

2009 36270A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

エマヌエル症候群の疾患頻度と  
その自然歴の実態調査

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 倉橋 浩樹

平成22（2010）年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査 ----- 1

研究代表者・倉橋浩樹（藤田保健衛生大学・総合医科学研究所  
・分子遺伝学研究部門・教授）

（資料1）事業の概要

（資料2）1次アンケート調査用紙

（資料3）2次アンケート調査用紙

### II. 分担研究報告

1. エマヌエル症候群の自然歴の実態調査（免疫学的検討）  
----- 27

研究分担者・柳原格（大阪府立母子保健総合医療センター  
・研究所・免疫部門・部長）

2. エマヌエル症候群の自然歴の実態調査  
（コミュニケーション障害学的検討） ----- 29

研究分担者・菅井裕行（国立大学法人宮城教育大学  
・特別支援教育講座・教授）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 33

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

エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査

研究代表者 倉橋 浩樹

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・分子遺伝学研究部門・教授

研究要旨

エマヌエル症候群は  $t(11;22)$  均衡転座保因者の子として出生する、染色体不均衡による先天異常症候群である。エマヌエル症候群の自然歴と発生頻度の調査のために、(1) 疾患の認知度の拡大をはかる事業、(2) 疾患の自然歴と発生頻度の調査研究、(3) 疾患の発生頻度の理論値の算出の基礎研究、をおこなった。認知度の拡大のためには、研究代表者の運営するウェブサイトの実質化、海外の症例報告の日本語訳のアップロード、総説の出版をおこなった。疾患の自然歴と発生頻度の調査では、アンケート調査をおこなった。1次アンケートの結果、29名のエマヌエル症候群の患者と、38名の  $t(11;22)$  均衡転座保因者の存在が確認された。転座特異的 PCR による、精子における  $t(11;22)$  均衡転座の発生頻度は、数万分の1と算定された。アンケート調査のバイアスを考慮に入れても、本症候群の認知度の低さが浮き彫りとなった。患者や家族のみならず、医療従事者へのさらなる情報提供が重要であると考えられた。

研究分担者

柳原格 大阪府立母子保健総合医療センター・研究所・免疫部門・部長  
菅井裕行 国立大学法人宮城教育大学・特別支援教育講座・教授

11/22 不均衡転座などといろいろな名称で呼ばれてきたため、共通の疾患としてあまり認識されず、単に染色体異常症として扱われてきた。近年、本疾患を長年にわたり研究してきたフィラデルフィア小児病院のエマヌエル博士にちなんでエマヌエル症候群と命名された。こうしてなじみやすい疾患名のついたことの波及効果は計り知れないものがある。患者やその家族は、インターネットなどで疾患の検索がしやすくなり、容易に情報が得られるようになった。また、医療従事者にとってもひとつの疾患アイデンティティができたことで、大きな疫学調査が可能となり、新しい疾患の特徴などがわかるよい機会となっている。

A. 研究目的

$t(11;22)$  転座は頻度の高い染色体転座である。わたしたちのこれまでの研究で、両染色体にあるパンドローム配列が特殊な DNA 立体構造をとることによってゲノムが不安定になり、繰り返し発生することがわかっている。この転座の均衡型保因者は無症状であるが、不妊、習慣流産をきたしやすく、また、子の10%に特異顔貌、口蓋裂、小下顎、心奇形、発達遅延などを持つ先天異常症候群の児が生まれる。この症候群は、 $t(11;22)$  の 22 番転座派生染色体を一本過剰に持つことで発症するが、これまでは、染色体検査の核型の所見から、過剰 22 番派生染色体症候群とか、11/22 混合トリソミー、部分トリソミー11/22、

エマヌエル症候群は比較的稀な疾患として捉えられているが、実際の疾患頻度は認識されているよりもはるかに高い可能性がある。わたしたちは染色体転座の切断点の同定に成功し、その配列を利用することで転座特異的 PCR による本転座の新しい診断技術を開発

した。この技術を用いて1分子検出の感度でPCRをおこなうと、染色体が正常の健常人男子の精子で新生転座を検出することができた。その頻度は約1/10000で、この頻度から想定されるエマヌエル症候群の頻度はこれまでの症例報告から予想する頻度よりも高いと考えられる。まさに疾患の認知度の問題の低さがうきぼりにされる事実であり、本疾患の疫学調査をおこなうにはまず疾患の認知度をあげる事業をおこない、それと協調した疫学調査研究が必要となる。

本研究では、エマヌエル症候群の認知度をあげながら、疾患頻度とその自然歴の実態調査をおこない、その結果を一般に公開することで患者やその家族に還元することで援助をおこなうと同時に、医療従事者に対しても啓蒙活動をおこなうことで、さまざまな角度から厚生行政に貢献することを目的とする。

## B. 研究方法

本研究事業の概略を示す(資料1)。疾患の頻度と自然歴の実態調査はアンケート調査によっておこなった。まず、第1次アンケートとして往復ハガキを用いて、全国の医療系大学の附属病院の産婦人科、小児科、遺伝科に232通、小児病院ならびに周産期センターに58通、市町村立病院の小児科産婦人科に176通の合計466通を投函した。第1次アンケートでは、施設で診療中のエマヌエル症候群の患者数と、t(11;22)均衡型転座保因者の数を問い合わせた(資料2)。また同時に、第2次アンケートへの協力の意志を質問し、協力の意志を示した施設には第2次アンケートを送付した。第2次アンケートでは、患者、もしくはそのご家族に研究の主旨を説明した後に同意書をとったうえで、エマヌエル症候群の患者と、t(11;22)均衡型転座保因者の臨床経過に関する詳細な質問をおこなった(資料3)。

アンケート調査の弱点を補うために分子生物学的手法で疾患頻度の理論値の算出を試み

た。十分なインフォームドコンセントの上で健康な男性ボランティアから唾液と精子の提供をうけた。唾液では、t(11;22)転座の11番染色体側の転座切断点(PATRR11)の多型の遺伝子型をPCRで同定した。精子では、t(11;22)新生転座の頻度を、転座特異的PCRを1分子検出感度でおこなうことで算出した。また、卵子での発生をみることができないため、t(11;22)均衡転座の新生転座保因者とその父母の末梢血サンプルを得て、t(11;22)転座産物のPCRと、11番22番両染色体の転座切断点(PATRR11、PATRR22)の多型解析をおこない、新生転座の親由来を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。アンケート調査は書面でのインフォームドコンセントの上でおこない、個人の人権に十分に配慮した。各施設から、返信される調査用紙は、資料提供機関(対象機関)において連結可能匿名化を行い、研究代表者の所属機関には匿名化されたデータのみが送付されるよう配慮した。さらに調査用紙は総合医科学研究所・分子遺伝学教室内の鍵のかかるキャビネットに研究期間内、保管した。研究期間終了後に調査用紙はシュレッターにかけて、破棄をおこなう。報告又は発表に際しては、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。アンケート調査に関しては、藤田保健衛生大学・疫学臨床研究等倫理審査委員会の承認を得た上でおこなった(「日本におけるt(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」平成19年7月10日承認、#07-071)。ゲノム研究に関しては、藤田保健衛生大学・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た上でおこなった(「染色体異常症の発生機構に関する研究」平成16年10月4日承認、#40。平成21年5月22日再承認、#83。「染色体転座の切断点に

関する研究」平成20年3月25日承認、#60。)

## C. 研究結果

### (1) 疾患の認知度をあげる試み

本年度は、まず、疾患の認知度をあげることに取り組んだ。これは研究代表者が運営している、患者とその家族向けにエマヌエル症候群と t(11;22)の情報を発信しているウェブサイトだが、このウェブサイトを充実化させることをおこなった。そして、本年、海外からエマヌエル症候群のまとまった数の症例報告のレビューが出版されたので、出版社と著者の許可を取ったうえで、平易な日本語に翻訳してウェブサイトにアップロードした。また、医療従事者に対しては、遺伝カウンセリングに従事している医師やカウンセラーが教科書のように利用しているウェブサイト GeneReview (日本語版)にも、エマヌエル症候群の項目の翻訳を投稿し、掲載していただいた。また、雑誌「小児科」にもエマヌエル症候群と t(11;22)に関する総説を投稿誌、掲載されることが決定した。これらによって患者やその家族に最新の情報を提供するのみならず、医療従事者に対しても情報発信を通じて疾患の認知度をあげ、疫学調査が円滑に進むよう努めた。

### (2) エマヌエル症候群と t(11;22) の実態調査

疾患の実態調査に関してはアンケート調査をおこなった。全国の医療系大学の附属病院、小児病院ならびに周産期センター、市町村立病院などの小児科、産婦人科、遺伝科に合計466通の第1次アンケートを投函した。その結果、267通の返事をいただいた。その内訳は、t(11;22)転座保因者が38名、エマヌエル症候群の患者が29名おられることがわかった。実際、この数字は予想通り、理論値をはるかに下回るものだった。エマヌエル症候群

の患者や転座保因者がおられるとの返事をもたらした施設に対して、詳細な実態調査の第2次アンケートを送付し、現在、その回収と解析をおこなっている。

### (3) 疾患頻度の理論値算出の試み

アンケート調査の弱点を補うために、分子生物学的手法を用いて、エマヌエル症候群の頻度の理論値を計算することを試みた。前述のように、1分子検出感度の t(11;22)転座特異的 PCR を用いて、精子での t(11;22)新生転座の発生頻度は約 1/10000 と大雑把には算出できたが、卵子での発生頻度は、材料をえることができないため、精子と同じ方法では計算することができない。本年、わたしたちは t(11;22)新生転座保因者の転座染色体の親由来を調べた。10例のサンプルを得ることができ、転座切断点の多型解析の結果、9例全例が父親由来である(1例は多型が not informative) という結果をえた (Ohye et al. in press)。転座は精子でのみ発生しており、卵子では発生しない。すなわち、精子での発生頻度のみから疾患の頻度が計算できることがわかった。現在、転座発生頻度から、均衡転座保因者数、そしてエマヌエル症候群の頻度の理論値の計算方法を考案している。

## D. 考察

研究目的である、エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査に関しては、現在おこなっている第2次アンケート調査の詳細な解析が重要であり、今後の課題だが、解析には各方面のエキスパートによる専門的解析が必須であり、研究班の充実化、臨床医とのネットワークの充実化をはかる必要がある。自験例と文献的考察においては、(1) 繰り返す中耳炎とそれに関連した聴力障害、(2) コミュニケーション障害、とくに発語障害、(3) 遺伝カウンセリング上での支援、の3点が、家族の共通した訴えであった。今後はこれら

の3点を中心に解析していく必要がある。

アンケート調査自体には本質的な限界がある。1番の問題点は、対象や回答にバイアスがかかってしまうという点である。ひとつの解決法として、欧米ではすでに設立されている患者会のようなものを立ち上げ、直接に情報をひろいあげる、ということも視野に入れている。

エマヌエル症候群の疾患頻度の理論値の計算に関しては、徐々に難関をクリアしてきたと考えている。精子での t(11;22)新生転座の発生頻度は、転座切断点 PATRR の多型の影響を受ける。すでに、11番染色体側に関しては、PATRR11 の多型頻度と、それぞれの多型に対する t(11;22)新生転座の発生頻度のデータは得ている。次のステップは、22番染色体側での同様のデータを得ることであろう。

最後に、アンケート調査によって得られた日本人での疾患頻度は、予想通り、理論値より遙かに下回った。その理由は、第一線の臨床医の間での疾患の認知度の低さという問題が大きく関与していると考えられる。疾患の認知度をあげるような啓蒙活動を継続しつつ、数年後に再度疫学調査を行う必要があると考えられた。

#### E. 結論

全国で 29 名の日本人エマヌエル症候群患者の存在が確認された。この数字は、精子での新生転座の発生率から予想する値よりもはるかに低く、臨床医の間での疾患の認知度の低さを反映している。疫学調査と平行して、医療従事者に対して疾患の認知度をあげるような継続的事業をおこなうことが、患者とその家族の QOL の向上に重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Kato T, Bolor H, Taniguchi M, Shaikh TH, Emanuel BS, Kurahashi H. Chromosomal instability mediated by non-B DNA: Cruciform conformation and not DNA sequence is responsible for recurrent translocation in humans. *Genome Res* 19(2), 191-198, 2009.

(2) Bolor H, Mori T, Nishiyama S, Ito Y, Hosoba E, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Kitaoka E, Sawada T, Nishiyama Y, Udagawa Y, Kurahashi H. Mutations of the *SYCP3* gene in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Hum Genet* 84(1), 14-20, 2009.

(3) Kurahashi H, Inagaki H, Kato T, Hosoba E, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Bolor H, Tong M, Emanuel BS. Impaired DNA replication prompts deletions within palindromic sequences, but does not induce translocations in human cells. *Hum Mol Genet* 18(18), 3397-3406, 2009.

(4) Kurahashi H, Bolor H, Kato T, Kogo H, Tsutsumi M, Inagaki H, Ohye T. Recent advance in our understanding of the molecular nature of chromosomal abnormalities. *J Hum Genet* 54(5), 253-260, 2009.

(5) Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Suzuki M, Kato T, Sekiya T, Tada S, Kurahashi H, Udagawa Y. Analysis of nitric oxide metabolism as a placental or maternal factor underlying the etiology of pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 68(4), 239-247, 2009.

(6) Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, Mori T, Ishikawa K, Shiroki R, Kurahashi H, Hoshinaga K. Increased urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol* 181(5), 2326-2331, 2009.

(7) Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Nagaoka K, Sasaki H, Maruyama T, Hayakawa K, Shiroki

- R, Kurahashi H, Hoshinaga K. Global expression profiles in 1-hour biopsy specimens of human kidney transplantation from donors after cardiac death. *Cell Transplant* 18(5), 647-656, 2009.
- (8) Nishiyama S, Kishi T, Kato T, Suzuki M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Sawada T, Nishiyama Y, Iwata N, Udagawa Y, Kurahashi H. *CD9* gene variations are not associated with female infertility in humans. *Gynecol Obstet Invest* 69(2), 116-121, 2010.
- (9) Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Macville M, Medne L, Zackai EH, Emanuel BS, Kurahashi H. Paternal origin of the *de novo* constitutional t(11;22)(q23;q11). *Eur J Hum Genet*, in press.
- (10) Kurahashi H, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS. The constitutional t(11;22): implications for a novel mechanism responsible for gross chromosomal rearrangement. *Clin Genet*, in press.
- (11) Kogo H, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Bolor H, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H, Taniguchi M, Toda T, Kurahashi H. Screening of genes involved in chromosome segregation during meiosis I: towards the identification of genes responsible for infertility in humans. *J Hum Genet*, in press.
- (12) Nishizawa H, Kato T, Ohta S, Nishiyama S, Pryor-Koishi K, Suzuki M, Tsutsumi M, Inagaki H, Kurahashi H, Udagawa Y. Genetic variation in the indoleamine 2,3-dioxygenase gene in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*, in press.
- (13) Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, Shiroki R, Shishido S, Kurahashi H, Hoshinaga K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a potential non-invasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol*, in press.
- (13) Kusaka M, Kuroyanagi Y, Ichino M, Sasaki H, Maruyama T, Hayakawa K, Shiroki R, Sugitani A, Kurahashi H, Hoshinaga K. Serum tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Cell Transplant*, in press.
- (14) Ohtsuki M, Morimoto S, Izawa H, Ismail TF, Ishibashi-Ueda H, Kato Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Nomura M, Hishida H, Kurahashi H, Ozaki Y. Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *Int J Cardiol*, in press.
- (15) Inoue Y, Mori T, Sakurai A, Mitani Y, Toyoda Y, Ishikawa T, Hayashizaki Y, Yoshimura Y, Kurahashi H, Sakai Y. Correlation of axillary osmidrosis to a SNP in the *ABCC11* gene determined by the smart-amplification process (SMAP). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, in press.
- (16) 倉橋浩樹、大江瑞恵、ボロルハスバイラ、加藤武馬. ここまでわかった染色体異常症の発生メカニズム、*小児内科* 41, 919-925, 2009.
- (17) 倉橋浩樹. 11/22 trisomy、*小児科診療* 72 増刊号 小児の症候群, 13, 2009.
- (18) 倉橋浩樹. 18p monosomy、*小児科診療* 72 増刊号 小児の症候群, 17, 2009.
- (19) 倉橋浩樹. 18q monosomy、*小児科診療* 72 増刊号 小児の症候群, 18, 2009.
- (20) 大江瑞恵、倉橋浩樹. エマヌエル症候群の臨床像と遺伝、*小児科*、印刷中.

## 2. 学会発表

- (1) Kurahashi H, Bolor H, Mori T, Nishiyama S, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Ohye T. Mutations of the *SYCP3* gene in women with recurrent pregnancy loss. *European Human Genetics Conference*, Vienna, Austria, May 23-June 26, 2009.
- (2) Kurahashi H, Inagaki H, Kato T, Ohye T,

Kogo H, Shaikh TH, Emanuel BS. Two successive cleavages in palindrome-mediated translocation. *Genome Instability and DNA Repair*. Genome Instability and DNA Repair. Taos, USA, March, 1-6, 2009.

(3) Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Macville MV, Medne L, Zackai EH, Emanuel BS, Kurahashi H. Parental origin of *de novo* t(11;22)(q23;q11). 59<sup>th</sup> annual meeting of American Society of Human Genetics, Hawaii, USA, October, 20-24, 2009.

(4) Yoshihara D, Nagao S, Morita M, Kugita M, Yamaguchi T, Kurahashi H, Calvet J, Wallace D. Renal cystic disease progression in Han:SPRD-Cy/+ rats is associated with increased expression and altered translocation of SamCystin in tubular/cystic epithelia. *World Congress of Nephrology 2009*, Milan, Italy, May, 22-26, 2009.

(5) Kugita M, Nishii K, Yoshihara D, Morita M, Yamaguchi T, Wallace D, Calvet J, Kurahashi H, Nagao S. Global gene expression profiling in early stage of polycystic kidney disease in Han:SPRD rat. *ASN Renal Week 2009*, San Diego, USA, October 27-November 1, 2009.

(6) 倉橋浩樹. 細胞遺伝学. 第19回遺伝医学セミナー、千葉、September, 4-6, 2009.

(7) 倉橋浩樹. SYCP3 遺伝子変異による習慣流産、第54回日本人類遺伝学会、東京、September, 24-26, 2009.

(8) 倉橋浩樹. 加齢依存性第1減数分裂不分離と変異型 SYCP3. 文部科学省科学研究費補助金、特定領域研究、生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク、第2回公開シンポジウム、東京、November, 26-27, 2009.

(9) 稲垣秀人、倉橋浩樹. Non-B型DNAが引き起こすヒト染色体転座の発生機構. 日本分子生物学会第19回春季シンポジウム、宮崎、May, 10-12, 2009.

(10) 向後寛、ボロルハスバイラ、堤真紀子、

大江瑞恵、稲垣秀人、倉橋浩樹. 哺乳類の減数分裂における HORMAD1 の機能と減数分裂チェックポイントの性差. 第114回日本解剖学会全国学術集会、岡山、March, 28-30, 2009.

(11) 大江瑞恵、稲垣秀人、向後寛、堤真紀子、加藤武馬、童茂清、倉橋浩樹. 酵母モデルを利用した22q11欠失切断点にある高頻度組換え配列の同定. 第54回日本人類遺伝学会、東京、September, 23-26, 2009.

(12) 加藤武馬、稲垣秀人、向後寛、大江瑞恵、堤真紀子、吉原大輔、釘田雅則、長尾枝澄香、倉橋浩樹. t(11;22)染色体転座モデルマウスの作製. 第54回日本人類遺伝学会、東京、September, 23-26, 2009.

(13) 堤真紀子、安川由梨亜、ボロルハスバイラ、向後寛、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹. Mechanism of recurrent pregnancy loss with a SYCP3 mutation demonstrated by *in vitro* culture system of mouse oocytes. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、December, 9-12, 2009.

(14) 稲垣秀人、大江瑞恵、向後寛、加藤武馬、童茂清、堤真紀子、Beverly S. Emanuel、倉橋浩樹. GEN1 resolves cruciform-forming palindromic DNA leading to recurrent translocation in human. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、December, 9-12, 2009.

(15) 大江瑞恵、稲垣秀人、向後寛、堤真紀子、倉橋浩樹. Identification of recombination hotspot at the breakpoints of 22q11 deletion using yeast model. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、December, 9-12, 2009.

(16) 向後寛、堤真紀子、大江瑞恵、稲垣秀人、倉橋浩樹. HORMAD1 は哺乳類雌の対合チェックポイントに必須である. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、December, 9-12, 2009.

(17) 加藤武馬、稲垣秀人、向後寛、大江瑞恵、堤真紀子、童茂清、吉原大輔、釘田雅則、長尾枝澄香、倉橋浩樹. t(11;22)染色体転座モデルマウスの作製 (Construction of mouse model for t(11;22) translocation in humans). 第32回日



本分子生物学会、横浜、December, 9-12, 2009.

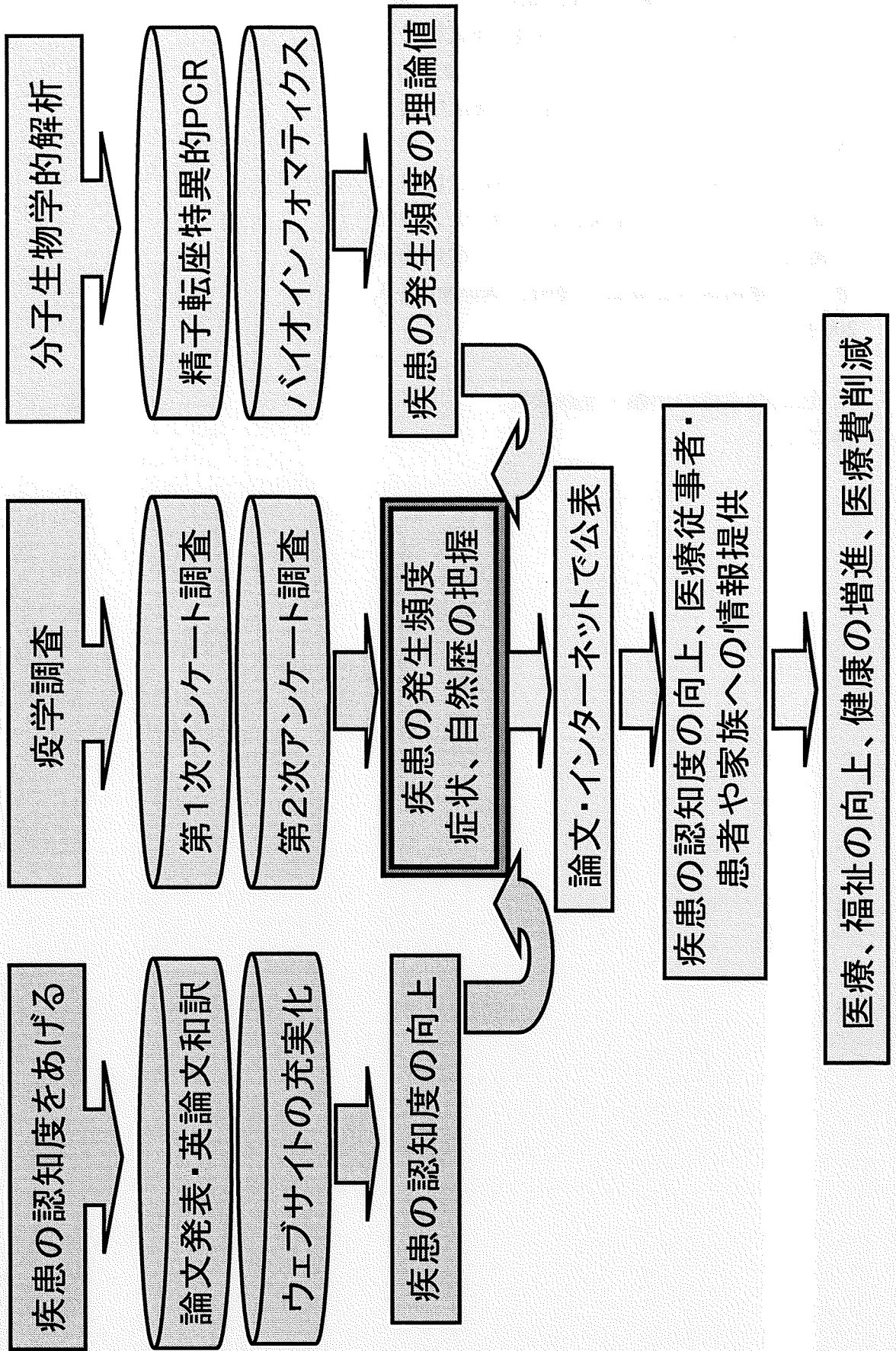
(18) 大江瑞恵、稲垣秀人、向後寛、堤真紀子、倉橋浩樹. Parental origin of *de novo* t(11;22)(q23;q11). . 第41回藤田学園医学会、豊明、October, 1-3, 2009.

(19) 吉原大輔、森田美和、釘田雅則、山口太美雄、倉橋浩樹、長尾枝澄香(静子). 多発性嚢胞肝におけるピオグリタゾンの治療効果、第41回藤田医学会総会、豊明、October, 1-3, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

(資料1)

# 研究の全体像



## (資料2)

t(11;22)染色体転座保因者および11/22混合トリソミー (エマヌエル症候群) に関するアンケートにご協力をお願い

謹啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、私どもは厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の一環として、11/22混合トリソミー及びt(11;22)染色体転座保因者の方の正確な状況を把握するためのアンケート調査を実施させて頂いております。

ご存知のように11/22混合トリソミーは、心疾患、口蓋裂、精神運動発達遅滞などを呈する先天性多発奇形症候群でありますが、症状に個人差もあり、また症例数が少ないために医療面、療育上の情報収集が難しい状況です。そこで実情把握のためのアンケート調査をさせて頂いております。

調査の結果の集計は「ご家族を支援する会」(設立計画中)の設立や学術研究に活用し、ホームページ <http://www.fujita-hu.ac.jp/~genome/11&22> や論文等で公開する予定ですが、回答者や患者・ご家族様が特定されるようなことはございませんので、何卒ご協力を宜しくお願い申し上げます。

お忙しいところを誠に恐縮ですが、2010年1月15日までに投函くださいますようお願い申し上げます。

平成21年12月

謹白

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田染ヶ窪 1-98  
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学  
大江瑞恵 (助教) 倉橋浩樹 (教授)

Tel : 0562-93-9392 ; Fax : 0562-93-8831

## アンケート

- 1 貴科で t(11;22)転座保因者と診断された患者様はみえますか？
  - ・はい (計 人)
  - ・いいえ
- 2 貴科で今までに、11/22混合トリソミーの患者様の診療をされたことがありますか？
  - ・はい (計 人、男性 人、女性 人)
  - ・いいえ
- 3 1.や 2.の質問で、「はい」とお答えになったかたにお聞きます。今後、もう少し詳しいアンケート調査用紙を送付してもよろしいでしょうか？
  - ・はい
  - ・いいえ
- 4 日本で t(11;22)や 11/22 混合トリソミーの家族の会があれば紹介しますか？
  - ・はい
  - ・いいえ

ご機関名

ご記入者名

ご協力、有り難うございました。

(資料3)

「t(11;22)染色体転座保因者および11/22混合トリソミー(エマヌエル症候群)に関する第2次アンケート」へのご協力をお願い

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先日はご多忙中にも関わらず、「t(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群に関する第1次アンケート」にご協力いただき有り難うございました。

私ども藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学研究室では2006年の7月に11/22混合トリソミーを含めたt(11;22)に関するホームページ <http://www.fujita-hu.ac.jp/~genome/11&22> を作成し、11/22混合トリソミー患者様のご家族様からの多数のアクセスをいただいております。ご家族様からは、日本でこの疾患に関する豊富な情報提供を希望する、という内容のEメールも寄せられています。今回の第2次調査へのご協力を何卒宜しくお願いいたします。また、今回のアンケートには患者様またご家族様の同意が必要になるために、先生方には大変お手数をおかけいたしますが、重ね重ね宜しくお願いいたします。

同封いたします書類は、アンケート用紙、説明文書、同意書、返信用封筒です。

[アンケート調査実施に関するお願い]

- ・ 患者様またはご家族様にご説明をしていただき、その後アンケート用紙を患者様またはご家族様にみせていただき、同意が得られましたら、ご記入をお願いいたします。患者様またはご家族様がアンケートの中で、記入を望まない項目がありましたら、その項目にはその旨をお書きください。アンケート用紙の1-5ページは医学的事項も含まれておりますので、ご記入は先生にお願いいたします。6-8ページについては、先生もしくはご家族様のどちらでも結構です。
- ・ ご記入の際には、患者様やそのご家族様の個人が特定できないよう、匿名化をしてください。
- ・ 同意書は先生の方で保管をお願いいたします。完成したアンケート用紙は同封の返信用封筒でご返送ください。
- ・ 用紙が不足いたしましたら、大変申し訳ありませんが、コピーしていただくか、もしくは前述のホームページの「わたしたちからの発信」の項目中の「第2次アンケート調査へのご協力をお願い」に添付しておりますので、ダウンロードをしてご使用ください。
- ・ 尚、同意が得られない患者さまに、不利益が生じることがないように、ご配慮をよろしくお願いいたします。

調査の結果は「ご家族を支援する会」(設立計画中)の設立や学術研究に活用し、ホ

ホームページや学会、論文等で公開する予定です。

尚、本アンケート調査研究は藤田保健衛生大学 疫学研究に関する倫理委員会の承認を得ております。

お忙しいところを誠に恐縮ですが、2010年10月31日までに、ご投函くださいますようお願いいたします。尚、患者様の来院のご都合により期日を超えた場合には、その際にご投函くださいますようお願い申し上げます。

謹白

平成22年3月

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽が窪1-98  
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学  
大江 瑞恵（助教） 倉橋 浩樹（教授）

## ＜t(11;22)染色体転座および 11/22 混合トリソミー（エマヌエル症候群）についての説明文書＞

この説明文章は研究課題名「日本における t(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」についてご協力をお願いする方々のための説明書です。もし、おわかりになりにくい点がありましたら、どうぞ遠慮なく担当の医師にお尋ね下さい。

### 《染色体とは》

私たちの体はすべて細胞でできていて、その1つ1つの細胞は、生きていくために必要な体の構成成分の設計図である約3万種類の遺伝子が書かれている「染色体」をもっています。ヒトは、23本の染色体を2組み、合計46本の染色体をもちます。この染色体の数が増えたり、足りなくなったりすると病気をおこします。また染色体の一部が失われたり、多すぎたりしても病気の原因になることがあります。

### 《染色体転座について》

11番と22番の染色体転座は染色体の数に変化がないので、影響はないと考えられています。しかし、転座をもっている方は、お子様をもうけようとする時に、なかなかできにくかったり、流産をすることがあるといわれています。世の中のご夫婦の10カップルに1カップルは不妊であると言われており、原因も様々で、不妊の人は転座もっている方ばかりではありません。実際にはどのくらいの方が11番と22番の転座を持ってみえるかは解っていません。そして、ご夫婦のどちらかが転座をもっている場合の妊娠に関しても日本では、大きな数としてはまとめられていませんし、この転座がその他に影響があるのかどうかについては、日本人のデータとしてまだまとめられていません。

### 《染色体疾患について》

染色体疾患は、46本の染色体上の全ての場所が原因となりえますが、染色体の変化の種類により、患者さまが多い疾患と、患者さまが少ない稀な疾患があります。患者さまが多い疾患では、比較的多くの医師がその疾患の患者さまを診察した経験があり、また症例報告も多いことから、患者さまやご家族さまが情報を得られ易く、そして赤ちゃんから成人までの患者さまがみえれば、成長過程の把握もしやすいのです。また患者さまが多いと、患者会が結成しやすく生活上の同じ悩みを共有し、解決に向かうことができます。一方、稀な疾患の場合は、いくつかの文献から情報を得ることはできますが、いろいろな年代の患者さまを把握することは難しいことから、成長過程を知るには1人の患者さまを長期間にわたり記録することになり、大変時間がかかり、すぐに成長過程の情報を得ることはできません。

## 《エマヌエル症候群について》

11番と22番染色体の一部を多くもつエマヌエル症候群の患者さまは、世界中におみえになりますが、どちらかといえば患者さまの数の少ない染色体疾患のひとつです。海外では患者会が結成されており、患者さまやご家族さまの情報の交換をされているようです。日本での患者さまの報告はありますが、報告された数は少なく、実際には、どれだけの患者さまがおみえになるかは、わかりません。そして、診察したことがある医師も少ないので、ご家族さまが望まれるような、医師による十分な病状説明ができないのが現状です。

## 《本研究の目的》

私達は、今回「日本におけるt(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」をおこなうことにしました。この研究では、日本での転座をもつ方や患者さまの数の把握やどのような臨床経過をたどり、どのように生活してみえるかを調査し集計して、一般に公開することにより、日本中どこでも、医学的なことや成長過程に関する情報が得られる体制を築くことを目指しています。

## 《ご協力いただきたい内容》

実際には、患者さまやご家族様のプロフィールや臨床経過、発達歴、染色体情報等を収集させていただきます。医学用語等が含まれるために、記載は、基本的には担当医師により行われますが、調査用紙をご覧ください。もし、ご協力いただける場合でも、その中で、記載して欲しくないところがありましたら、ご指示ください。

## 《ご協力していただいた場合のプライバシーの保護》

あなたのお名前、住所は調査用紙には記載されませんし、一切公表されることはありません。この研究結果は、私たちが作成している、ホームページ <http://www.fujita-hu.ac.jp/~genome/11&22> 上や医学論文や学会等に公表することを予定しています。

## 《その他》

- ・ ご希望があれば本研究の計画書をご覧ください。
- ・ この調査用紙は、鍵のかかるロッカーに保管します。
- ・ この研究に関わる費用を患者さまおよびご家族様は負担することはありません。
- ・ この件に関する遺伝カウンセリングをご希望の場合はお申し出ください。
- ・ 研究への参加について

- 1)この研究への参加に、ご承諾いただくか、否かは自由です。
- 2)参加の承諾がいただけなくても、不利益になることは一切ありません。
- 3)あなたの意思で、いつでも承諾の取り消しができます。

以上の説明申し上げました内容について、充分理解していただき、ご賛同いただける場合は、別紙の同意書に自筆ご署名、または、ご記名ご捺印をお願いいたします。

平成 20 年 6 月 1 日

主たる研究実施機関： 藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学教室

研究責任者： 教授 倉橋浩樹

問い合わせ先： TEL：0562-93-9391 FAX：0562-93-8831

E-Mail kura@@fujita-hu.ac.jp



## 《 同 意 文 書 》

藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学  
教授 倉橋 浩樹 殿

(1) この研究に参加されるかどうかは、あなたご自身でお決め下さい。もし参加されなくても、今後の診療において不利益になるようなことは一切ありません。また、いつでも参加を取り消すことができます。途中で参加を取り消された場合は、あなたの情報を破棄します。

(2) この研究の課題名は「日本における t(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」で、責任者は藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学教室の倉橋浩樹(E-Mail;kura@fujita-hu.ac.jp)です。

研究目的は以下のごとくです。

- ① 日本における 11/22 混合トリソミー患者様の自然歴の集積
- ② 日本における 11/22 均衡型転座保因者様の自然歴の集積

そのために、11/22 均衡型転座保因者様の臨床経過、11/22 混合トリソミー患者様の臨床経過や発達経過またそのご家族様の情報等をアンケート用紙に記載していただきます。

臨床経過には、難しい医学用語が含まれていますので、基本的には記入は医師にして頂きますが、アンケート用紙をご覧になってください。そのなかで、部分的に、記載をしないということもできます。

アンケート結果を集積することにより、日本で患者様が少ない、11/22 混合トリソミー患者様の臨床経過や成長過程や、11/22 均衡型転座保因者様の臨床経過を知ることができます。

(3) このような調査は、一般に予測できないような不利益を産み出す可能性があり得ます。しかし、今回のアンケート調査では、お名前は記入しないこととしております。したがって、今回の研究に参加していただいた結果、上に述べましたよう不利益を生じる可能性はほとんどないと考えております。

(4) 調査用紙には患者様の名前は記されていませんが、鍵のかかるキャビネットに保管します。



**「t(11;22)染色体転座保因者様および 11/22 混合トリソミー  
(エマヌエル症候群) の患者様に関する二次アンケート」**

1-5 ページは担当医師にご記入をお願いいたします。

**<t(11;22)均衡型転座保因者様 または 11/22 混合トリソミー患者様のご家系についてお伺いします。>**

ご家系の概略と発端者（均衡型転座保因者様または 11/22 混合トリソミー患者様）が診断された経緯について教えてください。発端者以外にも、ご家族のなかで、染色体検査を受けられた方がみえれば、その結果とともに記入してください。

ご家系の概略（家系図でお示し下さい。）

家系図：

発端者が診断された経緯：