

周囲がそれを理解してそうでないような環境をできるだけ整える。ジェット機は無理ですけども、お面パーティーはとりあえずパスする。運動会はピストルでなくて先生が「ヨーイ、ドン」と口で言えばいいわけです。そういうのが、さっき申し上げた周囲の理解ということ。

和田 あと、こういうところが気になる、こういうところがふだんの生活で困っているという部分があれば、ご家族ないしは学校の先生、付き添いの方々いかがでしょうか。どうぞ。

BB 先ほど先生のほうからは、とてもおとなしいということだったんですけども、うちにいるときはすごく興奮していたり、最近ちょっとおさまってきたんですけど、夜になるとものすごく興奮して大きい声を出したり、きゃはきゃは笑ったりして朝まで寝ないことがよくあります。それで訓練しているところの先生に相談したら、寝るようにベンザリンとペリアクチンを処方してもらって飲んでいて、それでもだめだったのでまた別の薬も出してもらって、それを最近飲んでいると割と落ちついてます。

外に出たときは落ちついておとなしいのに、家に帰った途端、急に大声を出したりするので結構精神的にこっちも苦痛で、皆さんもそういうのがあるのかなと思ってお聞きしたいんですけど。

CC うちの子も夜寝ないときはたまにあつて、昨日も実は寝なくてずっと1人で暗やみで起きて・・・たり、聞いてきたりします。何で泣いているのかわからないけど、すごい機嫌が悪いときもたまにあります。おなかをマッサージしたり、だっこしたり、外へ連れ出したりするんですけど、・・・日もあります。

DD うちもほとんど10年ぐらい、1時間寝て、2時間起きるみたいな感じでやっていました。ベンザリンをもらうんですけど、お薬を8時ぐらいに飲んで11時ぐらいに寝ると30分ぐらいでまた起きる。「あー」とか、「あーん」とか言っている。

正座をしていて体を揺すったり、すごく楽しそうです。こっちは楽しくないですけど。(笑)

やっぱり学校よりうちのほうが本領発揮じゃないですけど、すごいです。本人は別に不愉快じゃないんだろうけど、ほとんど睡眠と逆流が一番困っていたことで、すごい困るんです。お薬もそれ以上たくさんはもらえないので、それで寝るまで待って2時ぐらいに3時間ぐらい寝て、朝そのまま学校に行って、学校でちょくちょくお昼寝をして、また帰ってくるという感じです。

最近はずいぶんよく寝つくようになりまして、今度は薬が効き始めたら朝スクールバスに乗れないぐらいまで寝込んでしまって起こせないんです。その管理が難しいなと思っているところです。でも、だんだん少しは改善しているような気もしますけど、なんか不思議でよくわからない。

EE うちもあります。最長丸2日全く寝なくて、かなりの量の睡眠薬とか安定剤を処方されているんですが、それでもらんらんと、先生たちは笑い発作と言っているんですけど、ずっと笑っています。最近ここ1年ぐらいは結構コントロールができて、お昼寝とかはしないんですけど、部屋を真っ暗にして、でも病院なので豆電球とかはついてるんですけど、人が入らない空間をつくって、しばらく全く人影をなくすと意外と寝てくれるようになる。ただ、人が添い寝してちょっと動いたぐらいでも、むくっと起きて手もみしながら、今動いたでしょうみたいな感じで笑います。だから、しばらくしたら落ちついたりするんですかね。

和田 睡眠障害というのはご本人にとっても、また家族にとっても、なかなか大きな問題です。お話を聞きながら、うちもうちもとうなずかれています方も多いかと思います。笑い発作、発作というお話が出てきましたが、必ずしも笑いだけじゃないですけど、時々けいれん様の既往を示すと、それがてんかんなのかどうかというところが非常に問題になってくる場が多々あって、結構脳波を

とってみると、てんかんではないことも多いようです。発作に見えるけど、いわゆるてんかん発作じゃないというケースも多いので、発作のコントロールが悪いというときに、本当にそれがてんかんなのかどうかというのが一番問題になってきます。むやみにお薬をふやすよりも、それが本当に発作なんだろうかとということを確認することが重要だと思います。

発作が起こっている間に脳波をとって、脳波の異常が出て発作を起しているというのを確認して抗けいれん薬の投与を開始するのが一番望ましいんですが、なかなか発作の回数が少ないとそれもできません。お薬をふやしても発作が減らないときに、本当に発作なんだろうかと、ちょっと前に戻って主治医の先生とよくご相談されるのがいいと思います。

睡眠に関してはお薬調整がなかなか難しいかもしれないですし、睡眠障害、睡眠の異常と一くくりに言ってしまうんですが、ほかの疾患でもなかなかコントロールが難しいお子さんがいらっしゃるの事実です。ご家族が倒れない程度に睡眠がとれるように主治医の先生とよく相談されて、黒澤先生のプリントにもありましたが、場合によっては適度な薬を使いながらご本人にとっても楽に、家族にとっても楽にというところが必要かなと思います。

ほかにせつかくの機会ですから何か聞きたいことがあるでしょうか。

FF 子供が下で点滴を打っているのでもちよくちよ席を外しているのですが、短めをお願いします。和田先生のお話の中で、ATR-X 症候群の治療戦略のところOFFならONに、ONならOFFにすればいいと研究中というのでしょうか、力を注いでいらっしゃるようですが、先ほどからご両親のお話を聞いて同じ悩みを持っているのだなと思った中で、睡眠障害、嘔吐、何個かあったのですが、やっぱり吐くということでの

食事の内容にすごく悩んでいます。

うちの子はまだ軽いほうだと思っはいるんですが、昨日体重をはかったら1キロ落ちていました、今後どうしようかということで個別にまたご相談させていただこうと思っていました。食事の中で女王蜂と働きバチの話ではありませんが、特定の食事や栄養で遺伝子のON、OFFに調節できる可能性があるというのが、ATR-X 症候群の研究の中で何か今わかっていることがあったら、家の食事の中でもぜひ取り入れたいのでお聞かせいただきたいのですけれども。

和田 ミツバチの話を出しました。皆さんにあまり期待を持たせ過ぎるのは確かにいけないことですが、プリントにもありますけど、ATR-X 症候群のお子さんでは、*ATRX* 遺伝子が壊れている。それが働かないと。それによって調節されている遺伝子がうまく働かないということが病態と関係あります。では、ATR-X 症候群で何がうまく調節がいてないのか、というところが一番問題になります。うまく働いてない遺伝子は何かという一つが、 α グロビンというサラセミアの原因となっている遺伝子ということになります。

なので、 α サラセミア遺伝子が、恐らくはOFFになっているからサラセミアになるのですが、それをONにする方法があれば、それが一つの解決方法になる。がんではその治療が取り入れていますけど、ある遺伝子をONのほうに、ないしはOFFのほうに働かせるために、例えばそれは葉酸や、一般的に使われているのは抗けいれん薬などを飲むことで、ある遺伝子をより働かせるようにするとか、OFFにするような治療が試みられていますけれども、まだまだうまくいくところには至っていません。

じゃ、どうして発達がおくれるのかとか、そういう知的なほうにはどの遺伝子がうまく働かないからこうなるのかという、そのターゲットになっている遺伝子がなかなかわかっていないというの

が現状です。私も留学中に、3万個遺伝子があるうちの何が ATRX 蛋白によって調節されているのか、ある方法で調べてみましたが、なかなかデータとして出てきませんでした。

そして ATR-X 症候群の一番の問題となってくるころは、恐らく脳の問題だろうというところになります。脳みそを使った研究はなかなか難しい。血液で調べるには限界があるというところが一番問題になってきます。最近カナダのグループとか富山大学の先生が、*ATRX* 遺伝子が壊れたネズミを使って、その行動特性なり頭の働きを調べることで、ATR-X 症候群の脳における働きを解明しようという研究は少しずつ進んでは来ています。

ですから、ATR-X 症候群の患者さんでどれが調子が悪いんだというターゲットがわかって、そのターゲットはどうして調子が悪くなって OFF になるんだ、ON になるんだというメカニズムがわかれば、将来的に栄養なり薬の治療法に結びついていく可能性があります。今すぐの食事にはなかなか反映されないかもしれませんが、治療戦略としてミツバチでお話した仕組みを基盤に持っている疾患が ATR-X 症候群だということなんです。

なかなかまれな疾患ですけども、研究は少しずつ進んでいます。世界では、英国オックスフォード Gibbons、カナダのオタワの Picketts あるいは Derube のグループと、日本では私たちのところ、富山大でもこの疾患に興味を持って研究されている先生がいらっしゃいます。

最近 iPS 細胞についてお聞きになったことがある方も多いと思います。患者さんの血液、皮膚の細胞から神経の働きをする細胞をつくって、それで実験する。今までは脳みそを直接いじれなかったけども、脳にかかわる研究も少しずつできる時代になってきています。

あと、いかがでしょうか。予定の時間を過ぎてきていますので、そろそろおしまいにしようかと思えます。アンケートには、今日の会についてど

う思われたかを書いてください。ご家族1人を代表に選んで、その方を中心に動いてもらうというのはなかなか負担が大きいと思われるので、ATR-X 症候群ネットワークジャパンと名前をつけましたけど、ここの病院を拠点にご家族と連絡をとりながら交流を深めていくというのが、ご家族にとっては負担がなくていいのかなと考えてこういう形にしています。

ご家族の中には、名簿をつくったらいいいじゃないかというご希望の方もいらっしゃるかと思いますが、一方でそれは希望しないという方もいらっしゃいます。ですから、名簿をつくってオープンにするというよりは、ここのセンターを中心に皆さんと連絡が取れるようにしていきたいと思えます。もちろん個人的に連絡をとるのはご自由ですが、オープンにする名簿はいろんな問題が出てくる可能性があるんで、それは今のところ考えていません。こんな活動をしてほしいとか、こういうことをしてほしいというのがありましたら、ぜひ今後の活動について書いていただければと思います。

あと、その他のところで、重度精神遅滞、ないしは特徴的な顔だちと私たちの間ではよく使う言葉で、なるべく不快に思われないように表現に注意しているつもりですが、やはり私たちと皆様ではギャップがあるかもしれません。こういう発表会、ないしはこれから ATR-X 症候群はこんな病気ですとパンフレットをつくって学会等に置いて周知をして進める中でこういうことは自分たちとしてはあまり気持ちよく思わないという部分がありましたら、ぜひ率直に書いていただければと思います。

モデルマウスのことをさっきちょっと触れましたけども、ヒトの病気とマウスというところで興味があるという方もいらっしゃれば、何がマウスなんだと思われる方もあるかもしれない。ご意見を聞かせていただけたらと思います。

今日は予定では1時から4時ということで、私もちょっと最初しゃべり過ぎてしまいましたが、いかがでしょうか。なかなかご希望に添えなかった部分も多かったと思いますし、準備不足のところは大変申しわけなかったと思います。全国に50症例以上の方がいらっしゃいますので、今日は3分の1ぐらいの方にお集まり頂きました。本当に皆さんには大変感謝しています。どうもありがとうございました。

皆さんのアンケートでもういいということであれば、これで最後かもしれないですが、(笑) 今度またこういう機会があれば、例えば嚙下の問題を中心にということで歯科の先生とか、テーマを決めてやるというのも一つの方法としてあるのかなと考えています。

名簿には名前を書いていたので、今日録音させていただいたものをお名前等は伏せた状態でテープ起こしをして、後日議事録として皆さんにお送りしたいと思います。

あと、今回のことでご相談等がありましたら、私に直接メールしていただければ後日お返事したいと思います。また個人的にどなたかと連絡をとりたいときに直接とれないときは、私を介して連絡する方法もあるので、お知らせいただければと思います。基本的にオープンにすることはないので、個別に相談して連絡をとるようにしたいと思います。

メールアドレスは twada@kcmc.jp です。こちらのほうに今日の感想でも率直なところでもいいですし、今後こういうのを希望するというだけでも、お子さんのことでもいいですので、お答えできればすぐお答えします。できないことに関しては、関係者に聞いてお答えするというにしたいと思います。あと何かありますか。

それでは黒澤先生、最後に一言。

黒澤 遠方からおいでいただいてどうもありがとうございました。いろいろな話題が出ました。

我々もこれからのこと、宿題を皆様からいただいたと考えております。それをきちんとした形でまとめて何か大きな力として持っていければ、この会の趣旨は達成できたのかなと思います。また次回お会いできればと考えております。今日はありがとうございました。(拍手)



(注意: プライバシー保護のためご家族や関係者のお名前は隠しました。また、内容を損なわない程度で部分的に改変しております。ご了承下さい。)

文責: 和田敬仁

この勉強会は、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(ATR-X)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)』および、平成21年度かながわ県立病院小児医療基金研究助成金により援助を受けました。

[II] 分担研究報告

わが国における X連鎖 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X)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に関する研究

分担研究報告書

大阪府立母子保健総合医療センターにおける ATR-X 症候群の状況に関する研究

研究分担者 岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

研究要旨

ATR-X症候群は特徴的顔貌、軽度HbH病、重度運動精神遅滞、外性器低形成などを特徴とするX連鎖性の先天異常症候群である。Weatherallら(1981)が α サラセミアをともなう精神遅滞3家系を報告した後、Wilkieら(1990)がX連鎖の遺伝形式をとる1つの症候群として確立した。Gibbonsら(1995)が包括的発現調節因子であるXH2/XNP(現在はATR-Xと呼ばれている)遺伝子の変異が原因であることを明らかにした。遺伝子座位はXq13で、責任遺伝子はZinc finger型DNA結合ドメイン、DNAヘリカーゼドメインを持つ転写調節因子である。わが国でも小児病院を中心として症例報告が行われており、60例以上の症例が知られている。大阪府立母子保健総合医療センターでの経験例をまとめた。

A. 研究目的

α サラセミア X連鎖性精神遅滞症候群(略称ATR-X)は、生後まもなくからの筋緊張低下、特徴的顔貌、軽度の α サラセミア(ヘモグロビンH)による貧血、精神運動発達遅滞、外性器異常などを特徴とする。本研究は、大阪府立母子保健総合医療センター受診患者におけるATR-X症候群患者の臨床像の検討が目的である。ATR-X症候群の責任遺伝子は多くの遺伝子の転写調節に関与している。エピジェネティクスのメカニズムの破綻が基本的な病態と考えられているが、詳細は不明である。ATR-X症候群の病態の研究は、本疾患だけに留まらず、脳神経機能、発達障害や悪性腫瘍の研究に普遍的な意義を持つと考えられる。

遺伝子解析方法としてシーケンスによる解析を用いた。正確な診断により、病態を把握し、治療方法を検討し、予後を予測することができる。遺伝カウンセリングにも重要な情報を提供することができる。

B. 研究方法

臨床経過については、カルテの記載を整理した。遺伝子診断には末梢血リンパ球から抽出したDNAを用いた。XH2遺伝子のエクソンと近傍のイントロンの含む領域をPCRで増幅し、シーケンサーで塩基配列決定を行った。XH2遺伝子はXqに座位する。エクソン7-9にホットスポットがある。

マイクロアレイ解析(Agilent社44kアレイなど)を一部の症例で実施した。解析は東京女子医科大学統合医科学研究所山本俊至先生に依頼した。

倫理面への配慮について、遺伝子解析にあたり、遺伝カウンセリングを行い、インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

症例の概要は表に示した。年齢は2歳から14歳に分布し、2年に1例程度の割合で新規患者を経験している。当センターでは臨床症状からATR-X症候群を少しでも疑った患者にHbH検出のために赤血球ブリリアントクレシルブルー(BCB)染色をスクリーニング検査として実施している。依頼に応じて中央検査部の血液検査担当技師がBCB染色を実施している。表に示した8例のうち7例ではBCB染色陽性であった。1例は数回の検査で陰性であったが、Dysmorphology的検討で臨床的にATR-Xと診断している。

8例中4例がGERDによる噴門形成術をうけていた。停留精巣など外性器低形成は多くの例が実施していた。重度精神運動発達遅滞、身体発育障害は全員で認めた。3例は歩行機能を獲得していたが、2例は胃瘻が必要で全面介助が必要な状況であった。

3例で遺伝子変異を同定した。臨床的に典型的でも変異を見いだせない例があった。1例では全ゲノムマイクロアレイも実施したが、やはり異常は認めなかった。

表 ATR-X 症候群のまとめ

| 年齢 | 特徴的顔貌 | 発達状況 | 消化器 | 他合併症 | 身体計測SD値 | 変異 |
|-----------------------|-------|---|----------------------|---------------------|-------------------------------------|--|
| 14歳男児 38週 2838g | あり | 座位不可 移動不可 言語なし 自傷行為 手を口に入れる 睡眠障害 | GERD 噴門形成術後 胃瘻 | てんかん 停留精巣 | Ht -4.6SD Wt -3SD Hc -4.5SD | HbH 多数 Pro190Leu 母保因者 |
| 13歳男性 40週 2600g | あり | 座位不可 移動不可 言語なし 空気嚥下症 | GERD 噴門形成術後 胃瘻 | 停留精巣 | Ht -3.6SD Wt -2.5SD Hc -4.1SD | HbH 多数 Cys223Phe De novo |
| 12歳男児 40週 2700g | あり | 歩行可能 言語なし 唾液多い | GERD 噴門形成術後 | | Ht -4.2SD Wt -2SD Hc -0.7SD | HbH 多数 変異なし |
| 11歳男児 39週 1840g | あり | 座位まで 言語なし | GERD | 停留精巣 | Ht -3.7SD Wt -2S Hc -0.7SD | HbH 多数 Exon7-9のみ解析で 変異なし |
| 9歳男児 38週 2300g | あり | 歩行可能 「イヤ」 など発語 | 便秘 | | Ht -3.7SD Wt -2SD Hc -3.3SD | HbH 多数 Arg2085Cys |
| 4歳男児 | あり | 座位 はいはい まで 言語なし | | | Ht -2.6SD Wt -2.1SD Hc -0.7SD | HbH 陰性 変異なし |
| 3歳男児 | あり | 歩行可能 | | 停留精巣 尿道下裂 内反足 | Ht -1.6SD Wt -0.9SD Hc -0.7SD | HbH 多数 解析中 マイクロア レイ解析異 常なし |
| 2歳男児 | あり | ずりばい まで | | 心疾患 ASD PAPVC | Ht -0.9SD Wt -1.8SD Hc -2.1SD | HbH 多数 解析未 |

D. 考察

1 医療機関で 8 症例を経験したが、患者の年齢構成をみると、ほぼ 2 年に 1 例の患者数である。他科で長期間フォローされていても全く ATR-X 症候群を疑われていない例があり、潜在的な患者はさらに多いと予想される。

臨床的に典型的な症状を持っていても遺伝子変異を同定できない例があった。ただし、変異はゲノム DNA を用いたもので、コーディング領域と近傍のイントロンのみの解析である。解析方法を工夫する予定である。

8 例中、3 例は歩行機能を獲得できていたが、言語獲得例はなかった。4 歳以下の 3 例も状況から今後の言語獲得は微妙である。しかし、言葉かけへの反応はよく、発達は徐々に進歩がみられる。

Zinc finger 型 DNA 結合ドメインに変異 (Pro190Leu, Cys223Phe) のあった 2 例は最重症であった。ともに胃瘻が必要であった。

本症候群の診断には赤血球 BCB 染色が有用である。比較的簡単な検査であり、スクリーニングとして利用できる。原因不明の男児精神運動発達遅滞で、筋緊張低下、外性器異常や消化管機能異常を伴う例では行うべき検査である。

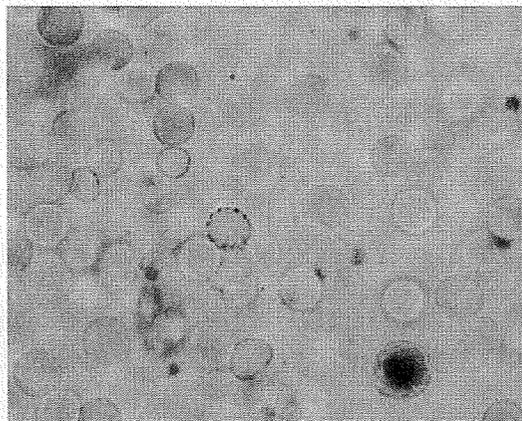


図 赤血球 BCB 染色中央左寄りに封入体で縁取りされた赤血球がみられる。出現頻度は症例により様々である。

なお、大阪府の出生数が年間 8 万人程度であり、大阪府立母子保健総合医療センターには大阪府の先天異常症例が集積するので、ATR-X 症候群の有病率は最低でも数万人に 1 人以上と推測された。

E. 結論

ATR-X 症候群を 8 例経験し、まとめを報告した。臨床像は過去の報告例と同様であったが、典型的症例でも遺伝子変異を認めない例があった。さらに検討を続ける予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

Char 症候群双生児例 日本小児遺伝学会
2009 年 奈良市

小頭症・橋小脳低形成を呈する CASK 異常症の臨床像 日本小児神経学会 2009 年 米子市
CADPS 2 ハプロ不全と広汎性発達障害 日本人類遺伝学会 2009 年 東京都

アレイ CGH で診断された 1p34.3 微細欠失例 日本人類遺伝学会 2009 年 東京都

論文発表

別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

わが国における X連鎖 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X)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に関する研究

分担研究報告書

ATR-X 症候群の新しい分子遺伝学的診断方法に関する研究

研究研究者 小坂 仁 神奈川県立こども医療センター

研究要旨：X連鎖性 α サラセミア精神遅滞（ATR-X）症候群が臨床的に疑われる症例に対する、より効率的な分子遺伝学的診断方法の開発を目的とした。ATR-X 症候群はクロマチンリモデリング蛋白をコードする *ATRX* 遺伝子が責任遺伝子である。本研究では、患者末梢血液から直接 RNA を抽出し、cDNA を合成し、PCR 後、ダイレクトシーケンス法による *ATRX* 遺伝子解析法を開発した。これにより、ゲノム DNA を用いた従来法に比べ、より安価で、迅速かつ正確な遺伝子変異を同定することが可能となった。一方で、本法では解析できない微小欠失あるいは重複が原因と推定される症例も存在するため、これらに対する解析方法の開発が今後の課題である。

A. 研究目的

X連鎖性・サラセミア精神遅滞（ATR-X）症候群は男性のみに発症し、重度の精神遅滞、 α サラセミア(HbH病)、特徴的顔貌、外性器異常、骨格異常、独特の姿勢・行動異常を臨床的特徴とする。その責任遺伝子は Xq13 に局在するクロマチンリモデリング蛋白をコードする *ATRX* 遺伝子であり、(Gibbons et al. 1995)、X連鎖精神遅滞症候群の一つである。

ATRX 遺伝子は 36 エクソン、300kb の genomic DNA からなり、10.5kb の mRNA の転写産物をコードする。機能的に重要な ADD(*ATRX*-DNMT3a/b-DNMT3L)ドメインとクロマチンリモデリングドメインの2つの領域を持ち、患者のほとんどがこの2つの領域に変異を持っている。

従来、ATR-X 症候群が疑われる患者に対しての分子遺伝学的な解析は、患者血液から抽出したゲノム DNA を用いて、ADD ドメイン \rightarrow クロマチンリモデリングドメイン \rightarrow その他の領域の順に、イントロン-エクソン境界領域を含む全エクソンを 39 組の PCR 法で増幅し、ダイレクトシーケンス法により解析していた。あるいは、患者血液から白血球を分離し、EBV を用いた株化細胞樹立の後、RNA を抽出し cDNA を合成し、PCR 法、及びダイレクトシーケン

ス法により遺伝子変異を解析した。

前者の方法では、PCR ペアが多いため、費用がかさむうえ、スプライシング変異の検出を見逃す可能性がある。一方、後者の方法は、プライマー数が少なくて済むが、細胞株樹立に時間がかかり、時に、樹立が上手くいかない場合も多い。

そこで、本研究では、より安価に、かつ迅速な遺伝子変異解析法の開発を目的とした。

B. 研究方法

1. 末梢血液からの RNA の抽出（約 1 時間）

患者末梢血液 5ml(EDTA 採血管)のうち、3ml をゲノム DNA の抽出、2ml を total RNA 抽出に用いる。ゲノム DNA の抽出は従来法による。全血 2ml から 2~10 μ g の total RNA を抽出。RNA の抽出は、Isogen (WAKO 社) を用いた。

2. RNA から cDNA の合成（約 0.5 時間）

PrimeScript[®] RT reagent Kit (Perfect Real Time) (Takara 社) を用いて、抽出した total RNA 2 μ g を用いて、cDNA を合成した。

(反応スケール : 20 μ l)

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| total RNA(2 μ g 相当) | μ l |
| 5 \times Prime script Buffer | 4 μ l |
| Oligo dT | 1 μ l |
| Prime script RT-Enzyme Mix | 1 μ l |
| <u>RNaseDNase Free dH2O</u> | <u>μl</u> |
| Total | 20 μ l |

37 $^{\circ}$ C 15min \rightarrow 85 $^{\circ}$ C 5sec \rightarrow 4 $^{\circ}$ C

反応液 20 μ l 中

\Rightarrow 10 μ l + RNaseDNase Free dH2O 30 μ l = 40 μ l を RT-PCR に使用
 \Rightarrow 残り 10 μ l 保存、

3. RT-PCR (約3時間)

ATRX 遺伝子の全コーディング領域をカバーするプライマーペア 12 組を独自に設計。PCR 産物は、600~1009 塩基対の長さを持つ。

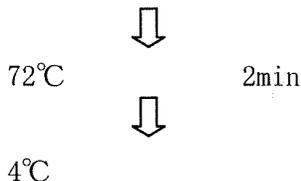
PCR 反応液

| | |
|----------------------------------|-------------------------------|
| cDNA | 1.0 |
| μ l | |
| 10 \times Ex Buffer (Takara) | 3.0 |
| μ l | |
| Primer forward (10pmol/ μ l) | 2.0 |
| μ l | |
| Primer reverse (10pmol/ μ l) | 2.0 |
| μ l | |
| 2.5mM dNTP mix | 3.0 |
| μ l | |
| Ex Taq (Takara) | 0.2 μ l |
| 滅菌ミリQ水 | 18.8 μ l |
| <u>Total</u> | <u>30.0 μl</u> |

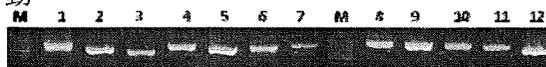
反応設定

| | | |
|-----------------|--------------|--------------|
| 94 $^{\circ}$ C | 2min | |
| \Downarrow | | |
| 94 $^{\circ}$ C | 15sec | } 30~40cycle |
| 60 $^{\circ}$ C | 30sec | |
| 72 $^{\circ}$ C | 30sec (500b) | |

60sec (1kb)



(図) 12 個の RT-PCR 産物 3 μ l のゲル電気泳動



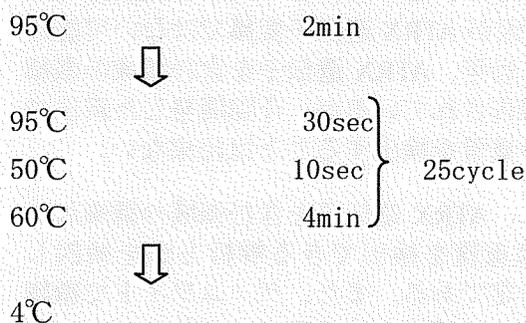
RT-PCR 産物を電気泳動により確認後、カラム精製し、シーケンス反応に使用。

4. シーケンス

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Big Dye [®] | 4 μ l |
| Buffer | 2 μ l |
| Primer (3.2pmol/ μ l) | 1 μ l |
| PCR product 注2) | 1 μ l |
| <u>dH2O</u> | <u>μl</u> |
| Total | 20 μ l |

| PCR product 注2) | 使用量 |
|-----------------|---------|
| 100~200bp | 1~3ng |
| 200~500bp | 3~10ng |
| 500~1000bp | 5~20ng |
| 1000~2000bp | 10~40ng |
| >2000bp | 20~50ng |

反応設定



スピンカラムで精製し、乾燥後、Hi Di Formamide に溶かし専用チューブに入れ、シー

クエンスの装置にセット。

5. シークエンスデータの解析

6. cDNA 解析で見つかった異常をゲノム DNA で確認する。

C. 研究結果

臨床的に ATR-X 症候群と診断された 3 症例を対象とした。上記に述べた方法により、患者末梢血から RNA を抽出し、cDNA を合成後、12 組のプライマーを用いて PCR 後、ダイレクトシークエンス法により解析した。患者 2 名で、c. 736C>T; p. R246C のミスセンス変異を、1 名で c. 6406G>A; p. D2136N のミスセンス変異を同定した。これらの変異は、ゲノム DNA を用いた解析により、遺伝子変異を確認した。

D. 考察

従来、ATR-X 遺伝子変異の検索は、その遺伝子サイズが大きく、エクソン数も多いため、解析に数ヶ月以上かかり、また、解析費用も 1 人あたり 5-10 万円かかった。今回、新たに開発した診断法により、解析時間は 1-2 週間と大幅に短縮され、また、解析費用も 5 万円以下に抑えることが可能となった。また、従来の解析方法を用いたスクリーニング法では確認できなかったスプライシング異常も、新たな方法では検出可能であり、解析効率が大幅に向上したと言える。

一方、ATR-X 症候群が疑われる患者で、新しい方法でも遺伝子変異が検出されない症例も存在している。これは、臨床診断が誤っている可能もあるが、臨床的には ATR-X 症候群であるが、原因が ATRX 遺伝子変異ではない可能性がある。近年、ATR-X 遺伝子を含む領域の微細重複が報告されているが、今回開発した新法では、この異常を検出することは出来ない。

将来的に、ATR-X 遺伝子を含む領域の微細欠失あるいは重複を検出できる解析方法を検討していく予定である。また、ゲノムワイドで微細欠失あるいは重複を検出する CGH マイクロアレイ法を用いた検討も必要である。

E. 結論

患者末梢血液から抽出した RNA を用いた、ATR-X 遺伝子変異の新しい分子遺伝学的解析方法を開発した。新しい解析法は、従来法と比べ、時間的にも経済的にも格段に効率が向上し、また、診断精度も上昇した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 稲垣 真一郎、小坂 仁、辻 恵 鮫島 希代子、井合 瑞江、山田 美智子、山下 純正、黒澤 健司、永井 淳一、相田 典子、田中 祐吉、豊田 雅哲 中村 充、難波 栄二 末梢血泡沫細胞と頭部 MRI での髄鞘化遅延を認めた GM1 ガングリオシドーシスの 1 例. 日本小児科学会雑誌 113: 967-971, 2009
2. 小坂仁、林拓也、相田典子 新型インフルエンザ脳症治療の最前線より。小児科学会ホームページ、2009 年 11 月 30 日新型インフルエンザ対策室第 8 報 3-8
3. Goto, A., Wang, Y. L., Kabuta, T., Setsuie, R., Osaka, H., Sawa, A., Ishiura, S., and Wada, K. Proteomic and histochemical analysis of proteins involved in the dying-back-type of axonal degeneration in the gracile axonal dystrophy (gad) mouse. *Neurochem Int.* 54: 330-338, 2009
4. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y, Osaka H, Mazaki E, Inoue I, Montal M, Hashikawa T, Shike T, Fujiwara T, Inoue Y, Kaneda M, Yamakawa K. De novo mutations of voltage-gated sodium channel alphaII gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology.* 73:1046-53, 2009
5. Osaka H Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, Kurosawa K, Yamashita S. Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation. *Brain Dev* , 2009 [Epub ahead of print]

6. Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, Errami A, Gibson M, Salomons G, Jakobs C, Osaka H (Corresponding author) . A New Case of GABA Transaminase Deficiency Detected with Proton MR Spectroscopy. J Inherit Metab Dis. 33: 85-90, 2010

2. 学会発表

1, 小坂仁、露崎悠、安西里恵、渡辺好宏、辻恵、鮫島希代子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、遠山潤、才津浩智、松本直通. STXBP1 異常を認めた早期乳児てんかん性脳症の2例 (第51回関東小児神経懇話会, 9月19日横浜市開港記念会館)

2, Hitoshi Osaka ,Hiroko Shinbo, Shiro Koizume, Kenji Kurosawa, Sumimasa Yamashita. Drug screening for Pelizaeus-Merzbacher Disease. 第51回日本小児神経学会、English Session 2009. 5. 28-30, 米子

3, 露崎悠、高木篤史、渡辺好宏、辻恵、鮫島希代子、和田敬仁、井合瑞江、山下純正、新家敏弘、小坂仁 MRSが診断に有用であった Creatine transporter deficiency の一例. 第51回日本先天代謝異常学会総会・第8回アジア先天代謝異常症シンポジウム 2009. 11. 5-7 東京

4, 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症はどんな病気? (教育講演) 先天性大脳白質形成不全症の克服へ向けて～症状と診断、治療をめざした研究の現状と展望～ 第1回市民公開セミナー主催: 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班 平成21年7月18日, 横浜

5, 井上健、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、山本俊至、岩城明子. 先天性大脳白質形成不全症の全国疫学調査および遺伝子解析研究の推進について. 人類遺伝学会 2009. 9. 23-9. 26. 東

京

8, M Tsuji, A Noriko, T Obata, M Tomiyasu, A Takagi, K Sameshima, M Iai, S Yamashita, N Furuya, K Kurosawa, M Gibson, G S Salomons, C Jakobs, H Osaka. Proton MR Spectroscopy Identifies GABA Transaminase Deficiency Neuroscience meeting , Oct 17-21, 2009 Chicago

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

わが国における X 連鎖 α サラセミア・精神遅滞 (ATR-X) 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に関する研究

分担研究報告書

わが国における ATR-X 症候群の発生頻度の推定に関する研究

分担研究者 黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター 遺伝科科长

研究要旨

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、X連鎖 α サラセミア・精神遅滞症候群 (ATR-X) の発生頻度を推定した。神奈川県立こども医療センターは県内唯一の小児専門医療機関であり、高度で専門的な医療を必要とする先天性多発奇形症例が集中する。観察期間 1983-2008 年の 25 年間に出生した 9 家系 11 例の ATR-X 症例を経験し、この間に 1599 例の Down 症候群新患症例の受診があった。神奈川県におけるこの期間の Down 症候群発生頻度はほぼ一定で推移し、Down 症候群の遺伝外来受診状況は神奈川県一般集団におけるダウン症発生動向を反映していた。Down 症受診例と ATR-X 症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は 1:145 となり、この期間の神奈川県における推定の Down 症候群発生頻度 (10-12/10,000 出生) を考慮すると、確定診断例の発生頻度は少なくとも男児 58,000-73,000 出生に 1 例と推定された。発生頻度を推定する上では、X連鎖性劣性遺伝の形式による家系内集積や、生命的に vulnerable であること、診断の難易度による診断未確定例の潜在などの可能性も考慮する必要があると考えられた。

共同研究者

和田 敬仁(神奈川県立こども医療センター神経内科)
榎本 啓典(同 遺伝科)
石川 亜貴(同 遺伝科)
古谷 憲孝(同 遺伝科)

A. 研究目的

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 MIM.#301040)は、粗な特異顔貌、軽度の HbH 病、重度精神遅滞、外性器異常などを特徴とする X連鎖性症候群である。歴史的には、Weatherallら(1981)が α サラセミアを伴う精神遅滞 3家系を報告した後に、Wilkieら(1990)が α サラセミア(HbH 病)を呈する精神遅滞疾患を、 α グロビン遺伝子を含む 16p13.3 領域の微細欠失による ATR-16(MIM. 141750)と X連鎖の遺伝形式をとる

ATR-X とに分類した。原因遺伝子は Xq13 にマップされる *ATR-X* で、ATR-X は核内タンパクとして、複合体を作って DNA メチル化に関わるクロマチンの再構築に関与している。したがって発症に関わる変異は、機能の中心であるヘリカーゼドメインとクロマチンを介した転写制御を行うドメインとに集中している。女性保因者では skewed パターンのために、保因者診断として BCB 染色法を用いる場合は慎重を要する。性腺モザイク例や、非症候群性精神遅滞の ATR-X 変異例の報告もある。臨床的には、多くの合併症を有し、疾患を理解した医療管理が重要とされる。

一般に、先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難である。こうした難治性疾患である奇形症候群の自然歴を明らかにすることは極めて重要である。自然歴を明らかにすることにより、医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情

報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できるからである。同時に、こうした先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることも重要である。それは、多くの医療問題を抱えた患者および患者家族をサポートする上で、明確な理念にもとづいた医療施策の基本データとして必須となり、さらに、地域ごとの大きな発生頻度の違いが評価方法のバイアスによるものであることを指摘することができるからである。

今回、我々は小児病院における受診例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータを参考にしつつ、ATR-X 症候群の発生頻度について検討した。ATR-X 症候群の正確な発生頻度に関する報告はなく、成書でも記載はない(Gibbons, 2005)。遺伝子レベルで診断が確定したのは世界的には 200 症例程度とされているが、その分布には評価バイアスが大きく、発生頻度の推定には至っていない。こうした多発奇形・精神遅滞症候群の臨床診断を専門とする遺伝科医師の診断による定点観測としての発生頻度を神奈川県における先天異常に関する医療状況を考慮して検討した。発生頻度を推定する上で、X連鎖性劣性遺伝の形式による家系内集積や、生命的に vulnerable であることも考慮する必要がある。これまでの海外からの報告と比較しつつ検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある 9 家系 11 例の ATR-X 症候群症例である。明確な診断基準はこれまで文献的には明らかにされていない。したがって、診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かな Dysmorphology の専門家、あるいは小児神経専門医によってなされた。全例で責任遺伝子 *ATRX* のシーケンス解析がなされ、変異の検出により診断の確定がなされている。これら 11 例の出生を年次ごとにまとめ、出生状況に揺らぎがあるか検討した。比較対象として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。ダウン症候群は最も頻度の高い常染色体異常症であり、一般集団における発生頻度は

約 800 出生に 1 例で、人種差はない。発生頻度が比較的一定で、診断が容易であるダウン症候群との比を観察することにより、発生頻度を推定した。また、ダウン症候群の発生頻度が県内において一定であることを確認するために、神奈川県における先天異常モニタリング調査のデータも参考とした。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては全ての個人情報情報は潜在化させた。遺伝子解析は十分なインフォームドコンセントの後に文書により承諾を得た。

C, D. 研究結果と考察

9 家系 11 例の ATR-X 症候群症例を出生年別にまとめた。1980 年以前の出生症例はいることが推定されたが、当時の診断精度、疾患の知名度の影響を考慮し、対象としなかった。したがって、1983-2008 年までの約 25 年間で出生した 9 家系 11 例の発生状況から推定することとした。対象群を出生年別(1983-2008 年)に図 1 にまとめた。25 年間に 11 例の出生があり、年次変化はあるものの極端な集積はなく、0-2 例の出生で、平均 1 例/2-3 観察年の出生が認められた。この期間の Down 症候群症例の遺伝科初診例数を図 2 にまとめた。1990 年代前半に若干の低下傾向を認めるものの、約 60 前後で推移し、2005 年以降は 70 前後で推移している。この間の神奈川県先天異常モニタリング調査(KAMP)での Down 症候群発生動向を確認すると、同様に 1990 年代前半に低下傾向を見ているが、その後 10,000 出生あたり 5-6 で推移し、2003 年以降 7-8 で若干高めに推移している。KAMP での把握率は 1980 年代に 67% (奇形児発生頻度が 1.14%と評価されていた当時)と推定されている。従ってこの期間の Down 症候群発生頻度は 10-12/10,000 出生と考えられる)。この傾向を小児病院遺伝外来初診者数と比較すると、人口ベースのモニタリング調査の傾向が、小児病院遺伝外来の患者分布にも反映されていることがわかる。今回検討した 1983-2008 年(25 年間)について、Down 症候群 1599 例に対して 11 例の ATR-X 症候群症例の出生(平均 145 例の Down 症例に対して 1 例の ATR-X 症例)である。Down 症候群出生

が上述のモニタリングデータに従うと、ATR-X 症候群の発生頻度は、116,000–145,000 出生に 1 例の頻度となる。X 連鎖劣性遺伝のために男児のみに発症と仮定すると、少なくとも男児 58,000–73,000 出生に 1 例の発生頻度が推定される。ただし、ATR-X 症候群の診断は、必ずしも Down 症候群のように小児医療に関わるものであるなら誰でも診断が可能であるわけではなく、ときに臨床専門医でも診断に躊躇することがあり、評価バイアスは考慮する必要がある。また、発生頻度を推定する上で、X 連鎖性劣性遺伝の形式による家系内集積や、生命的に vulnerable であること(Gibbons 2005)も考慮する必要がある。まとめると男児 30,000–40,000 出生に 1 例が妥当な推定発生頻度かもしれない。

E. 結論

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、ATR-X 症候群の発生頻度を推定した。観察期間 1983–2008 年の 25 年間に出生した 9 家系 11 症例の ATR-X 症候群を経験し、この間に 1599 例の Down 症候群新患症例の受診があった。Down 症候群の遺伝外来受診群は神奈川県一般集団における発生動向を反映していた。ATR-X 症例 11 例の出生は 25 年間で極端な偏りはなく、Down 症受診例と ATR-X 症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は 1:145 となり、この期間の神奈川県における推定の Down 症候群発生頻度(10–12/10,000 出生)を考慮すると、確定診断例の発生頻度は少なくとも男児 58,000–73,000 出生に 1 例と推定された。X 連鎖性劣性遺伝の形式による家系内集積や、生命的に vulnerable であること、さらには診断の難易度による診断未確定例が潜在している可能性を考慮すると男児 30,000–40,000 出生に 1 例と推測されるかもしれない。

謝辞

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科医会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。先天異常モニタリング調査による研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「本邦における先天異

常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究(主任研究者 平原史樹)」(H19–子ども一般 007)による。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto K, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi M, Ito S, Tanaka Y, Masuno M, Chiyo H, Kurosawa K. Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: Report of two cases and review of the literature. *Cong Anom* 2009;49:8–14.
2. Fujita K, Aida N, Asakura Y, Kurosawa K, Niwa T, Muroya K et al. Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome. *Am J Neuroradiol* 2009;30: 629–634.
3. Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H et al. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 2009;54:304–309.
4. Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano H, Miyake N, Toda T, Matsumoto N. Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss. *Am J Med Genet Part A* 2009;149A:1224–1230.
5. Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K. Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Report of Four Patients. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:789–791.
6. Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M. et al. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6): 900–903.e1. Epub 2009 Oct 1.
7. Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, Errami A, Gibson KM,

- Salomons GS, Jakobs C, Osaka H. A new case of GABA transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:85-90.
8. Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, Kurosawa K, Yamashita S. Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation. *Brain Dev* (in press)
 9. Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* (in press)
 10. 金子実基子, 鮫島希代子, 西川智子, 古谷憲孝, 吉橋博史, 蒔田芳男, 羽田明, 稲澤譲治, 千代豪昭, 黒澤健司 原因不明多発奇形・精神遅滞例を対象とした染色体微細構造異常解析における遺伝カウンセリング—予備調査から—。日本遺伝カウンセリング学会誌 2009;29:57-61.
 11. 小澤克典, 石川浩史, 丸山康世, 永田智子, 長瀬寛美, 古谷憲孝, 吉橋博史, 黒澤健司, 柴崎淳, 山中美智子 胎児期から14番染色体父性片親ダイソミーを強く疑った1例 日本遺伝カウンセリング学会誌 2009;30:19-22.
 12. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat* 2010; 31:284-94.
- ## 2. 学会発表
1. Enomoto K, Iju K, Kurosawa K, Ohta M. A new case of Double Aneuploidy Mosaicism: 47,XX,+8 / 45,X. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009. 10.20-14, Honolulu.
 2. Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N et al. Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
 3. Kurosawa K, Tanaka M, Osaka H, Ohashi H, Hamano S, Enomoto K, et al. Complex chromosomal rearrangements in a girl with Pelizaeus-Merzbacher disease. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし。

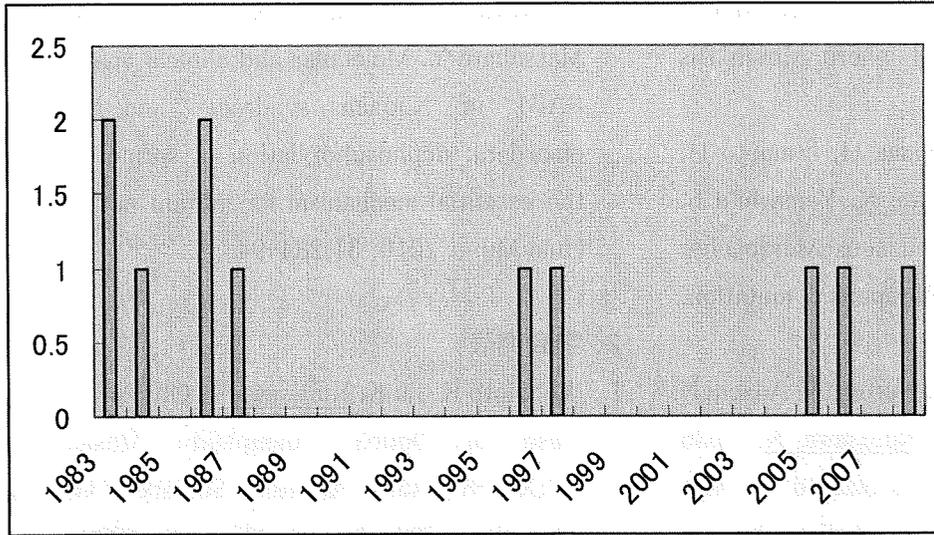


図 1. 遺伝外来を受診した ATR-X 症候群症例出生年

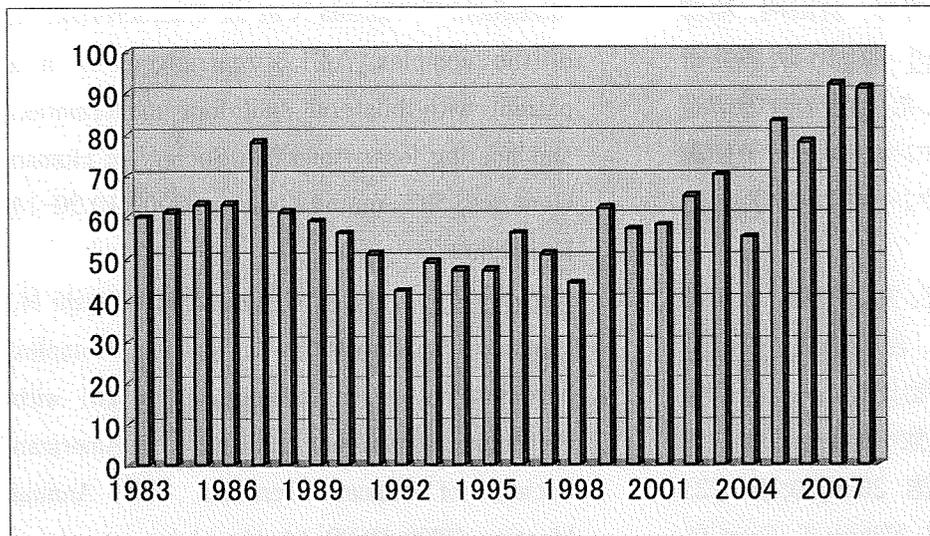


図 2. 遺伝外来を受診した Down 症候群症例数の動向

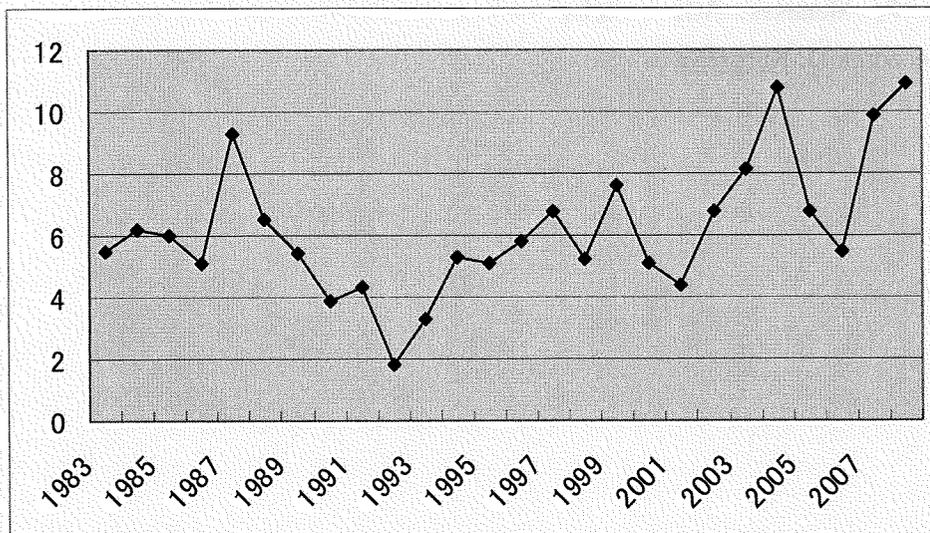


図 3. 神奈川県先天異常モニタリング調査からみた Down 症候群発生頻度の推移 (対 10,000 出生)

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 (ATR-X) 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に関する研究

分担研究報告書

ATR-X 症候群における臨床情報の収集およびリサーチリソースの運用に関する研究

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所 部長

本研究では、日本人 ATR-X 症候群患者の集積をめざし、国立精神・神経センターにて行われている「精神遅滞バイオリソース」事業の DNA リソースを用いて遺伝子検査を行っている。本年度は、同バイオリソースから 1 例の ATR-X 遺伝子変異例を見だし、さらに平成 21 年度に新たに収集できた症例の DNA を解析施設である神奈川県こども医療センターに送付する準備を整えた。

A. 研究目的

本研究の対象疾患である ATR-X 症候群は、X 染色体上に局在する遺伝子の変異により発症する遺伝性の疾患であり、現在までに日本国内に約 50 症例、世界的でも日本の症例を含めて 200 症例近くが診断されている希な疾患である。その病態はエピジェネティクスの破綻と考えられているが、ほとんど解明されていない。

本研究の目標は、ATR-X 症候群の臨床および分子遺伝学的診断体制を確立すると共に、患者の臨床情報をデータベース化し管理することにより、その医療情報を医療者および患者・家族に提供するためのシステムを構築し、診断基準の作成、重症度の判定法を確立することにある。

B. 研究方法

国立精神・神経センターでは、平成 15 年度から精神・神経疾患研究委託費を充当して、日本人「精神遅滞バイオリソース」を構築するために、患者及びその家族の血液及びリンパ芽球を収集し、同時に臨床情報を登録してきている。その中で、精神遅滞の病因の中で染色体異常に次いで多いとされる本症候群の遺伝子検査を行ってきた。本年度も同様にこのバイオリソースに登録された DNA 試料を ATR-X 症候群の遺伝子検査に供する準備を行った。

(倫理面への配慮)

国立精神・神経センター倫理委員会に申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

すでに主任研究者の和田が同バイオリソース症例から、1 例の非症候群性精神遅滞の 1 例と症候群性（同疾患疑い例）精神遅滞 3 例から ATR-X 遺伝子変異例を見だしていた。

平成 21 年度において、1 例の新たな陽性例を見いだした。

平成 21 年度は、「精神遅滞バイオリソース」には 56 家系の新たな登録があった。これらについても遺伝子解析施設に試料を送る準備を整えた。

D. 考察

過去において、この「精神遅滞バイオリソース」から提供した 200 検体において、4 家系に *ATR-X* 遺伝子変異例が見いだされた。日本人 *ATR-X* 症候群の症例集積に対して、このバイオリソースを有効に活用することが重要と考える。

E. 結論

本年度新たに *ATR-X* 遺伝子変異例 1 症例を同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

後藤雄一：精神遅滞・てんかんの臨床遺伝学。小児科診療 72, 109-112, 2009

2. 学会発表

(国際学会)

Goto Y, Nakagawa E, Takano K, Honda S, Inazawa J, Okazawa H, Kato M, Kubota T, Kurosawa K, Wada T, Saitoh S, Nanba E, Matsumoto N, Kohda M, Okazaki Y. Molecular genetic Analysis of mental retardation in Japanese cohort.

The 14th International Workshop on Fragile X and X-linked Mental Retardation. Bahia, Brazil, September 16, 2009.

Nanba E, Adachi K, Nakayama Y, Kohno Y, Yano M, Sato C, Arinami T, Sugie H, Goto Y, Sasaki T, Ohno K. Fragile X testing and carrier screening in Japan.

The 14th International Workshop on Fragile X and X-linked Mental Retardation. Bahia, Brazil, September 18, 2009.

(国内学会)

後藤雄一. 精神遅滞リサーチ・リソース・レポジトリーの構築と遺伝学的解析. 第 51 回日本小児神経学会総会、シンポジウム II 遺伝性神経・筋疾患-診断と治療の最前線. 米子、5.28、2009

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

わが国における X 連鎖 α サラセミア・精神遅滞 (ATR-X) 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に関する研究

分担研究報告書

SLC9A6 遺伝子変異を原因とする X 連鎖精神遅滞に関する研究

研究分担者 齋藤伸治 北海道大学病院小児科講師

研究要旨

精神遅滞の病因解明を目的に、X 連鎖精神遅滞のひとつである *SLC9A6* 遺伝子解析を行った。*SLC9A6* 遺伝子変異は臨床的に Angelman 症候群 (AS) と似た症候を示す男性精神遅滞患者に同定されている。そこで、X 連鎖精神遅滞 103 例および臨床的に AS が疑われたが遺伝学的に否定された 22 例を対象として *SLC9A6* 変異解析を行った。X 連鎖精神遅滞 103 例には *SLC9A6* 変異は同定されなかったが、AS 疑い例の中に 1 例 *SLC9A6* フレームシフト変異を同定した。*SLC9A6* 変異は日本人にも存在することが示されたが、その頻度は高くないと考えられた。

A. 研究目的

遺伝性精神遅滞の研究において X 連鎖精神遅滞は格好のモデルを提供している。そのなかで、*SLC9A6* 遺伝子変異は臨床症状が Angelman 症候群に似ていることが注目されている。私たちは長年にわたり AS の遺伝学的研究を行って来ており、AS の原因遺伝子である *UBE3A* 変異例を蓄積して来た。近年、AS の発症機構としてシナプス可塑性の障害が注目されている。それは、シナプス可塑性の障害は自閉症や精神遅滞の重要な発症機構と考えられているからである。*SLC9A6* はシナプス可塑性に重要な役割を担っている転

写因子により制御されていることが示されており、出生後のシナプス形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。そこで、私たちは X 連鎖精神遅滞および AS が疑われた患者を対象として *SLC9A6* 変異の有無を検討した。

B. 研究方法

X 連鎖精神遅滞患者は国立精神・神経センター神経研究所が主体となって取り組んで来た厚生労働省班会議（後藤班）から検体の提供を受けた。男性患者 103 例を対象とした。AS が疑われた患者では、