children's Hospital, Adelaide, Victoria

現在、ATR-X症候群の患者さんは世界に200人近くいらっしゃいます。日本の症例がそのうちの50症例ぐらいです。Richard J. Gibbons先生が現在までにわかっているATR-X遺伝子の解析した結果を、現時点でわかることを全部まとめようということで、共著者として仲間に入れていただいた論文が2008年に出ています。

ATR-Xの日本人患者38例におけるATR-X遺伝子変異のまとめ



(Gibbons RJ, Wada T, et al. Hum Mut, 2008)

ATR-X遺伝子という楽譜の上で、患者さんはどこに変異、異常が見つかるかというのを示したのがこの図ですが、おおむね2カ所に分かれてきます。患者さんでは、ほぼ10割が診断されてきます。

## 研究班の紹介

平成21年度厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究課題名：わが国におけるX連鎖αサラセミア、精神遅滞(ATRX)症候群の  
診断基準・診療指針の作成および医療・患者間の情報ネットワークの確立  
(課題番号：H21-難治一般-175)

### 主任研究者

和田 隆仁 神奈川県立こども医療センター 神経内科 医師

### 分担研究者（五十音順、敬称略）

岡本 伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 発達小児科

小坂 仁 神奈川県立こども医療センター 神経内科 部長

黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 科長

後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第2部 部長

斉藤 伸治 北海道大学大学院 医学研究科小児科学分科 講師

田辺 秀之 総合研究大学院大学 先端科学研究科 准教授

福嶋 義光 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座

松本 直通 横浜市立大学大学院 医学研究科 環境分子医科学 教授

今回の研究班は平成21年度ですから、あと1カ月ちょっとで実は終わります。私を初めとして、大阪府立母子保健総合医療センターの岡本伸彦先生、こちらの神経内科の小坂仁部長、遺伝科の黒澤健司先生、国立精神・神経センターの後藤雄一先生、北大の斉藤伸治先生、あと基礎研究ということで総合研究大学院大学の田辺秀之先生、信州大学の福嶋義光先生、横浜市立大学の松本直通先生に協力していただいています。

来年度も継続できることを祈っています。また今年、かながわ県立病院小児医療基金研究助成金というのがあって、ここからも研究金をいただいているので、この中で患者さんの診断や、これから全国で診断された患者さんの情報を皆さんにどのように返していけるかということを考えていきたいと思っています。以上です。私の話は終わりです。どうもありがとうございました。（拍手）

質問があれば、どうぞ。

A 今回は貴重なお話をお聞かせいただきありがとうございます。ATRX 蛋白について教えていただきたいのですが、自分の子どもの診断の時に、遺伝子の変化がアルギニンがシステインになっているということを教わったのですが、アルギニンがシステインになっていることで、ATRX 蛋白が普通の人と違うというふうに理解してよろしいんですか。

和田 そうですね。恐らくお子さんは、ATRX 症候群の患者さんで一番多い ATRX 蛋白の変異、

246 番目のアルギニンがシステインに変わるという変異をお持ちなのだと思います。アルギニン、システインはアミノ酸の一つで、ATRX 蛋白ではアミノ酸が 3000 個近くここに並んでいるわけですが、その中の一つが別のものになってしまう。20種類のアミノ酸がありますが、本来あるべきアミノ酸でないものに置きかわってしまうと、適切に働くことができないことで発症するということになります。ですから、A さんのお子さんの場合は、機能的に重要な 246 番目のアミノ酸が別のアミノ酸に変わることで、タンパク質の性質が失われて、発症すると考えられています。

A ATR-X 症候群では、ATRX 蛋白が普通の人と違うことによってサラセミアが起きたり、ほかの異常が発生したりするという理解でいいのですね。

和田 そうです。

A サラセミアが出ることは一つの結果であって、そもそもの原因は ATRX 蛋白が普通の人と違うということが問題なわけですね。

和田 そうですね。いろんな話をしたのでちょっと混乱させてしまったかもしれません。あくまでも ATR-X 症候群の患者さんでは、ATRX 遺伝子の変化による ATRX 蛋白の異常が発症の原因です。α グロビン遺伝子は普通にある。だけど、ATRX 遺伝子に変異があり、ATRX 蛋白が正常に機能しないので、ほかのところにある色々な遺伝子がうまく働かなくなってしまう。だから、発症するということです。

A ありがとうございます。

和田 いろんなことを盛り込んだために話が複雑になって申しわけありません。どんなことでも結構です。ご質問があればどうぞ。

B B と申します。日本で 50 から 60 症例ということですが、純粹に患者さんの年齢分布を教えてください。

和田 データを持ち合わせていないので、今すぐにお話しすることはできません。例えば、

ご兄弟で患者さんがいらっしゃれば、小さいときに見つかる方もいますし、最近では二十歳過ぎてから見つかったという方もいらっしゃいます。いつの段階でその病気を疑うかということになります。1995年ぐらいに見つかった病気なので、昔は診断が難しかったということになります。この病気がだんだん知られるようになって、小さい頃から診断される方が増えてきました。年齢分布というのは今、患者さんが何歳ぐらいということでしょうか。いつ診断される病気かということでしょうか。

B いや、そういう意味ではありませんが、...

和田 大きい方は30歳代の方がいます。しかし、成人の症例で見つかるというのはまれで、小児神経科ないしは小児科の遺伝科の先生がごらんになって診断されるというケースが多いので、やっぱり診断されるのは5歳以下の方が多いです。

B わかりました。

和田 ご質問は、交流会等でも対応させていただきたいと思います。今日は私たちのほかにPTの脇口さんに参加していただいています。あと遺伝カウンセラーの方が何人かいらっしゃっています。今お答えできないことは後日報告させていただきますし、また次の機会にということにしたいと思います。

(休憩)

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  
「わが国におけるX連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群(ATR-X)の診断基準・診療指針の作成および医療・患者間の情報ネットワークの確立」  
主任研究者 和田敏仁  
セミナー 平成22年2月20日

X連鎖αサラセミア／精神遅滞症候群  
X-linked α-thalassemia／mental  
retardation syndrome  
(ATR-X)

神奈川県立こども医療センター 遺伝科  
黒澤 健司

黒澤 今ご紹介いただきました神奈川県立こども

医療センター遺伝科の黒澤です。私のほうは健康管理と遺伝のお話です。先ほど和田先生のお話がありました。学校での授業は大体40分から45分が普通で、確かに40分過ぎたあたりから、お子さんの声も大きくなってきました。それに合わせて和田先生の声のトーンも上がってきました。ATR-X症候群に関する主なところは和田先生がおっしゃってくださったので、大体30分以内に終わるのが妥当だということで僕は短くお話しします。

## もくじ

- ATR-Xの問題と対応
- 遺伝のはなし

お話の内容はここでも書いてありますが、厚生労働省の科学研究費補助金によるものです。難治性疾患克服研究事業は、子ども子ども家庭総合研究事業など、幾つかの戦略の一つとして位置づけられています。できるだけ国民に広くこのことを理解していただいて、かつ何らかの形で治療に結びつく戦略を考えていくという主旨です。これからお話しする内容はもう少し具体的な問題と対応に、それから遺伝の問題です。

## ATR-Xの症状

症 状	頻度 (%)
重度精神遅滞	96
特異顔貌	94
骨格異常	90
HbH	88
新生児期の筋緊張低下	84
外性器異常	79
小頭症	77
腸管蠕動不良	76
低身長	65
痙攣	34
心奇形	21
腎・尿路系の異常	15

これは、過去に報告のあるお子さん方の実際の症状の割合をまとめたものです。200人ぐらいのお子さんたちで、重度の精神遅滞がほぼ全例に近い。100%ではありません。軽い方も中にはいらっしゃるということだと思います。それから顔貌特徴や骨格の異常も目立ちます。HbHは見られない方も結構いるのですが、徹底的によく観察すると8割以上で見られるのかもしれません。いわゆるサラセミアのことです。新生児期の筋緊張低下とは、赤ちゃんのときに体が非常に柔らかいことで、大体8割に認められます。外性器の異常も8割ぐらいにみられます。頭囲が小さい例が大体7割に認められます。

小さいころの腸管の動きが悪さが7割ぐらいで見られます。低身長やけいれんも少なくありません。けいれんは割合が低くても、健康管理ということでは命に直結する問題です。決して小さな問題ではありません。心臓の奇形も、割合は2割ですが、もちろんこれも命に直結する問題ですから決して小さな問題ではありません。腎・尿路系の異常も見落としてはいけない。これも場合によっては手術、治療が必要なものなので、見落としてはいけない問題です。

## ATR-Xの健康管理

### —問題と対策—

#### 問題と対策

### 新生児期の哺乳不良

- 筋緊張低下、嚥下の協調運動によることもあり、その場合には誤嚥性肺炎をきたすこともある。
- 経管栄養も考慮する

具体的な健康管理に関して述べたいと思います。まず、新生児期の哺乳不良は大体筋緊張の低下、要するに吸いつく力が弱いということです。我々は当たり前のように水を飲んでいますが、別に人に教わって飲んでいるわけではない。実は飲む、食べるというのはかなり複雑で、空気のみ込むのとは違います。息を吸う作業と水を飲み込むというのを、我々は片方は肺のほうに、片方は胃袋のほうに、一々教えてもらったり、訓練したわけではないのにできます。しかし、当たり前のようにやっているそれは、非常に複雑な喉頭・咽頭部の協調運動が要求されるものなのです。その協調運動がうまくできないのが特徴です。

その場合には何が起こるかという誤嚥性肺炎です。今言ったように食べ物は胃袋に、空気は肺のほうにちゃんとコントロールできないわけですから、水、食べ物を肺のほうに入れてしまう。誤嚥性の肺炎ということになる。赤ちゃんのときに