

見られます。この9カ月の間でやったのは、自分の好きなものをなるべく食べていただくということと、てんかんのお薬を少し減らしていったということです。

このときもパンと、自分の食べたいものが幾つか決まっています、それを毎回食べて、そのほかに挑戦したいものを少しずつ試していくという形にしています。

もう少し進めます。

こういう感じで、急に泣き出しちゃったんですね。少し反っくり返っちゃって姿勢が崩れてしまったせいもあると思うんですが、後で思い返してみると、おなかのほうの動きの問題とか、そういうものがあるのかもしれないなと思っています。

皆さんもそうだと思うんですけども、首を伸展していると唾液をごっくんとするのが難しいんですよね。少し正中にしておくか、前屈にしておいたほうがごっくんとしやすい。今、理学療法士さんが姿勢を直しているのですが、こういう姿勢のほうが嚥下しやすいです。

### 食事摂取への指導

- 食事は、ミキサー食から始めていく。
- 咀嚼運動を引き出すためには、せんべいなど児の好みに沿って食べさせても良い。
- 口腔咽頭機能の低下に対して重力を利用して食塊を咽頭へ送るという意味では、仰臥位での食事摂取も考えても良い。
- 口を閉じた方が、嚥下圧は高まるが、歯列不正もあり無理はしない。
- 児が飲み込もうとしない時には、経管栄養を行う。
- 定期的な排便を心がける。

長野県立こども病院

この中で、初期の段階では手をこういうふうにしていて、食べることに意欲が少なかったので、ミキサー食から始めていくことにしました。でも、そしゃくみたいなことは見られていますので、せんべいとか、自分が食べるものについては食べさせてもいいことにしました。それから、口をあけていることがたまにあって、食べ物が外に出てしまいますので、重力を使って食塊を咽頭のほうに送るということを利用する面で、仰臥位に近くしたり、少しリクライニングするようなことも考えていざらうということにしました。

あと、2回目のビデオのときには、口を閉じたほうが

嚥下圧というのは高まるので、唇を閉じるように手で介助してあげたり、そういうこともするのですが、歯列不正もあるし、そこをさわることによって食べなくなるとか、そういうことが心配なので、無理にそういうことはしなくてもいいだろうということにしました。

あと、どうしても飲み込もうとしないようなときには、経管栄養を行う必要があると思います。あと、定期的な排便を心がけて、胃から腸へ、あと腸の動きをよくしていくということが必要です。

### ATR-X症候群の臨床症状1.

|              |         |
|--------------|---------|
| ● 重度精神遅滞     | 160/167 |
| ● 顔貌の特徴      | 138/147 |
| ● 骨格系の異常     | 128/142 |
| ● HbH封入      | 130/147 |
| ● 新生児期の筋緊張低下 | 88/105  |
| ● 陰部の異常      | 119/150 |
| ● 小頭症        | 103/134 |
| ● 消化管運動障害    | 89/117  |
| ● 低身長        | 73/112  |
| ● けいれん       | 53/154  |
| ● 先天性心疾患     | 32/149  |
| ● 腎・泌尿器系の異常  | 23/151  |

長野県立こども病院

これは先ほどの資料にもあったのですが、ATR-X症候群の症状ということで、消化管障害が217例中89ぐらいあります。それから、けいれんというのは154例中の53例ですから、3分の1ぐらいです。ただ、僕の経験した患者さんについては、少しここが大変なのかなと思います。それから、MRがあるために、食べることに対する意欲が少しあるときと、そうではなく、ほかのものに興味が行っているときの差があります。ですから、意欲があるときにどんどん自分の好きなものを食べさせてあげるということが必要ななと思いました。

### ATR-X症候群の臨床症状2.

- 新生児期に筋緊張低下のため哺乳できず、経管栄養となりやすい。
- 感情の起伏が激しい。自閉症的な面も報告されている。
- 時に突発性の啼泣がある時には、胃腸系の異常を考える。
- ある報告では33例中20例は、5才までに死亡している。4例は、嘔吐による誤嚥のため死亡しており、胃食道逆流が関係する。
- 胃食道逆流、機能的腸閉塞の報告もある。年少の方が嘔吐が激しい。
- 流涎一唾液を嚥下しようとしないうち、口を開けている事が関係している。
- 便秘も起きやすい。
- 摂食拒否も起こりやすい。一消化性潰瘍、胃食道逆流、逆流性食道炎に注意。
- けいれんは、強直間代性、ミオクローヌス性が多い。抗てんかん剤への反応はよい。

長野県立こども病院

あと、これは文献的になんですが、筋緊張低下のため

に哺乳ができないということとか、感情の起伏が激しくて、自閉症様の症状が報告されているとか、突発性に泣いたりするときには胃腸系の異常を考えましょうということが書いてあります。あと、ある報告だとによると、33例中20例ぐらいが早く亡くなっているという報告があって、それは胃食道逆流とかが関係しているということです。あと、摂食拒否というのはどうしても嚥下したくないような様子のことを示すのですが、そういうこともやはり消化管運動のほうに関係しています。

## 摂食嚥下の問題について

長野県立こども病院

### 摂食嚥下は獲得していくもの

- 原始反射が消失する5-6ヶ月時が、離乳食開始の時期となる。
- 固形物を口唇を閉じて捕食するのは6ヶ月くらいから始まる。
- 7ヶ月で舌を使って食物を押しつぶす事ができるようになる。
- 9ヶ月で舌を使って食物を右または左に移動し咀嚼する事ができるようになる。
- 10ヶ月になると左右、前方へ食物を舌で移動し咀嚼できるようになる。
- 11ヶ月で手づかみで食べるようになる。
- 6ヶ月では、水分をスプーンでこぼさずに飲むことはできない。下顎を上下に、舌を前後に動かして飲む。
- 9ヶ月でスプーンから水をうまく捕水できる。
- 11ヶ月でコップの縁を口唇ではさみ上唇で加減しながら水を飲むことができる。

長野県立こども病院

次からは嚥下外来でどうやっているかをちょっとお話しします。摂食嚥下というのは獲得していくものであるということを、改めて知っていかなければいけないのかなと思います。標準発達のお子さんだと、育児書に書いてあるように、5カ月になったら離乳食を始めて、だんだん普通のものになっていくのですが、経管栄養をしていたり、発達の問題で少しずつおくれが来ますので、それに対応してやっていく必要があります。ただ、この順番を守る必要はあまりないように思っています。

## 摂食・嚥下障害の診断

1. 診察  
姿勢の変化による筋緊張・呼吸の変化  
摂食時の筋緊張・呼吸の変化
2. 嚥下造影(VF)
3. 内視鏡検査
4. 胃食道逆流現象(GER)の診断  
上部消化管造影  
24時間食道下部pHモニタリング

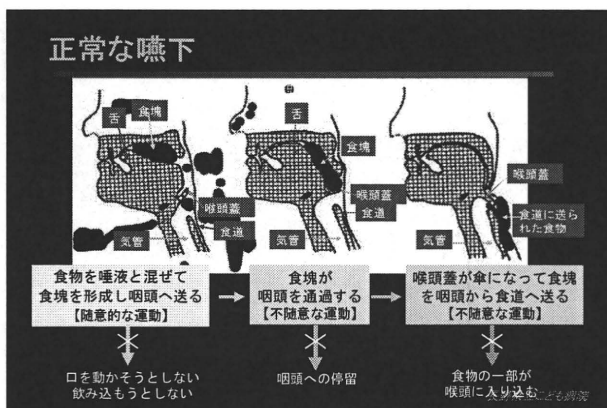
長野県立こども病院

## 摂食・嚥下障害の診察

|  |   |
|--|---|
| <p>摂食前</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>意識、全身状態</li> <li>呼吸、発声</li> <li>気管切開の状況</li> <li>唾液、流涎</li> <li>原始反射</li> <li>過敏性の有無</li> <li>口唇・舌・顎の形態や動き</li> <li>食事の形態</li> <li>姿勢</li> </ul> | <p>摂食時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>認識・捕食：意欲、食欲、取り込み、口唇閉鎖、口角の動き</li> <li>口腔期：口唇閉鎖、口角の動き、舌・顎の動き、吸啜様動作、咽頭反射、むせ、咳</li> <li>咽頭・食道期：嚥下状況(むせ、咳、喘鳴)口腔内残留</li> <li>その他： <ul style="list-style-type: none"> <li>介助法、食物形態による変化</li> <li>食事時の呼吸、心拍の変化</li> </ul> </li> </ul> |
|--|---|

長野県立こども病院

主な診断としては、まず食べているときに姿勢がどうであるかとか、呼吸がどうであるかとか、そのようなことを見ていきます。それから検査としては、嚥下造影とか胃食道逆流現象の診断ということになります。診察としては、食べている前の状態と食べているときの状態を見ます。やっぱり意欲があるかどうかということとか、捕食ができるかどうかというようなことを見ていきます。



これは正常な嚥下のステップですが、食べ物は今ここにあって、それが奥のほうに運ばれて、ごっくんと食道に入ります。水分と食塊がまざっているようなときだと、水分が後ろのほうにすっが入ってしまっ、誤嚥を起こ

すようなことがあります。あと、口を閉じないことによって、食べ物を奥のほうに運ぶ力が弱くなったりします。あと、咽頭のほうに入ってしまった場合には、もう反射の段階なので、自分で調整することはできません。これは自分で飲み込むか、飲み込まないかを決めている段階です。ですから、口の中に何かをため込んで飲み込もうとしないときには、ここに水があり、唾液があり、食べ物が残っている段階です。

## 摂食・嚥下障害へのアプローチ

1. 適切なカロリー・水分摂取  
経管栄養/経口摂取
2. 姿勢の保持・過敏性の緩和
3. 摂食訓練 間接法/直接法
4. 合併症の予防  
気管切開  
胃瘻・腸瘻造設術

長野県立こども病院

治療法としては、まずは適切なカロリーとか水分をとることが必要です。ですから、やっぱり経管栄養をしなければいけない患者さんがいらっしゃいます。あとは、姿勢。それから、過敏性の緩和というのは、少しずつ手のほうから過敏性をとっていくのですが、手で何かを持てるようになるかどうかとか、そういうところも関係してきます。あと、摂食訓練と、それでもだめな場合は合併症の予防としてこういうことが行われます。

## 胃食道逆流症(GER)の診断

長野県立こども病院

胃食道逆流現象(GER)の診断では、上部消化管造影とpHモニターをやります。ここが肋骨の下縁で、胃がこういうふうにあるんですけども、造影剤がここにたまっていて、肋骨の下縁よりも胃がここに見られてい

るかどうかということで、胃瘻造設術が容易にできるか、少し難しいかという判断になります。変形の強い方とか、横隔膜がうんと上がっていて、胃全部が肋骨の中に入っているような人だと、少し手術が難しくなります。

## 胃食道逆流症(GER)の嚥下造影

長野県立こども病院

これはNICU(新生児集中治療室)の赤ちゃんで、胃食道逆流現象が見られた赤ちゃんです。今、造影剤が胃のところにたまっていて、少しずつ腸のほうにも行っています。赤ちゃんですので、仰臥位、仰向けに寝て検査しています。そうすると造影剤がだんだん上のほうに来て、ひゅっとう行って、また戻っていきます。食道というのは背骨の左側のところを通っているんで、仰向けで寝ていると逆流しやすいんです。うつ伏せでは逆に背中が上のほうに来るので、逆流しにくくなります。ですから、胃食道逆流現象のある人は、うつ伏せにしたり、座位をとらせたりします。

## 誤嚥の定義

### 嚥下前の誤嚥

嚥下第 相において舌のコントロールが不良  
嚥下反射の遅れまたは休止  
舌と軟口蓋による閉鎖不良

### 嚥下中の誤嚥

喉頭閉鎖(声帯・喉頭口・喉頭蓋の閉鎖)が不良

### 嚥下後の誤嚥

喉頭蓋谷や梨状陥凹に食塊が貯留

長野県立こども病院

誤嚥についてです。先ほどの絵を思い出していただくのですが、ごっくんとする前に誤嚥してしまうような場合があります。それは、お茶漬けなど、水と固形物があるものを食べたりしたときに、水のほうが先どのほうに来てしまったときにむせたりします。そうい

うものを嚥下前の誤嚥とといいます。それから、嚥下中の誤嚥というのは、喉頭のほうの閉鎖が不良で、食べるものが気管と食道の両方に行ってしまう場合です。あと、嚥下後の誤嚥というのは、喉頭の周りに梨状窩と喉頭蓋谷というところがあるのですが、何回かごっくんとしたのに、そこに食べ物が残っていて、突発的に気管の中に入ってしまうような場合です。経管栄養をしている患者さんで、チューブのところに食べ物が引っかかっている、ごっくんとしたのに、しばらくたってからむせるような場合もこれに当たります。



全く別の患者さんを提示しますが、神経変性疾患で発達の退行を示した患者さんです。今、電車みたいに二つ黒いところが見えたと思います。こことここにあつたと思いましたが、わかりましたか。この患者さんは発達の退行のために嚥下障害が進行してしまっていて、仰向けでごっくんとしないとむせてしまうので、どうしても誤嚥を調べてくださいということでこういう検査をしたのですが、ごっくんとしたときに気管のほうと食道のほうの両方に造影剤が行ってしまいました。

**誤嚥の予防**

- 食事の調節
- 体位の調節
- 頸部前屈
- 摂食のペース
- 息こらえ嚥下
- 随意的な咳

頸部の伸展に注意  
リクライニング位では疲労少ない  
気道が保護される  
嚥下反射も誘発されやすい

空嚥下などで食物の貯留対策

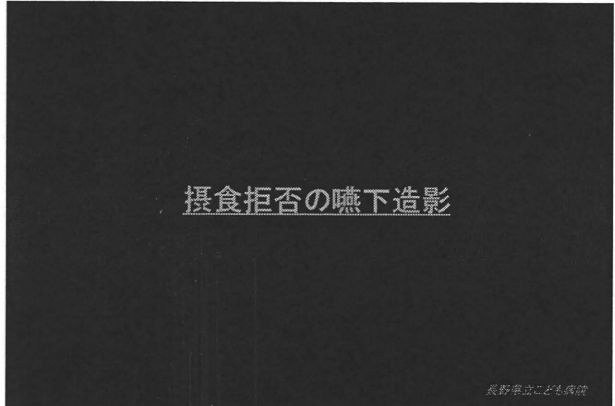
声門下圧の上昇で気道への流入予防

気道に入りかかった食塊の咯出

長野県立こども病院

誤嚥の予防については、このようなことをやっていま

す



次が摂食拒否というか、なかなか嚥下をしようとしないう患者さんの嚥下造影があるので、それを紹介します。Nager 症候群とって、下顎が小さく生まれてしまう病気です。呼吸困難のために気管内挿管されて、気管切開されています。経管栄養で在宅になっていますが、発達的にはこれぐらいなので、この当時はちゃんと歩けていたのですが。

ごらんのように、下のあごが小さくて、気管切開のチューブがあります。ここがペロで、造影剤を浸したゼリーがこの黒っぽい線です。本人には食べる気はあって、口の中には入れてくれるのですが、それを飲み込もうとしなくて、そこにたまっています。自然に落ちたものについては誤嚥せずに、うまく嚥下できています。

Vサインをしたり、余裕ではあるのですが、どうしてもここにたまつたものをごっくんしようとしないう患者さんです。

やっぱり少し外のほうに出してしまうときもあります。一生懸命ここを刺激して、ごっくんしなさいと言っているんですけども、なかなかしてくれません。

この方は経管栄養をやっている、ここに経管栄養のチューブが入ってきています。一般の人はこれを飲み込むのは結構大変で、オエツとなってしまうんですけども、この子はなれているんです。ゼリーよりなれていて、この部分がすぐに開くんですね。ですから、この子にとってはゼリーを飲み込むよりチューブを飲み込むほうが簡単なんですね。

## 今後の方針

- ゼリーを食べようとする意欲はあるが、のみこめず中咽頭に食物を貯めてしまう。
- 貯まった食物のうち、下咽頭に落ちたものは誤嚥なく嚥下している。
- 胃チューブをのみこむ時には、下咽頭は広がらうまくのみこめる。
- 食事への意欲があるので、児が口腔に入れられる食べ物を少しずつ続けていく。
- 口腔や咽頭筋群、表情筋を動かす練習を遊びを通して継続する。

長野県立こども病院

この方については、ゼリーを食べようとする意欲はあるんだけど飲み込めなく、中咽頭に食べ物をためてしまうのですが、下咽頭に落ちたものは誤嚥なく嚥下できていて、胃チューブを飲み込むときは下咽頭が広がり、うまく飲み込めています。ですから、食事への意欲はあるので、お子さんが口の中に入れてもいいものについて少しずつ続けていくということをやりました。

今はもう小学生になっているんですけども、人が見えてくれているような状態だとちゃんと食べられるようになっていて、褒めながらやっていくとちゃんと食べてくれるような状態になっています。

## 心理的拒否と知覚過敏の違い

|           | 心理的拒否                     | 知覚過敏                     |
|-----------|---------------------------|--------------------------|
| 口に触れた時の反応 | 口を閉じる 顔をそむける              | 口を開け、舌を突出させる。身体をそりかえらせる。 |
| 基礎疾患      | 染色体異常症、多発奇形症候群            | 脳性麻痺、重度精神発達遅滞            |
| 運動機能障害    | 無いが、あっても軽度                | 筋緊張の異常を伴う重度の運動機能障害あり     |
| 行動特徴      | 警戒心が強い。自分の指や玩具は口に入れる事がある。 |                          |

長野県立こども病院

嚥下機能には問題ないんだけど、なかなか食べないという患者さんが何例か報告されていて、このように言われています。心理的拒否と知覚過敏というのがあるんですけども、心理的拒否の摂食拒否の患者さんにはこういう疾患の方が多くて、知覚過敏の方は運動系のほうの・・・も合併している患者さんが多いです。こういう患者さんに対しては、本人が食べるものについて少しずつ試していくことが必要です。

## 主に新生児期から乳児期にかけて摂食嚥下障害を呈する頻度の高い先天奇形症候群

- 解剖学的形態異常による
- 筋緊張低下が関与  
Prader-Willi syndrome, Sotos syndromeなど
- 脳神経麻痺が関与  
Moebius syndrome, CHARGE associationなど
- 染色体異常症  
Down syndrome, Trisomy 18, 13など
- 過敏性など心理・行動的特性の関与  
Costello Syndrome, De Lange Syndrome, Noonan Syndrome, Williams Syndrome

長野県立こども病院

そのほかに、摂食嚥下障害を示すものにはこういう病気があります。一つは筋緊張低下が関与するものと、脳神経麻痺が関与するものと、あとはこういうものがあります。過敏性などの心理行動的特性の関与ということで、このような症候群が知られています。ATR-X 症候群の場合は、初期は多分このところが関与していて、その後は少しこういうところも関与してくるのかなと思っています。

以上です。

和田 笹木先生、どうもありがとうございました。

質問 ビデオのほうで、H. Y君との出会いということで、一番最初に（ビデオが）流されたときの年齢を教えてくださいませんか。

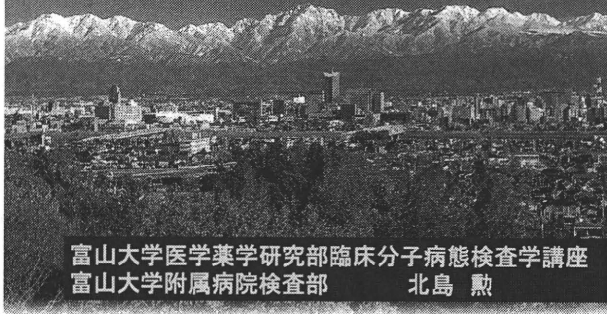
笹木 去年の8月なので、多分2、3歳だと思います。

和田 笹木先生、どうもありがとうございました。（拍手）

（休憩）

和田 これから、ATR-X 症候群の基礎研究の話題として、富山医科薬科大学の北島先生に ATR-X 症候群のモデルマウスのお話をさせていただきます。北島先生、よろしくをお願いします。

X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群を理解するためにネズミを使った研究の紹介



富山大学医学薬学研究部臨床分子病態検査学講座  
富山大学附属病院検査部 北島 勲

北島 今日にはネズミの話を見せてください。なぜネズミかというお話をちょっとしたいと思うんですけども、ネズミさんに頑張ってもらって、どういうことをわかってもらいたいかということをお話したいと思います。

私はもともと大学は鹿児島です。縁があって今は富山のほうで研究しているわけなんですけれども、今朝、富山から出てまいりました。実は鹿児島に国立療養所の南九州病院というところがありまして、そこで私は大学を卒業してから神経内科をやろうということで、やはり難病の患者さん、特に子供たちに接したいと思って、そこで研修をやりました。これは私が20代のころなんですけれども、筋ジストロフィーという病棟で働いていたときで、これは僕の娘たちです。療養所ですから、みんな病院で生活して、ご家族も一緒に泊まったりして成長を見届けて、中には中学校まであります。高校は定時制が一応あるんですけども、リハビリステーションもあるし、みんなでケアしながら子供さんと一緒に生活するというのをやってまいりました。

これはデュシェンヌ (Duchenne) 型という筋ジストロフィーの子供で、まだ歩けるんですけども、だんだん筋力が落ちてくるので、一生懸命トレーニングして、頑張れ、頑張れとやっているところです。足が拘縮して曲がってくるものですから、子供たちはこれを「死刑台」と呼んでいましたけれども、これに立たされます。暇なものだから、隣で一緒に遊んであげているんです。こういうことをしながら、お医者さんとは違うような生活をしていました。こうやって子供たちと一緒に生活しながら

ら接するということが、僕の医者としてのスタートでした。

そういう意味で、働いていると、お母さん方とかご家族から、どうしても治らない難病について、「先生、頑張って病気を治してくださいよ。何か治療法を見つけてくださいよ」と顔を合わせるたびに言われるんですね。それが研究をやろうかなと思った原点です。この病院で研修して、東京大学のほうに内地留学という形で研究の道をスタートしたということで、こういう筋ジストロフィーの病棟の患者さんとか、お母さん方などのご家族の方が研究の支えになっています。ですから、いつもここを原点に考えております。

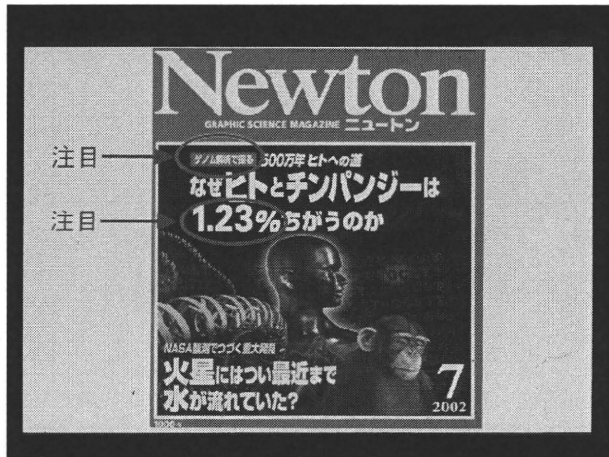
わたしと小鳥とすずと  
金子みすず  
わたしが両手をひろげても  
お空はちっともとべないが  
とべる小鳥はわたしのように  
地べたをはやくは走れない  
わたしがからだをゆすっても  
きれいな音はでないけど  
あの鳴るすずはわたしのよう  
たくさんなうたは知らないよ  
すずと 小鳥と それからわたし  
みんなちがって みんないい

よく遺伝子のお話をするときに、これは皆さんもご存じだと思いますけれども、金子みすずさんの有名な詩です。今は小学校の教科書にも載っているようなんですけれども、「わたしと小鳥とすずと」というものです。今日のネットワークのところにもちゃんと書かれていましたね。その中に「すずと、ことりと、それからわたし、みんなちがって、みんないい」という詩があります。これは戦前の詩だそうなんですけれども、戦時体験の中でこういう詩が生まれてきたというのは、やはり日本人の心というのはこういうところにあるのかなと思っています。

この「みんなちがって、みんないい」というのが、遺伝子疾患を考えたときの基本だろうと。みんなそれぞれ個性があって、病気にも個性があります。遺伝子は変わっているんだけど、みんな個性があって、みんな一生懸命生きている。それをみんなで支えてあげて、サポート



けれども、2000年にわかると、すぐにチンパンジーとか、ほかの動物の遺伝子も全部大体わかるようになってきました。今はネズミのものもわかっています。そしてヒトの遺伝子は、A、T、G、Cで100個読むと、1〜2個違っているというぐらいのレベルなんです。100個のうちの1個が違っているか、2個が違っているかということにどれだけ意味があるかということになってきます。



では、人とチンパンジーではどういうふうに違うかという、例えば頭のいいチンパンジーだと、道具を使う。道具を使えることが人間かという、そうではなくて、こういう形で道具を使うチンパンジーもいます。疲れたら、木の上でベッドを使って寝ることもできます。人と同じことをするわけですね。ですから、1個か2個の遺伝子の違いでも、こういう似たようなところがあります。



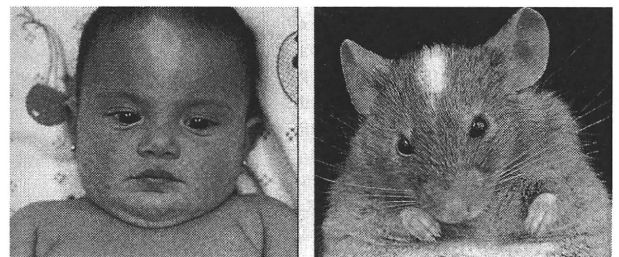
では、1個か2個の遺伝子の違いが人とチンパンジーの差なんですけれども、ほかの動物で見たときに、1個

か2個の遺伝子の違いというのは、アジアの象とアフリカ象ぐらいの違いがあります。それから、テナガザルとフクロテナガザルの違いは1個か2個の違いです。ということは、どれだけ人とチンパンジーは近いかということもよくわかりますよね。



では、遺伝子が近いから、近い遺伝子同士で細胞を調べれば病気がわかるのではないかと。人とネズミは結構大きく離れていますけれども、同じ哺乳類です。調べてみると、例えばこういうこともわかってきているわけです。

**ヒトとマウスは遺伝子も似ているという証拠**



**赤ちゃんもネズミも、どちらも顔に同じような白斑がある。これは、どちらも色素細胞の発達と維持に必要な遺伝子(kit)の異常があるためである。**

(Fleischman, R. A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10885-10889, 1991)

これは c-kit という、メラニン細胞のところにある遺伝子です。そこを操作して遺伝子を壊してあげると、白子というか、少し白斑が出てきます。それが遺伝子異常の赤ちゃんです。これは黒人の赤ちゃんですけれども、ここが白くなっちゃっている。それと同じことをすると、ネズミはこうなっちゃうんですね。全く一緒です。

ですから、ネズミを操作すると、あるものでは人と同じことが再現できる可能性があるんです。ということは、ネズミさんに頑張ってもらえば、薬の治療効果を見たり



(することができるのではないか)。ネズミの利点というのは、ハツカネズミですから20日で生まれちゃうんですね。ですから、次の世代が20日に出てくる。そして、3カ月もすれば次の子供を産むことができますから、非常に早く病気を解明できる可能性があります。ネズミさんに頑張ってもらえば、ひょっとしたら難病の解決の糸口が開けるのではないかと考えて、研究に着手したいと思っているわけです。

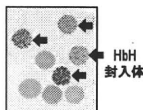
それが前振りです。今日はネズミさんを使うとどれぐらいのことがわかるかということをご紹介したいと思います。

実はこのネズミはいろいろと曲折があります。ATR-X 症候群の患者さんにとって、軽い症状のマウスなんです。ですから、いろいろな症状を呈しています。実際にお子さんとかの症状で、ここが似ているとか、ここが違うとかということをお話していただくと、次に私たちがどんなことをやって、ここを治すにはどんな治療薬を使えばいいかと。意見をお伺いすれば、それを持ち帰って、何とか……。こういう形で基礎研究と臨床の患者さんを診ている方とのキャッチボールをしたいというふうに思っているわけです。

### ATR-X症候群

(Alpha Thalassemia/ Mental Retardation, X-Linked)

- ・ α-サラセミア
- ・ 重度精神発達遅滞
- ・ 男児に発症 (X染色体に異常)
- ・ 顔貌異常 (小頭症、眼間距離、小鼻、テント状上唇、めくれあがった下唇)
- ・ 外性器異常 (尿道下裂、停留睾丸)
- ・ 筋緊張低下
- ・ 世界で182家系200例以上(日本で40家系以上) 113種類のATR-X遺伝子変異



それで、これはお話のあった ATR-X 症候群です。これは紹介があったので、いいですけども。実は ATR-X 症候群の患者さんには脳の障害があります。これもいいですね。

では、ネズミではどうなのかということです。最初に ATR-X というたんぱく質そのものがネズミの中にもち

やんとあるかどうかということを確認しないと研究できません。調べてみると、これはネズミの脳を半分に分けたところですけども、大脳皮質というところがあります。この茶色のところが染まっているところなんです。特に非常に強く染まっているところを見ると、これは海馬というところなんです。記憶とか、学習をしたり、勉強をするときに記憶がたまったり、そういうところが茶色でたくさん染まっています。

海馬はもともと ATR-X というたんぱく質をいっぱい持っているんです。ネズミもそこにいっぱい持っています。勉強するとか、記憶するとか、学習するとか、精神遅滞とか、そういうところはネズミもたくさん持っているんで、ネズミさんにいろいろと勉強してもらったら、こういう病気の解明ができるのではないかと考えたわけです。

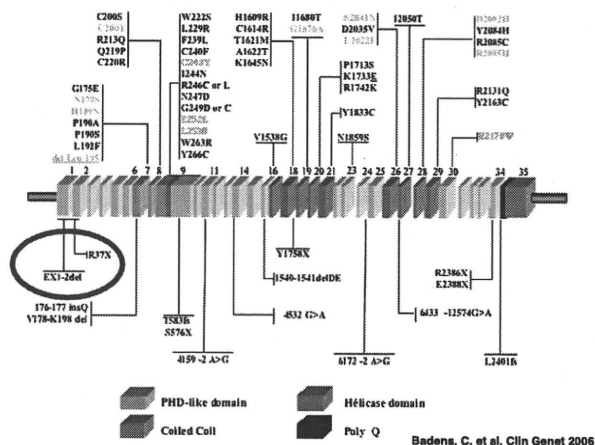
世界じゅうに似たようなことを考える人たちがたくさんいて、ネズミでいろいろと解析しようということで、既に報告がたくさんあります。典型的なものでは、2005年に、今回私たちがやったような形の、遺伝子を壊したマウスという報告があります。これはエクソン18というところで、ある程度、患者さんも ATR-X の遺伝子にとって……。遺伝子は長いんですけども、その中でも病気に係ってくるというか、大事な部分があるんですね。これはそういう大事な部分を壊したマウスです。

実際に患者さんにもこういうところに変異のある方がいるんですけども、このマウスはどういうふうになったかという、やっぱりネズミというのは人間ほど強くないんですよ。ですから、生まれてすぐに死んじゃいます。このマウスは、海馬というところがあるんですけども、これが正常なところなんです。見てもらうと、ここにずっとあって、ここに歯状回というところがあるんですけども、このマウスはそこがないんです。海馬の一部がなくなっちゃう。ATR-X の大事な遺伝子を壊してしまうと、記憶を学習する海馬の一部がなくなってしまうという、非常に衝撃的な発表がありました。そして、生まれて大体2~3日か1週間以内に死んでしまうん

ですね。ネズミで再現すると、そういう非常に重症なことになると思います。

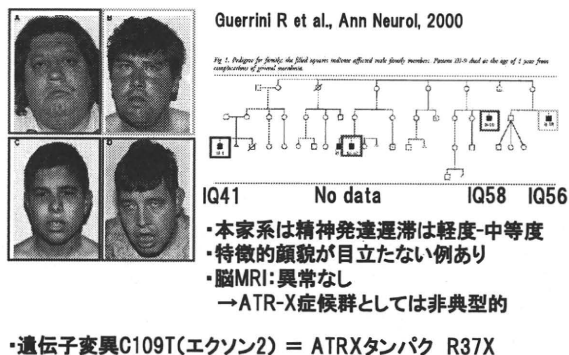
途中で死んでしまうと研究できませんから、やっぱり大人まで育って、いろいろとネズミに勉強してもらわなければならない。どういことを解析するかということで、何とか死なずに、長く生き延びるようなマウスをつくりたいなど。そうしないと、脳の機能の解析なんてできないじゃないかというふうに思ったんですね。

そこで、何かいいモデルはないかなと見てみました。そうすると、ATR-X 症候群という病気にはいろいろなタイプがあって、たくさんの個性があって、違うという報告があったんですけれども、エクソン2という頭のところに遺伝子の異常があるという、イタリアの家系の報告がありました。これは別名 Chudley-Lowry 症候群というもので、調べてみたら ATR-X 症候群の遺伝子の変異だったということです。



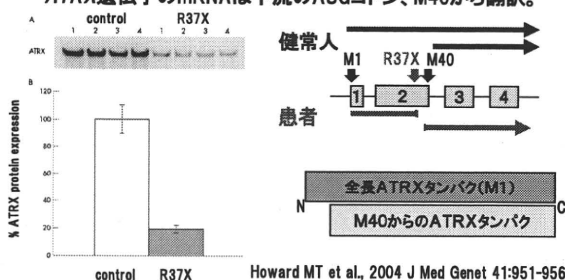
大事どころが2カ所あるんですけれども、そこをちょっと外して、頭のところに遺伝子の変異のある患者さんがいらっした。日本の患者さんはほとんどこの辺とかこういうところに異常のある方が多いんですけれども、ここに異常があることでどういうことが起こったかという、この家系は比較的軽度で、IQが大体58とか50ぐらいあります。

### 軽度精神遅滞のATR-X症候群患者の家系(イタリア)



みんな成人というか、大人まで元気にしています。精神遅滞は軽度で、自分の身の回りのことは大体自分でできる。顔貌的には少し典型的な方もいるんですけれども、脳にもはっきりとした異常はないという比較的軽いもので、大人までずっと生きて、生活できるという報告があったんです。では、このこと同じ場所の遺伝子を壊せば、もっと長生きできるマウスが作成できるのではないかな。

- ・本家系ではR37X(エクソン2内)の変異を持つ
- ・ATR-Xタンパクが約20%に減少。
- ・ATR-X遺伝子のmRNAは下流のAUGコドン、M40から翻訳。



- ・Howard MT et al., 2004 J Med Genet 41:951-956
- ・Chudley-Lowry症候群は同じATR-X遺伝子(R37X)変異を持つATR-X症候群の亜型である

Abidi FE et al., 2005 Eur J Hum Gene 13: 176-183

この患者さんを調べてみると、詳しい話は外すんですけれども、なぜここがやられても長く生きられたかということです。遺伝子があって、その遺伝子からメッセージRNAというものが出てたんぱく質が作られるんですけれども、頭からだけではなく、エクソン2のところをうまく外してたんぱく質が生まれる。その2本が走っているということがわかったんです。ですから、こちらが異常でも、これを外している部分が生き残っているわけです。かいつまんで言いますと、遺伝子が完全にやられてしまうと、このATR-Xという遺伝子がなくなってしまうことが多いのですが、この患者さん

は 20% ぐらい残っていたんです。ですから、100% のうちの 20% ぐらい、たんぱく質が残っているのであれば、障害は残るんだけど、ある程度軽く済む。そういう家系だということがわかったんですね。

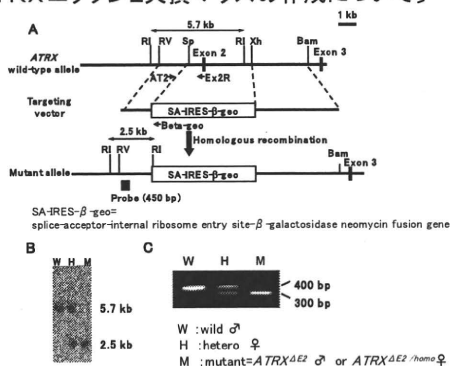
### 研究の目的

軽症 ATR-X 症候群患者においてエクソン 2 に変異があることに注目した。

**ATRX 遺伝子のエクソン 2 を欠失させた ATRX 変異 (ATRX<sup>ΔE2</sup>) マウスを作成し、行動解析、電気生理学的解析、分子メカニズムの解析を通じて ATRX タンパクの脳機能障害における役割を明らかにし、本疾患の病態や発症機序を解明する。**

では、同じことをマウスでやれば、長生きできて、軽く済むのではないかと、死ななくて済むのではないかとということで、このマウスを作成してもらいました。実際に作成したのは、今日来ている別府先生です。彼がアメリカの MGH、ハーバード大学に留学したときにつくったものです。ですから、これはアメリカで生まれたマウスです。ハーバード大学で生まれた、非常にエリートです。超 エ リ ー ト な マ ウ ス 。

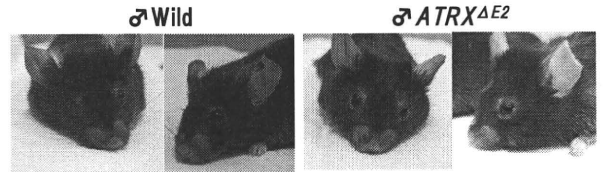
#### [ジーンターゲティング法による ATRX エクソン 2 欠損マウスの作成について]



このハーバード大学生生まれのマウスを私たち富山大学の研究室に持ってきて、これからお見せするような詳しい解析をして、別府先生も留学から帰ってこられたので、今は一緒に富山大学でやっているということです。こういうハーバード大学生生まれのネズミの話をして

#### ATRX<sup>ΔE2</sup> マウスの特徴 (出生・生育は正常)

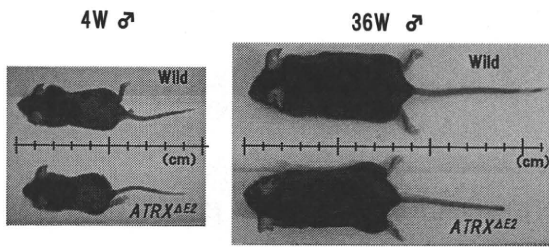
- ・出生率  $n=30$  (33 出産)
  - ♂ Wild: ATRX<sup>ΔE2</sup> = 1: 0.56
  - ♀ Wild: ATRX<sup>ΔE2</sup>/hetero = 1: 0.94
- ・成体の ♂ ATRX<sup>ΔE2</sup> を得ることができる



まず、このマウスをずっと観察している大学院生とか飼育の人は、顔を見たらこのマウスかどうかがわかると言ってくれます。まず、ちゃんと生まれてきました。そして、発育も正常です。ただ、鼻がぺっちゃんこなんです。だんごっ鼻という特徴がある。ATR-X 症候群の患者さんもだんごっ鼻の人が多し。マウスは鼻のこの角度がもう少しとんがっているんですけども、ぺっちゃんこで、目と目の間がちょっと離れている。目と目の間がちょっと離れていて、鼻が少しぺっちゃんこになっていて、ぱっと見たらとてもかわいいんです。(笑) 普通のマウスは意地汚いというか、かみついたりするんですけども、このマウスはとてもかわいくて、飼育している人には人気です。ミッキーマウスみたい。そういう特徴があります。とてもかわいい。

ですから、これを見たら、正常のマウスはとがっているんですけども、ちょっと鼻がぴよこんと飛び上がっている。だんごっ鼻で丸っこく、ちょっと上にくっついている。そんな顔になって、写真とかを見るとちょっと似ているかもしれません。少し患者さんに似たような感じの顔つきをしています。

**ATRX<sup>ΔE2</sup> マウスの特徴  
(低体重・低身長)**

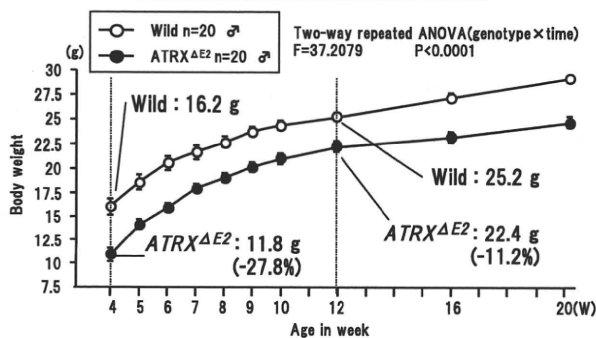


(生殖器)

・明らかな外性器の形態異常はなく、♂ ATRX<sup>ΔE2</sup>マウス・  
♀ ATRX<sup>ΔE2</sup> ホモマウスともに繁殖可能。

もう一つ、このマウスは生まれたときから成長障害があつて、身長が小さいんです。生まれてきたときから小さくて、小さいまま育っていきます。ATR-X 症候群の患者さんは成長障害があると言われてるので、これも非常に似ていますね。実際に迫いかけてみると、ワイルド (wild) と書いているのが正常で、小さく生まれてきて、そのまま成長するんですね。今回つかった ATR-X のマウスも、小さく生まれてきて、同じような形でいくので、いつまでたっても大きな子にはかなわない。ずっと小さいままです。

**【TRX<sup>ΔE2</sup> マウスの低体重は  
生まれてきた時から始まっていた】**



ただ、このマウスは食欲旺盛です。しっかりと食べます。ガリガリ、ガリガリ、よくかじって、食欲旺盛です。見たところ、今日問題になっているようなそしゃくの障害とか、なかなか食べられなくなるというところはないようです。マウスですから、食欲旺盛みたいです。ただ、大きくはなれないですね。

このマウスを実際に調べてみました。まず脳を見ると、形に異常はないですね。それから、これは海馬というところ

ですけれども、大事なところを完全にノックアウトすると、歯状回というところがつぶれてなくなってしまうのですが、このマウスは海馬のCA1、歯状回というところがきれいに残っていて、ぱっと見た目には、ちゃんと残っています。このマウスは人と同じように、たんぱくが20%ぐらい残っているんですよ。20%ぐらい発現が残っていると、脳に大きな障害はなくて、萎縮もないんです。

ただ、調べてみると、英語で申しわけないんですけども、これはたんぱくの発現を見ています。完全に遺伝子がなくなるとここは真っ白になるんですけども、少しバンドが (あります)。心臓はちょっと少ないんですけども、肝臓とか、これは精巣ですね。これは脳の組織のところ、これはHippocampus (海馬) というところなんですけれども、たんぱくがちょっと残っているんですね。実際に定量的に調べてみると、脳では20%ぐらい、たんぱく質が残っています。それから、心臓でもこれぐらい残っているし、脳の組織を見ても、海馬というところではたんぱく質の落ちぐあいがちょっと激しいんですけども、残っているんですね。ですから、ヒトと非常に似たようなマウスです。

**【総括】 ATRX<sup>ΔE2</sup> マウスとChudley-Lowry症候群**

| 群         | ATRX <sup>ΔE2</sup> マウス | Chudley-Lowry症候群 (軽症型ATR-X症候群) |
|-----------|-------------------------|--------------------------------|
| ATRX 遺伝子  | エクソン2欠失                 | C109T(R37X)                    |
| 特徴的顔貌     | + / -                   | 50% +                          |
| 発育遅延      | +                       | 75% +                          |
| 生殖器異常     | -                       | 75% -                          |
| 脳粗大構造異常   | -                       | -                              |
| HbH封入体    | -                       | 75% +                          |
| ATRXタンパク量 | 約20%                    | 約20%                           |
| ATRXタンパク  | M56-                    | M40-                           |

ですから、調べてみると、軽症型と言われている ATR-X 症候群と、私たちがつかったマウスは、大体似たような遺伝子の変異を持っていて、特徴的な顔貌というか、マウスの顔はどこが正常かはよくわかりませんが、似たような感じがあつて、発育障害は確実にあります。そして、このマウスはちゃんと子供をつくるこ

とができます。生殖能力はあって、ちゃんと生まれてくるし、精巣も正常です。ただ、サラセミアがないんですね。マウスにサラセミアがあるかどうかはよくわかりませんが、こういうものはありませんでした。

## ATRX<sup>ΔE2</sup> マウスの行動解析

残りの時間で、このマウスがどういう行動をしたかということのをいろいろとお見せします。結構おもしろいです。 請 う ご 期 待 。

### 最初に気づいたこと

マウスを尻尾をもって移動させるとき



遺伝子異常のないマウス



ATRX 遺伝子異常のあるマウス

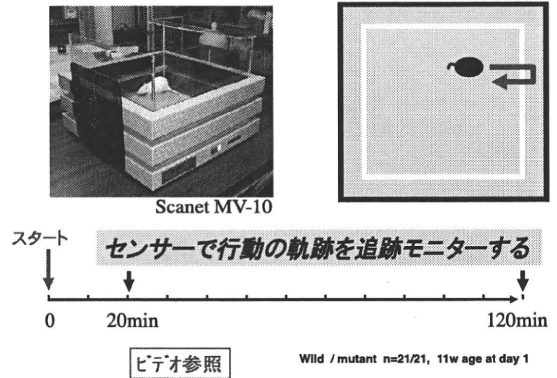
ビデオ参照

最初に気づいたことは、別府先生が気づかれて報告があったのですが、このマウスはちょっと変ですよと。何が変かという、マウスはケージを動かしたり、えさをやったりするときすぐに汚しますから、移動しなければいけないんですね。どこをつかむかという、しっぽをつかんで動かすわけです。そうしますと、正常の遺伝子 [の無いときは?] こういうマウス、こういう行動をします。普通、しっぽを持たれるとマウスは嫌がるんだけど、こんな感じでおとなしくというか、ちょっと暴れているんだけど、こういう感じです。

ところが、ATRX マウスはものすごく嫌がって暴れ

るんですよ。キーキー鳴いてうるさいぐらい暴れます。刺激とか、そういうものに対して普通のマウス以上に感情が高ぶる。マウスに感情があるかどうかはよくわかりませんが、そういうところがありました。

### Open field test



では、このマウスはふだん、どんな行動をしているのかということ。オープンフィールドテストといって、広い中にマウスを入れて、赤外線センサーをいっぱいつけて、立ったり座ったり、あちこち動いたりとか、どういう動き方をするかということをして2時間ぐらい、ずっとモニターするんですね。マウスを1匹にしたときにどういう動き方をするかということを最初に調べました。1匹でひとり遊びをさせたときにどうかということです。

まず正常なマウスですけれども、真ん中に置くと、マウスというのは壁が好きなんですね。中央にひとりでいるのは嫌だから、壁に沿ってごそごそと(動き回る)。新しいところで、自分のにおいがついていないのは不安なものですから、うろうろ、うろうろする。それも、真ん中に行くのは嫌がって、壁に沿ってこういうふうには歩き回ります。これが大体、正常なマウスの動き方のパターンです。

変異のマウスを真ん中に置きます。新しい環境に行くと、縮こまってあまり動かないんですよ。へりのほうにいて、あまり動かない。臆病というか、こういう感じ。じっと同じところにいるんですね。見てもらうと、明らかに動きが違いますよね。おとなしくて、あまり動かなくて、新しい環境になると非常におびえるというか、同じところできゅんできゅんしている。そんなことが起こる

んですね。ですから、私は患者さんというか、子供さんを診たことがないので何ともわからないんですけども、こんな感じになっちゃうんですね。これもまた教えていただければと思います。

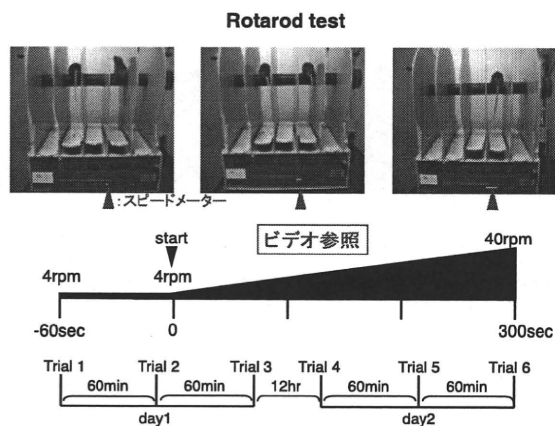
それから、これは明暗箱といって、明るいと暗いところを行ったり来たりさせるという実験があります。これはどういうものかという、マウスは夜行性ですから明るい光が嫌いなんです。ですから、こういうところに置くと、暗いところでじっとしているんですね。ところが、ここに 2000 ルクスという非常に強い光を当てる場所をつくります。そして、そこにえさの箱を置きます。そうすると、えさを食べたいと思ったら、こちらに出てこざるを得ない。だけど、光が強くて怖いんです。行きたくても行けないけれども、こちらにも興味がある。そういう環境をつくります。こういう環境でマウスがどういう行動をとるか。これも有名な、明暗箱試験というマウスの行動試験なんです。これをお見せします。

まず正常なマウスを暗いところに置くと、出てきて、光が強いなと思って、ここにえさがあるので、えさをとりたいたいと思うんだけど、まあいいやと思ってまた戻っちゃうんです。大体こんな形で、やっぱり怖いものですから、一回は出て、こういう感じですね。

ところが、ATR-X の欠損マウスですけども、よく見てください。中に入ってなかなか出てこないんですけども、時々、ちょこっと顔を出すんです。行きたいなと思ってちょこっと顔を出して、また引っ込めちゃうんですね。なかなか出てきてくれない。

今、出てきましたね。やっと思いついて出てきました。出てくると、この辺をうろろして、えさもあって、非常に強い光が当たっている。普通ならここは環境がなじまないとすぐに引っ込んじゃうんですけども、このマウスは一回出て、そういうところに行くと、今度は戻ってこないんですね。これがどうなのか、マウスの行動を専門にやっている先生に聞いても、こういうマウスはあまり見たことがないと。おじけづいて、出たいん

だけどなかなか出ない。でも、思い切って行っちゃうと、今度はもとに戻らないというか、そんな行動があります。これは全部のマウスに言えるわけではないんですけども、一部こういうものも認められています。

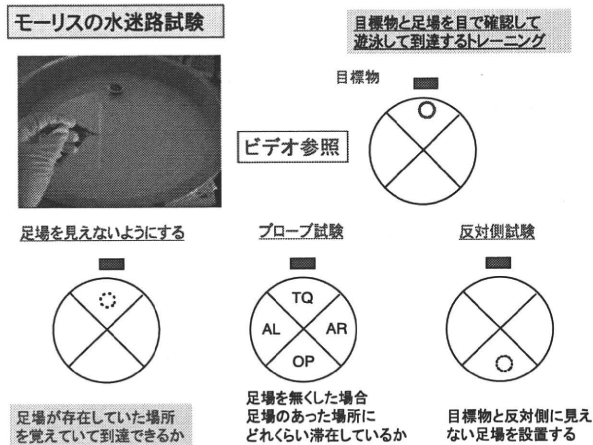


それから、このマウスはどのような運動能力があるかということです。これはロタロッドとって、ここがぐるぐる回るんですね。一定のスピードで、これはスピードが違うんですけども、ここにマウスを乗せると、おっこちたくないものだから、一生懸命つかまって中をぐるぐる走るわけです。これで小脳の機能とか走る能力とか運動能力を見る試験があります。これをちょっとお見せします。

正常なマウスは、ぐるぐる回っているの、何とか落ちないように、ここで一生懸命運動しています。今、おっこちそうになって、何とか頑張りましたね。こっちのマウスも、運動能力は正常で、筋力とか、おっこちそうになっても何とか頑張って、頑張れ、頑張れという感じで一生懸命動いていますね。ワイルド（正常）マウスと欠損マウスでは、大体同じような回転数で、おっこちそうならスピードを上げて、両者にそんなに大きな差はなかった。

それから、このマウスにはいろいろなことをやってももらいました。これはホットプレートとって、動物愛護団体からいうとぎりぎりの実験なんですけれども、マウスの知覚、痛さとか感覚がどれだけ保たれているかというものです。53度のホットプレート、さわれば熱い。マウスは手のひらに毛がないですし、熱いんですよ。こ

のホットプレートに置いたときにどういう反応をするかということですが、これもワイルドタイプ(正常)マウスとこのマウスでは差がないんです。ですから、知覚系というか感覚、痛さとか熱さとか、そういうものには差がなかった。



次に、おもしろい試験をお見せします。これは海馬がやられているからということで、モーリスの水迷路試験という、記憶の学習能力を調べる、マウス独特の行動解析の試験があります。これはどういうものかというところ、ある程度広いところで、ここに目標物があるんですね。ネズミは水が嫌いですから、水の上にぽちゃっと置くと、泳ぐことができるので、犬かきみたいな形で一生懸命泳ぎます。ここに目標物があったら、そこにばーっとどり着いて、何とかここに逃げたいと思うわけですね。

ただ、これは今、見えていますけれども、だんだん水かさが増して行って、ミルクとかで白く濁った水にして、これが見えないようにします。それで何回か練習させるわけです。この場所に目標物を置いて、ここにネズミを放すと、ここに目標物があったなということを覚えて、ネズミが泳いで行ってそこに到達する。ここに自分の逃げる目標物があるということを学習させて、覚えさせるんですね。そういう実験をします。足場も見えないようにして、そこに到達するということを学習して記憶しているかどうかということを見る試験があります。これがモーリスの水迷路試験です。

具体的には、こういうたらいみたいなものの中に目標物を置いて、ここに幾つか目標物を置きます。マウスは

犬かきをしながら周りの環境を見ることができるんですね。この辺に自分の到達する場所があるということを学習して覚えるわけです。こういう試験をしてみました。

正常なマウスは、何回か実験してみるとこういう反応をします。ここに落とすと、こういうふうに泳いで行って、ぐるぐると回って、ここに到達して、ああ助かったというふうに、学習して覚えるわけです。

では、ATR-X マウスはどういう行動をとるかということなんですけれども、何かこの辺にあるぞということでは覚えているんですよ。ところが、同じところをぐるぐる回って、そこにあるじゃないかと教えてやりたくなるんですけれども(笑)、なかなか着いてくれない。そのうちにだんだん軌道を逸して、大きくなっていく。こういう行動をとるマウスもいます。

また、こんなやつもいるんです。こいつはなかなかおもしろいマウスで、最初は一生懸命探します。そのうちにサボる。(笑) 一生懸命泳いでいるんですけども、そのうちにもう泳ぐのをあきらめて、自分が沈みそうになるとまた大慌てで(泳ぐ)。こうやってサボっちゃう。最初からあきらめているような感じですよ。こんな行動をとるマウスもいます。

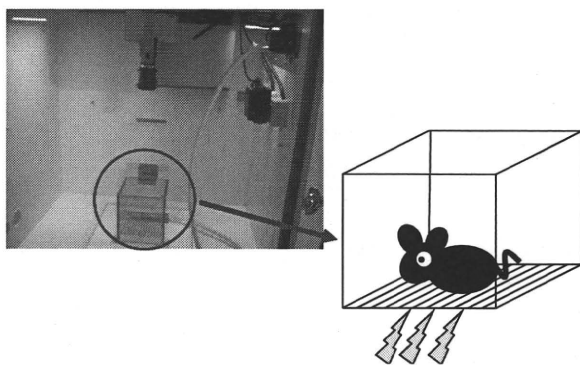
みんな同じかというところ、そういうわけではなく、不思議なことには一匹一匹に差があるんですね。個性というのはこういうものかもしれないんですけども、このマウスは目が見えていないのかということ、ここにはっきりと目標物があって、こっちに移して見せると、ぴゅーと戻って、ぱんと向かいます。だから、ちゃんと見えているんですね。それぞれのマウスには一匹一匹個性があって、水が嫌いだから大慌てでばたばたと行って、同じところをぐるぐる回るマウスもいれば、途中であきらめちゃってぷかぷか浮いて、自分が沈みそうになると大慌てで泳ぐマウスもいれば、ちゃんと覚えて、正常マウスと変わらないような形でちゃんと到達するマウスもいるんですよ。ですから、20匹ぐらいで統計をとると、差が出なくなるんです。

これが不思議なこと、例えば私たちが遺伝子の実験

モデル動物をつくと大体似たような傾向がとれます。しかし ATR-X 症候群という病気は、一匹一匹とると非常に大きな差があるんですけども、20 匹とか、ある程度統計解析をすると、統計的に有意差がとれなくなるという特徴があるんですね。これは研究者泣かせで、なかなか論文になりにくいんです。統計的な有意差がなかなかとれずに、データを積み重ねれば積み重ねるほど薄まってきて、バラエティーに飛んで、幅広くなるんですね。有意差が出た段階でやめちゃうというずるいことをやれば論文にはなるんですけども、きちんとしたデータを見せるためにある程度数をこなすと差がとれなくなってくる。それだけ一個一個、個体個体、マウスでもそれぞれ違っているんですね。こういう特徴があります。

これがこの遺伝子の病気の難しさかもしれません。ある単一疾患で、病気がびたつと決まるものであれば、こういうことをやればきれいに差がとれるんですけども、一個一個でそれぞれ動きが違いますし、差が出るんですね。これが ATR-X 症候群の難しさだということを、マウスを見ていても感じます。

### 文脈恐怖条件付き記憶試験



ただ、我々のところで 100%、有意的な差がとれて、意味があるとわかっていることがあります。さらにもっと複雑なことをやると差が明らかになって、学習能の低下ということがわかります。それがこれです。水ではなく、もっと強力な記憶を起こさせるために電気ショックを与える。これは文脈恐怖記憶試験というものです。

### 文脈恐怖記憶試験 (1回の電気ショック)

#### 電気刺激方法

第1日目 条件付け実施

ボックスに移して148秒後に  
電気ショック (0.5mA 2.0sec)



第2日目 条件付け恐怖行動観察

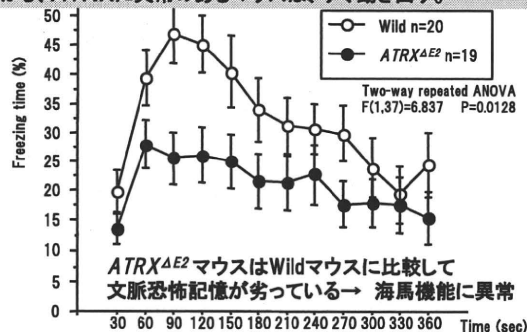


Wild / mutant n=20/19, 12-16w age at day 1

あるボックスの中に入れて、2分後に電気ショックをぼんと入れると、マウスがぎゃつと飛び上がるんです。それをやって、次の日にそのボックスに入れると、マウスが最初から電気ショックが来るんじゃないかと思って、入れた途端にすくんでしまって、恐怖でおびえている。負の恐怖なんですけれども、そういうことを覚えるという実験があります。

#### 第2日目の行動

ATR-Xの異常のないマウスは、この箱に入ると電気ショックを受けたことを覚えていて、何時までも動かない。しかし、ATR-Xに異常のあるマウスは、すぐ動き出す。

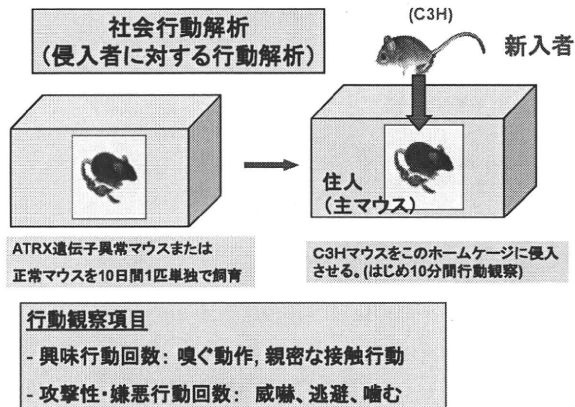


これは正常なマウスなんですけれども、ボックスに入ると、すぐにすくんでしまって動かなくなります。しかし、このマウスはその記憶が薄れているんです。昨日、痛い目に遭った。昨日、お母さんにたたかれたとして、次の日にそれを覚えているかという、覚えていない。「何回も言ったでしょう」ということを、このマウスは覚えていない。本当にそういうことがあるかどうかはわかりませんが、マウスではそういうことがありそうなんですよ。

では、もうちょっと社会的な行動で、友達とか、ほかのやつをどういうふうに見ているかという実験があり



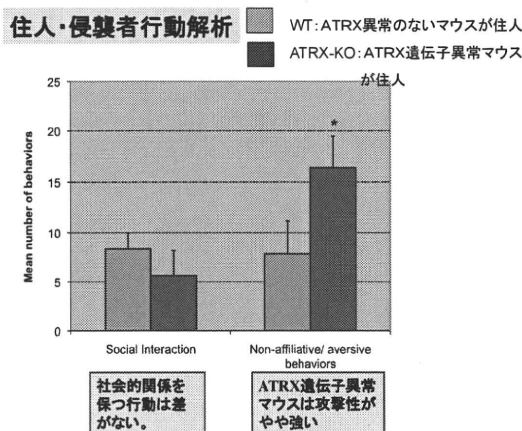
ます。これは社会行動で、侵入者に対する行動異常です。



(Winslow and Miczek, 1983; File and Guardiola-Lamaitre, 1988; Pich et al., 1993; Daniela I. Beiderbeck et al., 2007)

これをお見せするのはどうかとも思ったのですが、あえて出させていただきます。まだきちんとデータがまとまっているわけではなく、また個体差もあると思いますので、まゆつばで見てくださいでもいいんですけれども。

ATRX-Xのマウスをここに10日間、1匹だけすまわせて、ここが自分の住居、自分のすみかだよという形ですまわせます。そこに別の新参者をぽんと入れます。そうすると、このマウスは新参者に対してどういう行動をとるかという社会実験です。ですから、お友達とか、そういうものに対してどういう行動をとるかということです。これもおもしろいと思います。



マウス自体は、例えば新しいものが来ると興味を示します。興味行動として、においをくんくんかいだり、さわってみたり、そういう親密行動を起こします。もう一つは、こいつは悪いやつだということで、攻撃性とか嫌悪行動を示す。威嚇をしたり、かんだり、逃避したりする。そういう行動をとって、それをビデオに撮って見せ

るわけです。

このマウスはどういう特徴があるかということをお見せします。このテープの白いところが新しく来た侵入者で、こいつが正常なマウスです。新参者のマウスに対して、においをかいだり、こいつはどういうマウスかなと興味津々で、接着したり、接触を試みるわけです。どちらかというと、新しく来たものに対してはいきなり攻撃は加えずに、においをかいでみたり、接触してみたりという行動をとります。

一方、ATRX-Xの欠損マウスなんですけれども、攻撃をかけるんですね。結構いじめっ子です。においをかごうとはせずに、いきなり接してアタックしたんですけれども、どういうことをするか、しばらく見てください。今、一生懸命けんかをしていますね。今、かみつきましたね。大げんかを始めます。何匹かかえてみても、これは結構差がありそうで、入れるとすぐにけんかをする。新しい子に対して興味を示すというより、少し攻撃性が強いんじゃないかなというところが出てきます。今のところ、何匹かやってみると、このマウスは攻撃性がやや強いんじゃないかなというところも出てきています。

#### ATRX<sup>4E2</sup> マウスの行動解析のまとめと病変

- ・不安様行動の亢進
- ・自発活動性の低下
- ・文脈恐怖記憶の低下
- ・・・扁桃体
- ・・・線条体
- ・・・海馬体

海馬機能の解析を中心に研究を進めたが、そのほかの脳領域にも異常がある可能性はある。

こういうデータが少しできつつあって、今のところ、まとめてみると、不安様の行動が強そうだと。それから、自発性が低下しているところもあります。もう一つは、恐怖に対する記憶能が低下している。そういうところは、20匹ぐらいやってもきれいなデータで、大体一定の傾向がありそうだと。海馬を中心にいろいろと研究を進めましたけれども、ほかの脳の領域にも異常がある可能性

がたくさんあります。

そういうことで、今は行動だけを見ましたけれども、実はたんぱくのレベルとか分子レベルとか、そういうことを細かく調べているところです。ATR-X という分子が何かの遺伝子をターゲットにしているのではなく、先ほどのA、G、T、Cとか、そこをうまく中に取り込んで、調和を保っている分子なんですね。ですから、遺伝子1個が変異するのではなく、このたんぱく質自体は次の何かに対して調和を生み出している可能性があるだろう。ですから、いろいろな多様性が出てきて、個性がここから生まれてきている。この患者さん自身が幅広い個性を持っているというのは、この分子の一つの特徴なのかもしれないと思っています。

#### ATR<sup>ΔE2</sup>マウス研究の今後の課題と展望

ATR<sup>ΔE2</sup>マウス: Chudley-Lowry症候群に類似

- ・顔貌の異常 → 頭蓋骨形成に関わる因子
- ・低体重・短体長 → 成長・発育に関わる因子
- ・行動異常(不安・低活動性) → 扁桃体・線条体・大脳皮質
- ・ATR<sup>ΔE2</sup>マウス内での個体差 → ATRタンパク発現との関連
- ・ATR<sup>ΔE2</sup>マウスの表現型の確定 → 漢方薬の投与の効果

以上、このマウスの紹介をさせていただきました。何かご参考になればと思いますし、また教えていただければと思います。どうもありがとうございました。(拍手)

和田 北島先生、どうもありがとうございました。非常に興味深くて、私も富山に行きたいなという感じです。

(笑)皆さんの中には自分の患者さんとマウスを重ね合わせて感情移入して、何てひどいことをするんだという感じをお持ちの方はいないと思いますが、こういう研究を通して、病態の解明や治療につながるとご理解いただければと思います。

(休憩)

和田 よろしいですか。皆さん、席に着きましたか。では、交流会ということで進めさせていただきたいと思

います。今日は14家族に来ていただきました。どうもありがとうございました。皆さんに自己紹介をしていただければと思います。ご家族と一緒に来てくださった学校関係者ないしは医療関係者の方々については、ご家族からどなたと一緒に来たかということでご紹介いただければと思います。

A こんにちは。前日も出席しました、長野県松本市から来ましたAです。今年、中学2年生で、養護学校に通っています。

実はずっと食事ができていたのですが、今年の夏に肺炎で1カ月入院ということで、病状がかなり悪化しまして、あと1時間、病院に到着がおくれていたら命がなかったんじゃないと言われるぐらい緊迫した状態で、信大のほうに1カ月間、私も付き添って入院しました。それから、食事だけだと栄養管理が難しいということで、何と14歳にして初めて経管チューブを入れて、今、そういうことで管理もしています。

また、ここで大きなけいれんを2度ほど起こしてしまっていて、けいれん止めのお薬も注入しています。あと、先ほどからずっと言われているように、便秘や腸捻転でちょっと苦しい思いをしたので、今は腸を動かす薬のマグラックスも入れて、今は2日に1回、排泄がきちんとあるような状態で、きちんと栄養管理もできていて、入院する前よりもっと元気になっています。

兄弟は、上に大学生のお姉ちゃんと高校生のお姉ちゃんがあります。今日、私は大学生の姉のところに泊めてもらうに当たり、高校生の次女に注入を教えて、やらせるように特訓してまいりました。なぜか主人がやってくれないのが悩みですけれども、ちょっと男性は怖いんでしょうかね。ちょっとわからないのですが。

病み上がりで、退院してから1カ月しかたっていないということと、こちらは暑いのと、多分道路が渋滞するのではないかとということで今回も1人で出席ですが、次回はぜひ子供も連れてきたいと思っています。またよろしくお祈りします。(拍手)

## RYOU'S CAFE

りょうず さん によりこき  
こは、とつてもおもしろい楽しいホームページです。  
もよっとゆ〜く〜り、のんびり癒しの長下白くん。  
お仲間が読んでもらうだけでもいいのですが  
※2006年7月20日更新しました。



和田 Aさんは、「RYOU'S CAFE」というホームページをつくっておられます。ATR-X 症候群ネットワークジャパンのホームページからもリンクさせていただいていますけれども、今回の入院がいかに大変だったかということも書いてありますので、ぜひごらんになってください。

B 前回も出席させていただきました、B の母です。うちも今日は連れてきたかったんですけども、先月、ちょっと病院のほうから外泊させたときに、暑かったのが熱が結構上がってしまったのと、脱水を起こしたのと、あとは下痢がずっと続いていて、いろいろと体調不良が続く、けいれんが結構起きるようになってしまって、涼しくなるまで外泊はちょっと無理ですということで、今日は連れてこられませんでした。

今、うちもAさんと同じ14歳、中学2年生で、子供はK病院の重心病棟のほうにずっと入院しています。

ここ最近ですと、うちも便秘がすごくて、自力排便ができないので、3日に一遍、かん腸と、あと毎日、ラキソベロンを12滴入れているんですけども、なかなかいい便がなく、最近はずっと下痢が続いてしまうので、その辺を今後どうしていこうかという問題があります。あとは、うちもマーゲンチューブを使っていて、体重増加がなかなかできません。摂食の指導も受けたいとは思っているんですけども、なかなか口を開いてくれないのと、入れても飲み込めない。食べさせ過ぎると誤嚥を起こして、肺炎を繰り返してしまうということがずっと続いています。ですから、ここ2年間ぐらいは、病院の

ほうから食事は全くやめましょうということで、一切食べさせていません。

一つお聞きしたいのは、いろいろなところに行って、暴れてしまったり、人にかみついたり、パニックになることがあると聞きました。うちの子も結構すごいので、皆さんはどういうふうに対処されているのかなということをお聞きしたいと思っています。お願いします。(拍手)

C はじめまして、また、お久しぶりです。第1回にも参加しましたCと、その父と母です。現在、Cは2歳11カ月になりました。この半年で変わったことといえば、ずりばいからちょっと進歩したぐらいなんですけれども、大分ハイハイができるようになりました。困った面としては、摂食の進み具合がまだちょっと遅くて、この半年ぐらいは半がゆか8分がゆぐらいで、成長がとまっているので、その辺を何とかしたいと最近思っております。

今日は週に1回通っている発達支援センターの先生方にも3人いらしていただきましたので、紹介したいと思います。去年、1歳のときから診ていただいているD先生と、今年の4月から診ていただいているE先生と、直接は診ていただいているのですが、そこで働いていらっしゃるF先生です。

D では、代表して。去年からクラス担任として入らせていただいています。去年と一番変わってきたことは、ほかのお友達もいるんですけども、お友達に対してとても興味が出てきて、抱っこしていると怒ったり、「おろして僕を自由にさせろ」みたいな感じで怒ったり、あとはお友達が持っているものを欲しがってとりにいったりとか、そういうことが最近すごくふえて、私たちも見ていて、うれしい成長だと思っています。

今日は勉強会に参加させていただいて、私たちにも勉強になることがたくさんありまして、本当に参加できて幸せだったと思います。ありがとうございました。

G はじめまして。Gと、その父と妻です。今回初めて勉強会に参加させていただきまして、大変ためになる話

だったと思います。今、9カ月なんですけれども、やっぱりミルクを自力で飲み込むのがまだなかなか難しい状態なので、今回のテーマが嚥下についてということで参加させていただきました。これからちょっとずつよくなっていけばいいなと思っております。またこういう機会がありましたら参加させてもらいたいと思いますので、今後ともよろしく申し上げます。ありがとうございます。(拍手)

H どうもはじめまして。Hと父と妻、それから1歳になる妹とおばあちゃんの5名で京都から初めて参加させていただきます。Hは年齢が7歳で、もうすぐ8歳になるんですけれども、ATR-X症候群という病名がわかったのは、今年の2月ぐらいに主治医の先生の方からそういう打診がありまして、血液の検体を神奈川の診療センターのほうに送らせていただきまして、7月によろやくATR-X症候群ではないかという病名がわかったという段階です。生まれてから6歳、7歳になるまで、全然原因はわからないけれども、肢体不自由とか、発達がおくれているとか、そういうことでちょっとジレンマを感じている部分もあったのですが、原因がわかって、また、こういった勉強会に参加させていただくことができました、皆様方と接する機会ができて大変うれしく思っております。

この機会に私も、子供のためにと言ってはなんですけれども、いかにせん情報がなかったものですから、皆さんとともに何か交換ができればいいのかなと思っております。

子供の成長の過程とかは、嫁さんのほうが常に接しているので詳しいんですけれども、しゃべるか？(笑) — 一話が長くなりますので、すみません。よろしくお願いします。どうもありがとうございます。(拍手)

I 静岡から来ましたIの父と、今日は母と妹で来ました。1歳4カ月になって、ゆっくりずつ成長はしているかなと思って、今はのんびり見守っている感じですね。異常はありません。よろしくお願いします。(拍手)

J 静岡県御殿場市から参りましたJです。父、母親、

お姉ちゃんと、家族4人で参りました。先回の2月の勉強会に引き続きまして、今回も参加させていただきました。和田先生とは松本の信大のときに1回、この子を診ていただいてからのおつき合いということで、私は実家が長野県ですので、たまたま帰省した際に、和田先生はまだ信大におられるということで伺わせていただきました。詳しい病気云々については、先回の勉強会、また今回でだんだん承知してきたつもりです。あとはこの子がこれから無事に大きくなっていってくれば、それでいいのかなど。また、同じような病気で子育てに頑張っているお父さん、お母さんと情報を共有していきながら、これから少しずつ一緒に成長していきたいと思っております。今後ともよろしく願いいたします。(拍手)

K Kの母とお父さんです。今、ここで寝ているんですけれども、3歳7カ月です。去年(今年?)の第1回の勉強会に参加させていただいたときは、逆流が結構ひどくて、私も毎日、ものすごくつらい思いをしている時期だったんですけれども、その後、油っこいものを控えて、乳製品がダメだということもありまして、食事の内容を見直して経過を見ていましたら、その後、ちょっと回復しまして、自己判断ですけれども、外科手術は必要ないぐらい(になりました)。今は全く嘔吐しないぐらいに回復しました。でも、ちょっと油断して油っこいパンケーキなどを食べさせるとすぐに吐いてしまうんですけれども、とりあえず食事内容とかに気をつけて、今は元気にすくすく育っています。

この1年で変わったところというと、腹ばいが始まりまして、四つばいがここ2~3カ月ぐらい前から少しずつ始まりまして、それと同時につかまり立ちも始まりまして。表情も、毎日、療育センターに週3回、あと今年の4月から幼稚園に週2回と週5日の併用で、保育を中心に(通ってまして)、遊びの保育を通してこの子のいいところを引き出そうと自分で勝手に今年の目標をつくっていたんですけれども、どんどん笑顔が出てきました。また、いろいろな遊びに対してもものすごく興味を持ち、腹ばいで移動したり、四つばいで移動したりと