

201024110A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

バルデー・ビードル症候群実態把握のため
の奨励研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平野 牧人

平成23（2011）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

- バルデー・ビードル症候群実態把握のための奨励研究……………1
平野 牧人
(資料) バルデー・ビードル症候群の啓發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. バルデー・ビードル症候群の神経内科学分野における調査研究……………7
平野 牧人
2. バルデー・ビードル症候群の実態把握のための眼科調査研究……………10
生野 恭司
3. バルデー・ビードル症候群の消化器分野における実態調査……………12
石原 立
4. バルデー・ビードル症候群の内分泌代謝領域における実態調査……………14
岩橋 博見
5. バルデー・ビードル症候群の腎臓病分野における実態調査……………16
大石 充
6. 小児神経領域におけるバルデー・ビードル症候群の実態把握……………19
真野利之
7. バルデー・ビードル症候群における分子病態の基礎研究……………22
山下 俊英

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………25

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………29

I. 總括研究報告

バルデー・ビードル症候群実態把握のための奨励研究

研究代表者 平野 牧人 近畿大学堺病院 神経内科学 准教授

バルデー・ビードル症候群(BBS)は肥満、知能障害、網膜色素変性症、透析に至る慢性腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。肝線維化による肝硬変も合併する。本邦ではローレンス・ムーン・ビードル症候群と呼ばれることが多いが、それは世界的には肥満のない別の疾患を指すとされる。原因遺伝子はBBS1-BBS14として同定されたが、原因不明例も多い。本疾患において、知能・視力障害による介護体制整備や腎・肝障害に対する生命予後改善のために、患者数の把握や疾患の啓発は重要だが、実際には症状が症例ごとに異なり、多数の専門分野に分かれるため困難を伴う。本研究では、疾患を全国的に啓発し、正確な診断に基く適切な治療・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。すなわち、日本神経学会（765施設）、小児神経学会（124施設）、肥満学会（109施設）、網膜硝子体学会（115施設）、肝臓学会（367施設）、腎臓学会（580施設）、足の外科学会（106施設）の合計2,166の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付した。BBSが疑われる例では遺伝子解析を実施した。以上の結果、新たに38例の本症と考えられる症例が見出された。しかし、遺伝子検査を希望した9例では、BBS1-10,12遺伝子上の既知の変異は検出されなかった。本疾患はまれであるが、今後も早期診断と合併症回避のために継続した啓発活動と、多能性幹細胞などによる病態解明や治療法開発が必要である。

研究分担者

生野 恭司・大阪大学大学院医学系研究科
眼科学 講師

石原 立・大阪府立成人病センター・
消化管内科 部長

岩橋 博見・大阪大学大学院医学系研究科
内分泌・代謝内科学 医学部講師

大石 充・大阪大学大学院医学系研究科
老年・腎臓内科学 講師

真野 利之・大阪府立母子保健総合医療
センター小児神経科 副部長

山下 俊英・大阪大学大学院医学系研究科
神経科学 教授

慢性腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。肝線維化による肝硬変も合併する。本邦ではローレンス・ムーン・ビードル症候群と呼ばれることが多いが、それは世界的には肥満のない別の疾患を指すとされる。すなわち現在本邦では疾患名の混乱により世界水準の情報提供が困難である。原因遺伝子はBBS1-BBS14として同定されたが、原因不明例も多い。本疾患では、現在社会問題である小児期の肥満が出現し、また知能障害や失明により10年以上の長期介護が必要となる。腎・肝障害が高度ならば、生命予後も良くない。介護体制整備や生命予後改善のために、患者数の把握や疾患の啓蒙は重要だが、実際には症状が症例ごとに異なり、多数の専門分野に分かれるため困難を伴う。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

A. 研究目的

バルデー・ビードル症候群(BBS)は肥満、知能障害、網膜色素変性症、透析に至る

各科と協力し、全国実態調査を施行した。

各班員の分担は以下に記す。

平野は、本邦神経内科学分野における本疾患の実態を日本神経学会の専門医施設へのアンケート調査を通して把握し、希望者に遺伝子検査を実施した。また、多能性幹細胞(iPS)樹立のため、線維芽細胞を採取。さらに、線維芽細胞を用いた疾患モデル研究を行った。

生野は、眼科学分野における実態を日本網膜硝子体学会の会員へのアンケート調査を通して把握した。

石原は、肝臓学分野における実態を日本肝臓学会の専門医施設へのアンケート調査を通して実態を把握した。

岩橋は、内分泌学・代謝分野における実態を日本肥満学会の専門医施設へのアンケート調査を通して把握した。

大石は、腎臓病学分野における実態を日本腎臓学会の専門医施設へのアンケート調査を通して把握した。

真野は、小児神経学分野における実態を日本小児神経学会の専門医施設へのアンケート調査を通して把握した。

山下は、BBSの原因蛋白について、GEF蛋白の機能等を検討した。

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(765施設)、小児神経学会(124施設)、肥満学会(109施設)、網膜硝子体学会(115施設)、肝臓学会(367施設)、腎臓学会(580施設)、足の外科学会(106施設)の合計2,166の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、過去1年間に診療した肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下、多指症を有する患者数および、それらを合併した症例数を調べた。さらに、BBSと考えられる症例を経験した15施設に二次調査票を送付した。

さらに、BBSが疑われた合計9例の希望者にマイクロアレイを用いた遺伝子解析を実施した。

既報告の本邦例および、新たな症例の臨床像をまとめて、海外例と比較検討した。

BBS症例の集学的な臨床検査を行い、早期診断が可能となる臨床マーカーを検索した。

iPS樹立、バンク化に同意された患者さんでは、皮膚線維芽細胞を採取した。また、線維芽細胞は、酸化ストレス負荷により、神経系疾患の細胞モデルになりうることを示してきたが(Hirano, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:2298-2303, Hirano, et al. *Ann Neurol* 2007;61:162-174)、同様の方法で、BBS患者の線維芽細胞に酸化ストレスを負荷した。具体的には、培養液に内在性抗酸化物質であるグルタチオンの産生酵素阻害剤L-buthionine-(S,R)-sulfoximineを添加すると、内因性の活性酸素が除去されずに増加し、これが酸化ストレスとなる。この負荷後に、細胞の生存率を測定した。また、抗酸化剤の添加により細胞死が抑制されるかを検討した。

(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。また、線維芽細胞を用いた研究および、臨床情報収集に関する疫学研究は近畿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561施設(H22年12月現在)から(回収率26%)一次調査票の回答を得た(表1、ただし遺伝子検査は今回の研究成果を含む)。このうち本疾患と考えられる38症例を経験した15施設へ二次調査票を送付した(診断基準は、添付の説明文書参照)。報告書作成時、4例の臨床データを収集した(表2)。

本邦5報告例の臨床像および本研究で判明した4症例をまとめた結果、海外例にまれである肝線維化・肝硬変が多く(記載のある7例中2例)、逆にほぼ必発である腎線維化・腎機能障害は少なかった。

自験2例の採血検査を施行し、一般的な腎機能検査は正常であったが、高感度の腎機能検査では、尿中アルブミンの増加が1例で、血液中シスタチンCの高値は2例とも認められた(表3、Hirano, et al. Clin Med Ins Cas Rep 2011;4:17)。尿中アルブミンは、蛋白漏出の指標であり、糖尿病性腎症では早期診断マーカーとして用いられ、一方、血中シスタチンCはクレアチニンよりも鋭敏に糸球体ろ過量を反映することが知られている。

熊本大学発生医学研究所(教授・江良沢実先生)との共同研究として、iPS細胞の樹立とバンク化事業を行い、2例で線維芽細胞の採取は終了し、現在iPS細胞を作製中である。

臨床診断確定例6例と疑い例(診断基準は完全には満たさない)3例においてBBS1-10, 12 遺伝子上にある155の既知変異を検索したが、全ての症例で陰性であった(表1)。また、線維芽細胞における蛋白解析の結果、2例ではBBS6蛋白の低下が見られた。しかし、BBS6 遺伝子のすべてのエクソンおよびエクソン-イントロン接合部のシーケンス解析では異常が見られなかった。

BBS患者線維芽細胞の実験では、酸化ストレスにより細胞死が生じた。これは、本疾患で酸化ストレスが重要な役割を担

う可能性を初めて示した結果である。さらに、抗酸化剤であるビタミンA誘導体やCoenzymeQ10誘導体は細胞死を抑制した。

D. 考察

本研究から、日本においてBBS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が、報告例の数よりは相当に多くの患者がいることが判明した。また、今回の啓発活動により、新たに本疾患であることが判明した症例も多く存在した。本疾患はまれであるが、肝硬変による食道静脈瘤破裂などの突然死回避や慢性腎不全による透析導入を高血圧などそのほかの要因を除去して遅らせる予防法などの普及が必要と思われた。

E. 結論

新たに38例の本症と考えられる症例が見出された。本研究で施行された高感度の腎機能検査が普及し、また、疾患の認知度が向上すれば、早期診断、合併症の進展予防につながる可能性がある。今後は、疾患の進行抑制を目指した病態の解析研究、iPSなどを用いた治療法開発が必要である。

F. 研究発表

各研究者の項を参照

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表1. アンケート集計

学会名	OB	RP	MI	PD	HG	RF	OB+	OB+	OB+	OB+	OB+	MI+	MI+	4徴	5徴	6徴	AR	GT	陽性	
							RP+	RP+	MI+	MI+	MI+	PD+	HG+							
神経	5953	478	12347	14	193	3085	1	0	0	2	71	0	0	0	1	1	0	2	2	0
足の外科	178	1	205	41	1	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼科	522	1379	82	0	25	155	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	6	0	0	
肝臓病	4718	95	2000	20	43	7458	0	0	0	0	21	0	0	2	0	0	0	0	0	
肥満	1677	22	451	27	175	1642	0	2	0	0	11	0	0	0	0	0	2	0	0	
腎臓病	316	12	18	1	2	7855	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	
小児神経	1487	41	8434	1158	810	4953	0	0	1	11	5	5	4	3	2	2	3	7	0	
合計	14851	2028	23537	1261	1249	25168	2	3	1	13	108	5	4	8	3	2	15	9	0	

OB, 肥満症; RP, 網膜色素変性症; MI, 認知機能低下; PD, 多指症; HG, 性腺機能低下; RF, 腎線維化; AR, 常染色体劣性遺伝; GT, 遺伝子検査; 単位(人)

表2. 本邦バルデー・ビードル症候群の臨床症状

patient#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
age	18	15	13	33	25	14	6	2	11
sex	M	M	F	F	F	M	F	M	F
consanguinity	-	-	-	+	nd	-	-	-	-
mental impairment	+	+	+	+	+	+	+	+/-****	+
rod-cone dystrophy	+	+	+	+	+	-	+	?	+
obesity	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+
hypogonadism (males)	+	+	-	-	-	+	-	+	-
polydactyly	-	+	+	-	+	-	+	+	+
renal fibrosis	-	-	+	+	nd	+/-*	+/-**	-	-
hepatic fibrosis	+	-	nd	+	nd	-	-	-	-
Ht (cm)	159	166	139	154.5	145	167	115	79	141
Wt (kg)	75	99	45.5	62.5	55.3	135	32.6	16	55
BMI (kg/m ²)	29.7	35.9	23.5	26.2	26.3	48	24.7	25.6	27.7
note	HA				glioma	DM, ST	epilepsy	epilepsy	
references	1	1	2	3	4	new	new	new	new

HA, hyperammonemia; DM diabetes mellitus; ST, strabismus; new, new case; *, proteinuria; ** left mild pyelectasis; *** weak sight; **** verbal development delay

ref: 1, Clin Neurol Neurosurg 2009;111:102; 2, Nephron 1988;49:337; 3, J Gastroenterol Hepatol 1990;5:206; 4, Pediatric Neurosurg 2000;33:323

表3. 高感度腎機能検査

Patient#	1	2
BUN (mg/dl)	7	9
Cre (mg/dl)	0.6	0.8
Urine protein	--±	-
Urine albumin (with Cre correction normal=<10)	248 *	5.2
Cystatin C (0.63-0.95 mg/l)	0.96 *	0.97 *

*, abnormal values

説明文

バルデー・ビードル症候群とは

肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患です。本邦では、ローレンス・ムーン・ビードル症候群と呼ばれることが多いですが、それは世界的には肥満のない別の疾患を指すとされます。欧米では、1/14,000-160,000 出生とされ、決して少ない疾患ではありませんが、本邦では過去に4例の報告があるに過ぎません。小児期に発症することが多いのですが、成人になって診断されることもあります。網膜色素変性症は平均8歳で発症するとされるので、幼少時期には眼症状が無いこともあります。日本からの報告が少ない理由として、疾患名の混乱も一つかもしれません。

診断は臨床症状に基づいて行われ、肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下症（男性）、多指症の6主症状のうち4つを合併する症例は本症と診断されます。また、3主症状に以下の2症状を合併する例も本症とされます。

言語障害・発達遅滞、斜視/白内障/乱視、短指/合指、発達遅滞、口渇/多尿、失調/協調運動障害/バランス障害、軽度の痙縮（下肢つっぱり）、糖尿病、歯並び不整/歯牙欠失/小歯/高口蓋、左室肥大/先天性心奇形、肝線維化/肝硬変

原因は

BBS1-BBS14の14原因遺伝子が同定されています。しかし、未だ遺伝子異常が同定されない症例も多く存在します。遺伝子異常と症状との相関はあまり無いとされます。それは、原因蛋白の多くは複合体を形成し、せん毛機能維持という共通の役割を果たしているからと考えられます。

治療は

根治療法はありませんが、高アンモニア血症が合併している例では、内服のカナマイシン、ラクチュロースなどの対症療法が一定の効果を示します(Clin Neurol Neurosurg 2009;111:102)。

II. 分 担 研 究 報 告

バルデー・ビードル症候群の神経内科学分野における調査研究

研究代表者 平野 牧人 近畿大学堺病院 神経内科学 准教授

バルデー・ビードル症候群(BBS)は肥満、知能障害、網膜色素変性症、透析に至る慢性腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。肝線維化による肝硬変も合併する。本研究では、神経内科学分野における実態調査、および調査した全学会から寄せられた疑い例を含むBBS患者の遺伝学的検査を目的とした。日本神経学会765専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、BBSが疑われた14例を経験した5施設へ、二次調査票を送付した。他学会からを含め、臨床的に新たに38例の本例と考えられる症例が見出された。また、合計9例では遺伝子解析を実施した。その結果、BBS1-10, 12にある既知の遺伝子異常は見出されなかった。また、2例の患者線維芽細胞において、BBS6蛋白の低下が観察されたが、全エクソン、エクソン-イントロン接合部の遺伝子異常は検出されなかった。この2例では、線維芽細胞の酸化ストレスへの脆弱性がみられたが、今後、iPSにより再現性を確認する予定である。2例で臨床マーカーの検索を行い、従来の腎機能検査では正常であったが、より鋭敏なマーカーであるシスタチンCが2例とも上昇していることが判明した。

BBSはまれな疾患であるが、長期間の知能障害を呈することから、神経内科学分野において今後も重要な疾患であり、本研究で見出した臨床マーカーなどを用いて早期診断、早期治療を目指す必要がある。

A. 研究目的

バルデー・ビードル症候群(BBS)は肥満、知能障害、網膜色素変性症、透析に至る慢性腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。本疾患では、知能障害や失明により10年以上の長期介護が必要となる。介護体制整備や生命予後改善のために、患者数の把握や疾患の啓蒙は重要だが、これまでは十分には、なされていなかった。本研究では、神経内科学分野において、全国実態調査を施行した。

また、原因遺伝子はBBS1-14と同定されているが、遺伝子異常が確定している本邦例はこれまで報告がなく、欧米との遺伝学的背景の差異を検討するために、遺伝学的解析を行った。将来の研究に利用するため、iPS作製も行った。

さらに、臨床的な早期診断に役立つマーカーの同定を目指した。

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765施設の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、過去1年間に診療した肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下、多指症を有する患者数および、それらを合併した症例数を調べた。さらに、BBSと考えられる症例を経験した15施設に二次調査票を送付した。

さらに、BBSが疑われた合計9例の希望者に、BBS1-10, 12遺伝子の155の既知変異についてマイクロアレイによる遺伝子解析を実施した。また、線維芽細胞が確立された2例ではBBS蛋白の解析も行った。さらに、BBS6遺伝子のシーケンス解析も行った。

BBS2例の集学的な臨床検査を行い、早期診断が可能となる臨床マーカーを検索し

た。

iPS細胞樹立、バンク化に同意された患者さんでは、皮膚線維芽細胞を採取し、iPS細胞を作製する。また、線維芽細胞は、酸化ストレス負荷により、神経系疾患の細胞モデルになりうることを示してきたが (Hirano, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:2298-2303, Hirano, et al. *Ann Neurol* 2007;61:162-174)、同様の方法で、BBS患者の線維芽細胞に酸化ストレスを負荷した。具体的には、培養液に内在性抗酸化物質であるグルタチオンの産生酵素阻害剤L-buthionine-(S,R)-sulfoximineを添加すると、内因性の活性酸素が除去されずに増加し、これが酸化ストレスとなる。この負荷後に、細胞の生存率を測定した。また、抗酸化剤の添加により細胞死が抑制されるかを検討した。

(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、線維芽細胞を用いた研究および、臨床情報収集に関する疫学研究は近畿大学倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

全国の合計 257 の神経内科専門医施設(H22年12月現在)から(回収率33%)一次調査票の回答を得た。全学会関連では561施設から回答があった。このうち本疾患と考えられる38症例を経験した15施設(神経学会関連は5施設14例)へ二次調査票を送付した。4例の詳細な臨床データを収集した(総括報告書参照)。

自験2例の採血検査を施行し、一般的な腎機能検査は正常であったが、高感度の腎機能検査では、尿中アルブミンの増加が1例で、血液中シスタチンCの高値は2例とも認められた(表2、Hirano, et al. *Clin Med Ins Cas Rep* 2011;4:17)。尿中アルブミンは、蛋白漏出の指標であり、糖尿病性腎症では早期診断マーカー

として用いられ、一方、血中シスタチンCはクレアチニンよりも鋭敏に糸球体ろ過量を反映することが知られている。

臨床診断確定例6例と疑い例(診断基準は完全には満たさない)3例においてBBS1-10,12遺伝子上にある155の既知変異を検索したが、全ての症例で陰性であった。また、線維芽細胞における蛋白解析の結果、2例ではBBS6蛋白の低下が見られた。しかし、BBS6遺伝子のすべてのエクソンおよびエクソン-イントロン接合部のシークエンス解析では異常が見られなかった。

熊本大学発生医学研究所(教授・江良 拓実先生)との共同研究として、iPS細胞の樹立とバンク化事業を行い、2例で線維芽細胞の採取は終了し、現在iPS細胞を作製中である。

BBS患者線維芽細胞の実験では、酸化ストレスにより細胞死が生じた。これは、本疾患で酸化ストレスが重要な役割を担う可能性を初めて示した結果である。さらに、抗酸化剤であるビタミンA誘導体やCoenzymeQ10誘導体は細胞死を抑制した。

D. 考察

本研究により、血中シスタチンC尿中アルブミンなどが早期診断に役立つ可能性が示唆された。

今回の啓発活動により、新たに本疾患であることが判明した症例も多く存在した。遺伝子検査の結果、欧米で多く見られる変異は同定できず、本邦の遺伝的背景が欧米と異なることが示唆された。これまで、本邦例では遺伝子異常が見出されおらず、今後更なる検索が必要と思われる。また、BBS6遺伝子には異常がなかったが、蛋白の低下見られる症例があり、今後、結合蛋白や発現調節蛋白の解析が必要と思われる。

E. 結論

新たに、38例の本症と考えられる症例が見出された。今後、高感度の腎機能検

査が普及し、また、疾患の認知度が向上すれば、早期診断、合併症の進展予防につながる可能性がある。今後は、疾患の進行抑制を目指した病態の解析研究、治療法開発が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirano M, Yamashita T, Ikuno Y, Iwahashi H, Ohishi M, Mano T, Ishihara R, Tanaka T, Yanagihara K, Nakamura Y, Kusunoki S. Japanese patients with Bardet-Biedl syndrome. *Neurosci Res* 2010;68(suppl.1);e71
2. 花田一志、田中敬剛、平野牧人、谷口典男、岡 秀雄、米本重夫. 認知症診療の未来を考える. *Jap Med* 2010;11:6-9.
3. Hirano M, Ohishi M, Yamashita T, Ikuno Y, Iwahashi H, Mano T, Ishihara R, Tanaka I, Yanagihara K, Isono C, Sakamoto H, Nakamura H, Kusunoki S. Abnormal cystatin C levels in two patients with Bardet-Biedl syndrome. *Clin Med Ins Cas Rep* 2011;4 :17-20.

2. 学会発表

1. Hirano M, Yamashita T, Ikuno Y, Iwahashi H, Ohishi M, Mano T, Ishihara R, Tanaka T, Yanagihara K, Nakamura Y, Kusunoki S. Japanese patients with Bardet-Biedl syndrome. *Neuro2010*, 2010.Sep. Kobe, Japan.
2. 平野牧人、山下俊英、生野恭司、岩橋博見、大石 充、真野利之、石原 立、田中一郎、柳原恵子、中村雄作、楠 進. 本邦におけるバルデー・ビードル症候群 人類遺伝学会第55回大会. 2010年10月 埼玉県大宮
3. 平野牧人、山下俊英、生野恭司、岩橋博見、大石 充、真野利之、石原 立、田中一郎、柳原恵子、寒川 真、阪本光、中村雄作、楠 進. 本邦におけるバルデー・ビードル症候群の臨床的特徴. 日本神経学会近畿地方会. 2010年12月大阪府吹田

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

バルデー・ビードル症候群の実態把握のための眼科調査研究

研究分担者 生野恭司 大阪大学大学院医学系研究科 眼科学講師

【研究要旨】

バルデー・ビードル症候群(BBS)は肥満、知能障害、網膜色素変性症、多指症・合指症、性腺機能低下症を特徴とする常染色体劣性疾患である。また、肝・腎の線維化による肝硬変や、透析に至る慢性腎不全を合併する。本邦ではかつて、ローレンス・ムーン症候群、ローレンス・ムーン・ビードル症候群などと呼ばれているが、疫学的調査など、正確な患者数は不明である。また長期的には知能障害や失明により、社会的経済的損失も大きい。今回我々は、眼科におけるBBSの実態を把握すべく、全国の主要眼科施設のうち、特に網膜専門施設に質問状を送付し、そのアンケートを解析することで、実態を調査した。

A. 研究目的

バルデー・ビードル症候群(BBS)は肥満、知能障害、網膜色素変性症、多指症・合指症、性腺機能低下症を特徴とする常染色体劣性疾患である。また、肝・腎の線維化による、肝硬変や、透析に至る慢性腎不全を合併する。本研究では、BBS症候群を全国的に啓発し、眼科受診中のBBSの実態を把握するため、全国調査を施行した。

網膜は眼組織の中でも光を感じる部分で、その中の特に視細胞は全身の中で唯一光受容体が存在する。視細胞は神経組織であるため、一旦損傷されると再生は不可能で、障害は不可逆的である。網膜色素変性はこの視細胞が選択的に障害され、通常経年とともに進行拡大する。現時点で効果的な治療法は開発されていない。特に遺伝性疾患に基づくものは、両眼性であることが多く、網膜組織が広範に障害されるため、社会生活は極めて困難な状況に陥る。また、遺伝形式によっては、若年、幼年で発症することから、さらに、社会的経済的損失は大きいと考えられる。

B. 研究方法

日本眼科学会に属する専門医施設の中で、特に網膜疾患が多いと考えられる115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BBS症候群

の患者数を調べた。調査項目は合併症（肥満・網膜色素変性症・認知障害・多指・趾症・性腺機能異常・そして腎機能異常）を有する人数、複数合併症を有する人数、そして家族歴から常染色体劣勢遺伝が疑われる人数および、それらの中で、遺伝子検索を行ったもの、さらにその中でBBSが陽性であったものの人数である。また調査の際は、対象症例のプライバシーに十分配慮した。

C. 研究結果

合計 48 施設から一次調査票の回答を得た（回収率 42%）。肥満は 522 例、網膜色素変性症 1379 例、認知障害 82 例、多指・趾症 0 例、性腺機能異常 25 例、腎機能異常 155 例であった。

複数合併症を有したものとして肥満＋網膜色素変性症 11 例、肥満＋腎機能異常 20 例、網膜色素変性症＋認知障害 5 例、網膜色素変性症＋腎機能異常 5 例であった。また、肥満＋網膜色素変性症＋認知障害の 3 つの主徴を合併したものが 1 例であった。4 つ以上の合併症を有した例は見られなかった。また常染色体劣勢遺伝が疑われた例は 6 例であったが、そのうち血液検査を行っていたものはなかった。

二次調査票を2施設に送付したが、有効な調査票の回収を得ることは不可能であった。

D. 考察

眼科領域において、網膜色素変性症は非常に日常的な疾患であり、本研究でも1300例以上がみられた。この中から、本疾患の様な特殊疾患を見出すのは困難が予想されたが、肥満や、内科的疾患の合併も多く見られた。本事実眼科外来においてもBSSが受診することは決して珍しくなく、そのため眼科領域、特に網膜専門医に対して、本疾病の啓蒙を行うことは重要であると考えられた。

しかしながら、その中で血液検査や遺伝学的検索をなされているものは、ほとんど見られなかった。実際には内科など全身的に加療を受けている場合が多いと考えられるが、眼科医として今後、他科との連携を密にして、診療に当たらねばならないことを改めて認識した。

E. 結論

BBSは眼科受診の機会も多い。その場合、全身的な検索や他科との連携も必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 平野牧人、山下俊英、生野恭司、岩橋博見、大石充、真野利之、石原立、田中一郎、柳原恵子、中村雄作、楠進 本邦におけるバルデー・ビードル症候群 日本人類遺伝学会 2010年10月、さいたま市
2. 平野牧人、山下俊英、生野恭司、岩橋博見、大石充、真野利之、石原立、

田中一郎、柳原恵子、中村雄作、楠進 本邦におけるバルデー・ビードル症候群の臨床的特徴 神経学会近畿地方会 2010年12月、大阪

3. 平野牧人、山下俊英、生野恭司、岩橋博見、大石充、真野利之、石原立、田中一郎、柳原恵子、中村雄作、楠進 本邦におけるバルデー・ビードル症候群の実態 日本神経学会総会 2011年5月

4. Hirano M, Ohishi M, Yamashita T, Ikuno Y, Iwahashi H, Mano T, Ishihara R, Tanaka T, Yanagihara K, Isono C, Sakamoto H, Nakamura Y and Kusunoki S. The first nationwide survey of Bardet-Biedl syndrome in Japan. 2011年9月, San Diego, U.S.A.

論文

1. Hirano M, Ohishi M, Yamashita T, Ikuno Y, Iwahashi H, Mano T, Ishihara R, Tanaka T, Yanagihara K, Isono C, Sakamoto H, Nakamura Y and Kusunoki S. Abnormal cystatin c Levels in Two patients with Bardet-Biedl syndrome. Clinical Medicine Insights: Case Reports 2010;4 1-4.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

バルデー・ビートル症候群の消化器分野における実態調査

研究分担者 石原 立 大阪府立成人病センター 消化器内科 部長

【研究要旨】

バルデー・ビートル症候群は肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。本症候群は欧米では決して稀でなないが、本邦ではあまり認知されていないこともあり、4例が報告されているのみである。本疾患に関するデータを収集し、病態の把握や正確な診断に基づく適切な治療を可能にするために、全国実態調査を施行した。調査により本症と考えられる38症例が、新たに見出された。日本においてバルデー・ビートル症候群の報告が少ないのは本疾患が広く認知されていないことが原因で、実際にはより多くの患者がいると推測された。

A. 研究目的

バルデー・ビートル症候群は肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患で、時に肝線維化による肝硬変も合併する。本症候群は欧米では決して稀でなないが、本邦ではあまり認知されていないこともあり、4例が報告されているのみである。本疾患において、知能・視力障害による介護体制整備や腎・肝障害に対する生命予後改善のために、患者数の把握や疾患の啓蒙は重要だが、実際には症状が症例ごとに異なり、多数の専門分野に分かれるため困難を伴う。本疾患に関するデータを収集し、病態の把握や正確な診断に基づく適切な治療を可能にするために、全国実態調査を施行した。

B. 研究方法

消化器専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、過去1年間に診療した肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下症、多指症を有する患者を抽出した。さらに、バルデー・ビートル症候群と考えられる症例を経験した施設に二次調査票を送付した。

C. 研究結果

全国 47 都道府県の合計 561 施設(H22

年 12 月現在)から (回収率 26%) 一次調査票の回答を得た。このうち本疾患と考えられる 38 症例を経験した 15 施設へ二次調査票を送付した。

D. 考察

今回の啓発活動により、新たに本疾患であると判明した症例が多く存在した。日本においてバルデー・ビートル症候群の報告が少ないのは本疾患が広く認知されていないことが原因で、実際にはより多くの患者がいると推測された。

E. 結論

調査により本症と考えられる 38 症例が、新たに見出された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishihara R, Inoue T, Uedo N, Yamamoto S, Kawada N, Tsujii Y, Kanzaki H, Hanafusa M, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M, Tomita Y, Ishiguro S.

Significance of each narrow-band imaging finding in diagnosing squamous mucosal high-grade neoplasia of the esophagus. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Aug;25(8):1410-5.

2. Yamamoto S, Ishihara R, Motoori M, Kawaguchi Y, Uedo N, Takeuchi Y, Higashino K, Yano M, Nakamura S, Iishi H. Comparison Between Definitive Chemoradiotherapy and

Esophagectomy in Patients With Clinical Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Am J Gastroenterol. 2011 Feb 22. [Epub ahead of print]

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「バルデー・ビートル症候群実態把握のための症例研究」班
分担研究報告書

バルデー・ビートル症候群の内分泌代謝領域における実態調査

研究分担者 岩橋博見 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学 医学部講師

【研究要旨】

バルデー・ビートル症候群は肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。本症候群は欧米では決して稀でないが、本邦ではあまり認知されていないこともあり、4例が報告されているのみである。本疾患に関するデータを収集し、病態の把握や正確な診断に基づく適切な治療を可能にするために、全国実態調査を施行した。全国 47 都道府県の日本肥満学会専門医施設、合計 109 施設に調査表を送り、29 施設（回収率 27%）より回答を得た。このうち本疾患と考えられる症例が、新たに 2 症例見出された。日本においてバルデー・ビートル症候群の報告が少ないのは本疾患が広く認知されていないことが原因で、実際にはより多くの患者がいると推測された。

A. 研究目的

バルデー・ビートル症候群は肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患で、時に肝線維化による肝硬変も合併する。本症候群は欧米では決して稀でないが、本邦ではあまり認知されていないこともあり、4例が報告されているのみである。本疾患において、知能・視力障害による介護体制整備や腎・肝障害に対する生命予後改善のために、患者数の把握や疾患の啓蒙は重要だが、実際には症状が症例ごとに異なり、多数の専門分野に分かれるため困難を伴う。本疾患に関するデータを収集し、病態の把握や正確な診断に基づく適切な治療を可能にするために、全国実態調査を施行した。

B. 研究方法

日本肥満学会の専門医施設に啓発用文書と調査票を送付し、過去 1 年間に診療した肥満、知能障害、網膜色素変性症、腎障害、性腺機能低下症、多指症を有する患者を抽出した。さらに、バルデー・ビートル症候群と考えられる症例を経験した

施設に二次調査票を送付した。

C. 研究結果

全国 47 都道府県の日本肥満学会専門医施設、合計 109 施設（H22 年 12 月現在）のうち、29 施設（回収率 27%）より一次調査票の回答を得た。このうち本疾患と考えられる症例を 2 症例認めた。現在、本 2 症例の報告施設に二次調査票を送付し、臨床データを収集中である。

D. 考察

今回の啓発活動により、新たに本疾患であると考えられる症例が、日本肥満学会専門医施設 29 施設において、2 例存在した。今回の 1 次調査の回収率が 27%であったことを考えると、日本肥満学会専門医施設全体では、より多くの症例が存在していると推察される。日本においてバルデー・ビートル症候群の報告が少ないのは本疾患が広く認知されていないことが原因で、実際にはより多くの患者がいると推測された。

E. 結論

調査により本症と考えられる2症例が、日本肥満学会専門医関連施設で新たに見出された。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuda Akita E., Iwahashi H., Okauchi Y., Okita K., Noguchi M., Ogawa T., Ryo M., Kishida K., Funahashi T., Nakamura T., Matsuzawa Y., Imagawa A., Shimomura I. Predictors of deterioration of glucose tolerance and effects of lifestyle intervention aimed at reducing visceral fat in normal glucose tolerance subjects with abdominal

obesity. *Journal of Diabetes Investigation*,

doi:10.1111/j.2040-1124.2010.

2. Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Ogawa T, Ryo M, Okita K, Iwahashi H, Imagawa A, Nakamura T, Matsuzawa Y, Shimomura I. Absolute Value of Bioelectrical Impedance Analysis-Measured Visceral Fat Area with Obesity-Related Cardiovascular Risk Factors in Japanese Workers. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Sep 7.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「バルデー・ビードル症候群実態把握のための奨励研究」班
分担研究報告書

バルデー・ビードル症候群の腎臓病分野における実態調査

研究分担者 大石 充 大阪大学 老年・腎臓内科学 講師

【研究要旨】

バルデー・ビードル症候群(BBS)は肥満、知能障害、網膜色素変性症、透析に至る慢性腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。肝線維化による肝硬変も合併する。本邦ではローレンス・ムーン・ビードル症候群と呼ばれることが多いが、それは世界的には肥満のない別の疾患を指すとされる。原因遺伝子は **BBS1-BBS14** として同定されたが、原因不明例も多い。本疾患において、知能・視力障害による介護体制整備や腎・肝障害に対する生命予後改善のために、患者数の把握や疾患の啓蒙は重要だが、実際には症状が症例ごとに異なり、多数の専門分野に分かれるため困難を伴う。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。腎障害の立場から日本腎臓学会（580施設）に啓発用文書と調査票を送付し、アンケート調査を行った。今後も、早期診断と合併症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。

A. 研究目的

バルデー・ビードル症候群(BBS)は肥満、知能障害、網膜色素変性症、透析に至る慢性腎障害、性腺機能低下症、多指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。原因遺伝子は **BBS1-BBS14** として同定されたが、原因不明例も多い。稀少疾患ではあるが、肝・腎機能低下による生命予後や知的障害などの介護体制の確立のために、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

日本腎臓学会評議員のメーリングリストに基づいて 580 の専門医施設に啓発用文

書と調査票を送付し、過去 1 年間に診療した肥満、網膜色素変性症（夜盲）、知能障害（精神発達遅滞を含む）、多指症（既往を含む）、性腺機能低下症（男性のみ）、腎障害（形態異常も含む）を有する患者数を調べた。

C. 研究結果

日本腎臓学会評議員 560 名にアンケート調査を行い 16 名より一次調査票の回答を得た。全症例 8475 例、A)肥満 316 例 (3.7%)、B)網膜色素変性症（夜盲）12 例 (0.14%)、C)知能障害（精神発達遅滞を含む）18 例 (0.21%)、D)多指症（既往を含む）1 例 (0.01%)、E)性腺機能低下症（男