

201024181A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

日本人脆弱 X 症候群
および関連疾患の診断・治療推進の研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 難波栄二

平成 23 年 (2011) 5 月

目次

I.	総括研究報告書	
	日本人脆弱X症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究	1
	難波栄二	
	(資料1) 医師用 アンケート用紙	6
	(資料2) 保健所用 アンケート用紙	7
	(資料3) 小児神経学会会員からのアンケート集計	8
	(資料4) 班員名簿	9
II.	分担研究報告書	
	1. 脆弱X症候群日本人高齢患者に関する研究	10
	有波 忠雄	
	2. 脆弱X症候群の実態とスクリーニング	12
	杉江 秀夫	
	3. 精神遅滞バイオリソースでの検討、遺伝ガイドライン	16
	後藤 雄一	
	4. 児童・小児精神専門医師の広汎性発達障害当事者への脆弱X症候群の検査施行の実態と地域保健現場における同症候群の認識に関する調査研究	18
	佐々木 司	
	5. 鳥取県の脆弱X症候群についての研究	22
	大野 耕策	
	6. FXTAS とパーキンソン病に関する研究	24
	中島 健二	
	7. 日本人脆弱X症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究	27
	石塚 文平	
	8. SCA10 AUUCU RNA foci の解析	28
	松浦 徹	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	30
IV.	研究成果の刊行物・別刷	34

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

日本人脆弱X症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究

研究代表者 難波 栄二 生命機能研究支援センター・教授

研究要旨

脆弱X症候群は知的障害の原因としては重要であり、近年治療法の開発が進んでおり、近い将来実用化される可能性が高まっている。日本人での本症の実態調査を進め、治療研究を推進する体制を構築することが緊要の課題となっている。本年度は、以下の研究が行われた。小児神経学会、日本児童青年医学会、日本小児精神神経学会、および保健所の保健師に対する大規模な実態調査研究を行った。実態調査では脆弱X症候群の患者は非常に少なく、小児神経学会の支援なども得て遺伝子診断などの普及し患者の診断を普及させることが重要と考えられた。日本人早期卵巣不全患者ではFMR1遺伝子のCGG繰り返し配列数が延長していることが明らかにされた。日本人高齢患者に対する調査、鳥取県での患者の調査、臨床症状からのスクリーニング法の検討が行われた。FXTASの検討のためパーキンソン病患者ゲノムの収集や脆弱X症候群病態解析のための核内封入体の解析方法が検討された。

A. 研究目的

脆弱X症候群は、精神遅滞や自閉症などの症状をもち、欧米では4,000から6,000人に1人の頻度と報告されている。原因遺伝子*FMR1*および*FMR2*が解明され、欧米では遺伝子診断システムが確立し大規模な保因者スクリーニングが行われている。最近、代謝型グルタミン酸受容体拮抗剤をはじめとして臨床的な治療法の開発が始まっている。

一方、日本では本疾患に関する調査が十分でなく、患者の報告が少ない。本症では特徴的な

臨床症状や家族歴がない場合も多く、より広く精神遅滞や自閉症での検査を行い、その実態を明らかにする必要がある。

そこで、平成21年度は「日本人脆弱X症候群の実態調査研究」（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業））が行われ以下の結果を得た。日本人男性では1万人に1人程度の頻度で本症の患者さんがいると推定された。しかし、小児神経学会を中心に第一次調査を進めたが、本症の患者をわずか19名しか把握することができなかった。この原因としては、本症の診

断が不十分でさらに遺伝子診断を充実させてゆくことが必要である。また、本症の保因者で発症するFragile X-associated Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS)の日本で初めての患者を発見することができた。さらに、パンフレットを作成しシンポジウムを行い、患者さんやその家族の検体を収集できる体制を整えた。このように、さらに多くの患者をは把握し、臨床治療研究を推進するための体制を作ることが改めて重要な課題として浮かび上がった。

そこで、平成22年度より本研究班を組織して、さらに研究を推進することとなった。本研究班には、平成21年度の組織構成に加え、脆弱X関連振戦／運動失調症候群 (FXTAS) と早期卵巣不全 (POI) の関連疾患の研究をさらに推進するため、新たに2名の分担研究者に加わっていただいた。具体的には、遺伝子診断システムの充実と治療バイオマーカーの検討、医療機関に対する活動、精神遅滞や自閉症などの患者家族に対する活動、自閉症と精神・神経疾患バイオリソース検体での検討、Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS)の検討、早期卵巣不全 (POI) 患者の検討、先進医療への登録および遺伝カウンセリングガイドラインの策定と普及、の区分に分け、それぞれ具体的な計画を立て研究を推進している。

本研究では、遺伝子診断の体制をさらに充実させ、より多くの患者を診断することが重要である。そして、これらの家系の臨床症状、家系、対症療法、療育などの詳細な情報を分析し臨床データベースの構築を行い、臨床治療研究に対応できる体制を構築することを目的とする。また、治療に役立つバイオマーカーの検討も行う。

さらに、先進医療として検査が実施できる体制の構築を目指している。

2年計画で研究を進めており、本年度の主な内容を報告する。

B. 研究方法と分担研究内容

1. 実態調査 (難波栄二、佐々木司)

本年は、小児神経学会小児神経専門医 1,022名、日本児童青年精神医学会および日本小児精神神経学会の医師会員 2451名、さらに全国の保健所 653施設に所属する保健師に、資料1 (医師用)ならびに資料2 (保健師用) に送付しアンケート調査を行った。日本児童青年精神医学会および日本小児精神学会の医師会員、全国の保健師の調査結果の詳細は、分担研究報告書 (佐々木司) を参照。

2. 脆弱 X 症候群の遺伝子診断 (難波栄二、後藤雄一)

平成 22 年度までに、精神遅滞例 74 例 (男性 50 名、女性 21 名。性別不明 3 名) の遺伝子診断を行った。さらに、精神遅滞バイオリソース (後藤雄一) 618 名 (男性 441 名、女性 177 名) の解析も行っており、現在までに合計 692 名の精神遅滞患者のサンプルの解析を行った。精神遅滞バイオリソースの詳細については、分担研究報告書を参照。方法は、CGG 繰り返しの正確なサイズは PCR 産物を蛍光ラベルシークエンサー (ABI3130x1) で解析した。また、延長した CGG 繰り返しを解析するためには PCR 産物をナイロンメンブランに転写し、ビオチンラベルした (CGG)⁵ のオリゴヌクレオチドでハイブリダイゼーションを行った。

以下の内容の詳細は、各分担研究報告書を参照。

3. 日本人高齢者に関する調査（有波忠雄）

日本人脆弱 X 症候群の高齢患者に関する調査が日本ではじめて行われた。

4. 小児神経学会共同研究支援委員会の支援体制の検討と臨床症状からのスクリーニング（杉江秀夫）

2010年2月18日付けで小児神経学会研究支援が認められ、小児神経学会での検体収集などの推進が期待できる。また、比較的使いやすいスコア化された臨床スクリーニング法が提案された。

5. 鳥取県での脆弱 X 症候群の調査（大野耕策）

過去40年間の鳥取県での脆弱 X 症候群の患者の調査が行われた。

6. パーキンソン病患者ゲノムの収集（中島健二）

パーキンソン病様の症状を示す FXTAS の研究を推進するため、パーキンソン病患者のゲノム収集が行われた。

7. 早期卵巣不全患者の解析（石塚文平）

日本人早期卵巣不全患者（POF）での FMR1 遺伝子の CGG 繰り返し配列の解析が行われ、健常女性に比べ繰り返し配列数が伸長していることが明らかにされた。

8. 遺伝性脊髄小脳変性症の解析

脊髄小脳変性症での、各内凝集体の解析が行われた。本手法は、脆弱 X 症候群での核内凝集体の解析に応用可能となる

（倫理面への配慮）

本研究は、鳥取大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会の承認ならびに関係機関の倫理審査委員会の承認を得ておこなった。さらに、検体を依頼した場合に迅速に倫理的な対応ができるように、ホームページを充実させている（資料7 倫理への対応）。

C. 小児神経学会での実態調査と遺伝子診断の研究結果

1. 小児神経学会での実態調査

調査結果のまとめを資料3に示す。小児神経学会小児神経専門医1,022人中287名（28.1%）の回答を得た。さらに、本回答の中で脆弱 X 症候群の診断のついた例をもつ回答は、わずか7件（13例）であった。

2. 遺伝子診断の結果

精神遅滞例74件中、延長例を10名（5家系）明らかにした。また、精神遅滞バイオリソースの618検体中で、3家系（5名）の延長例が確認できた。

D. 考察

日本人男性では、1万人に1人程度の患者が存在することを昨年までに明らかにしており、日本人では5,000名程度の患者がいることが推測

される。しかし、今回のアンケート調査においても、把握されている患者数が少ないことが浮き彫りになった。これは、遺伝子診断が十分に行われておらず、診断に至っていない例が依然として多いことが問題と考えられる。遺伝子診断の普及は急務の課題である。

さらに、来年度は以下の課題を中心に、さらに研究を進める予定である。1. すでに把握されている患者の二次調査を行い、データベースの作成と臨床研究登録を行う。2. 遺伝子診断を先進医療として位置づける。3. 治療バイオマーカーの検討を行う。

最終的に、脆弱X症候群では、世界的に治療研究が進んでおり、日本でも治療研究を推進することが重要な課題となっている。2年後に、治療研究が開始できる体制を目指して研究を進めてゆく。

E. 結論

- 1) 小児神経学会、日本児童青年医学会、日本小児精神神経学会、および保健所の保健師に対する大規模な実態調査研究を行った。
- 2) 実態調査では脆弱X症候群の患者は非常に少なく、小児神経学会の支援なども得て遺伝子診断などの普及し患者の診断を普及させることが重要である。
- 3) 日本人早期卵巣不全患者ではFMR1遺伝子のCGG繰り返し配列数が延長していることが明らかにされた。
- 4) 日本人高齢患者に対する調査、鳥取県での患者の調査、臨床症状からのスクリーニング法の検討が行われた。

- 5) FXTASの検討のためパーキンソン病患者ゲノムの収集や脆弱X症候群病態解析のための核内封入体の解析方法が検討された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishii K, Hosaa A, Adachi K, Nanba E, Taam aoka A. A Japanese case of Fragile-X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Internal Med.* 2010;49(12):1205-8.

2. 学会発表

足立香織、藤井裕士、大野耕策、難波栄二. 日本人脆弱X症候群の実態調査の重要性. 第52回日本小児神経学会総会 2010年5月20日-22日 福岡市

Eiji Nanba, Kaori Adachi, Kazuhiro Ishii, Yuji Nakayama, Yoshiyasu Kohno, Mitsue Yano, Chikako Sato, Tadao Arinami, Hideo Sugie, Yuichi Goto, Tsukasa Sasaki, Kosaku Ohno, Aya Narita, Yuji Fujii, Kenichikashiwabara, Yasuo Hritani, Hiromitsu Watanabe, Fumitoku Segawa, Ichiro Nozaki. Japanese Cases of Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *The National Fragile X Foundation 12th International Fragile X Conference At-a-Glance AGENDA.* July 21-25, 2010. Detroit, USA.

足立香織、有波忠雄、杉江秀夫、後藤雄一、佐々木司、大野耕策、中島健二、石塚文平、松浦徹、難波栄二. 日本人脆弱X症候群とその関連疾患の実態調査. 日本人類遺伝学会 第55回大会 2010年10月27日-30日. さいたま市

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

資料 1. 医師用 アンケート用紙

以下のアンケートにお答えください。

<全員に伺います>

Q.1

現在、先生ご自身が外来診療で担当している自閉症等の広汎性発達障害の患者さんはおおよそ何人くらいですか？ (人)

<全員に伺います>

Q.2

Q.1 の患者さんで脆弱 X 症候群に関する検査を行った方はおられますか？

(はい・いいえ)

「はい」とお答えの場合、何人くらいですか？

現在担当の患者さんで[人]

以前担当した患者さんで[人]

<Q.2に「はい」とお答えの方に伺います>

Q.3

どのような検査をしましたか？また、その検査は、どのような場合に行いましたか？当てはまるものを全てお選びください。

- ① 染色体検査 (人)
- | | |
|---------------|----------------|
| A. 精神遅滞がある場合 | D. 顔貌から疑われた場合 |
| B. 家族歴が疑われた場合 | E. 巨大睪丸が疑われた場合 |
| C. 自閉症が疑われた場合 | F. その他() |
- ② 遺伝子検査 (人)
- | | |
|---------------|----------------|
| A. 精神遅滞がある場合 | D. 顔貌から疑われた場合 |
| B. 家族歴が疑われた場合 | E. 巨大睪丸が疑われた場合 |
| C. 自閉症が疑われた場合 | F. その他() |
- ③ その他の検査[](人)
- | | |
|---------------|----------------|
| A. 精神遅滞がある場合 | E. 巨大睪丸が疑われた場合 |
| B. 家族歴が疑われた場合 | F. その他() |
| C. 自閉症が疑われた場合 | |
| D. 顔貌から疑われた場合 | |

<Q.2に「はい」とお答えの方に伺います>

Q.4

検査で診断が確定した方は何人くらいですか？ (人)

<全員に伺います>

Q.5

検査は行っていないが、脆弱 X 症候群を疑われる患者さんはおられますか？

(はい [人] ・ いいえ)

Q.6

お差し支えなければ、ご回答くださった先生のご所属とお名前をご記入ください。

ご所属 _____ お名前 _____

資料 2. 保健所用アンケート用紙

以下のアンケートにお答えください。

<全員に伺います>

Q.1

脆弱 X 症候群【ぜいじゃくエックスしょうこうぐん・Fragile X syndrome】という疾患名を聞いたことがありましたか？

(はい・いいえ)

<全員に伺います>

Q.2

脆弱 X 症候群という疾患がどのようなものかご存知でしたか？

(はい・いいえ)

<Q.2に「はい」とお答えの方に伺います>

Q.3

脆弱 X 症候群に次のような特徴があることはご存知でしょうか？

当てはまるものを全てお選びください。

- A. 遺伝性の疾患である
- B. 発達の遅れがある
- C. 知的障害がある
- D. 自閉症の症状をしばしば伴う
- E. 特徴的な顔つきをしている
- F. 睪丸(こうがん)が通常より大きい
- G. 正常な寿命を全うする
- H. その他()

<全員に伺います>

Q.4

脆弱 X 症候群と診断されたお子さんに関わったことがありましたか？

「はい」とお答えの場合、何人くらいですか？

(はい [人] ・ いいえ)

<全員に伺います>

Q.5

これまで関わった発達障害の方に脆弱 X 症候群を疑う方はいますか？

「はい」とお答えの場合、何人くらいですか？

(はい [人] ・ いいえ)

Q.6

お差し支えなければ、ご回答くださった方のご所属とお名前をご記入ください。

ご所属 _____ お名前 _____

資料3 小児神経学会会員からのアンケート集計

脆弱X症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究 第一次調査 集計報告書

調査期間 平成23年3月4日 現在
回答数 287

1. 貴院または貴施設において、脆弱X症候群の診断のついた症例はございますか。 (最近5年間で受信された患者さま)

1:ある	7
2:ない	279
3:わからない・不明	0
4:無回答	1

ある場合には症例数をお教えください。

13例

また、是非二次調査(検査の方法や臨床症状などの情報)にご協力いただきたくお願いいたします。
ご協力いただけますでしょうか。

1:協力できる	82
2:協力できない	32
3:わからない・不明	0
4:無回答	173

2. 本研究への協力について

本研究では、知的障害や自閉症の症状を持つ患者さまを対象に遺伝子検査で脆弱X症候群の診断を確実につけ、さらに病態解明のための遺伝子研究を行います。基本的には依頼検体をすべて受けつけ、遺伝子検査をそちらにお返しし、診療にも役立てていただく方針です。遺伝子検査の費用はすべてこちらで負担いたします。できるだけ多くの先生方にご協力いただきたいと思います。

本研究への協力に関して

1:協力したい	152
2:協力したくない	22
3:その他	48
4:わからない・不明	0
5:無回答	65

資料4

日本人脆弱X症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	難波 栄二	鳥取大学 生命機能研究支援センター 遺伝子探索分野	教授
研究分担者	有波 忠雄	筑波大学 大学院人間総合科学研究科 生命システム医学専攻 遺伝医学	教授
	杉江 秀夫	自治医科大学 小児科学	教授
	後藤 雄一	(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部	部長
	佐々木 司	東京大学 大学院教育学研究科 身体教育学コース 健康教育学分野	教授
	大野 耕策	鳥取大学 医学部 医学科 脳神経医科学講座 脳神経小児科学分野	教授
	中島 健二	鳥取大学 医学部 医学科 脳神経医科学講座 脳神経内科学分野	教授
	石塚 文平	聖マリアンナ医科大学 産婦人科学	教授
	松浦 徹	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	准教授
研究協力者	石井 一弘	筑波大学 大学院人間総合科学研究科 臨床医学系神経内科	准教授
	福田 冬季子	自治医科大学 小児科学	講師
	杉江 陽子	浜松医科大学 小児科	臨床教授
	長嶋 雅子	自治医科大学 小児科学	助教
	金生 由紀子	東京大学 医学部附属病院	特任准教授
	島田 隆史	東京大学 大学院医学系研究科	大学院生
	戸川 雅美	鳥取大学 医学部 医学科 脳神経医科学講座 脳神経小児科学分野	助教
	河野 義恭	北九州市立総合療育センター	副所長
	矢野 光江	北九州市立総合療育センター	臨床検査技師
	佐藤 親子	北九州市立総合療育センター	臨床検査技師
	中山 祐二	鳥取大学 生命機能研究支援センター 遺伝子探索分野	助教
	足立 香織	鳥取大学 生命機能研究支援センター 遺伝子探索分野	大学院生

脆弱X症候群日本人高齢患者に関する研究

研究分担者 有波 忠雄 筑波大学教授

研究要旨 脆弱X症候群患者の症候に関しては小児期の知的障害に関する研究が多いが、老年期の患者の報告は乏しい。脆弱X症候群の保健医療の向上のためには、高齢脆弱X症候群患者の健康問題に関する情報が必要である。本研究では25年追跡した平均60歳の13人の脆弱X症候群患者の健康問題について調査した。知的機能低下の進行や認知症は見られず、成人病も他の知的障害者と比べて頻度は高くなかった。しかし、心リズム障害と失調が複数例において観察され、これらが高齢脆弱X症候群において注意すべき健康問題である可能性が示唆された。

A. 研究目的

FMR1 遺伝子の premutation では、脆弱X 関連振戦/運動失調症候群(FXTAS)や早期閉経など加齢と共にリスクが高まる特有の病態があるが、

FMR1 遺伝子の full mutation の結果である脆弱X症候群では加齢に伴う病態は明確ではない。しかし神経病理学的には小脳における Purkinje 細胞の消失やアミロイド前駆体タンパク質の発現上昇など振戦、失調、認知症のリスクが高まる可能性が示されている。一方、がんにかかりにくいなどの疫学調査がデンマーク、フィンランドの調査で示されているが、この点も有意差はなかったとの報告もあり、まだ確定的ではない。実際、老年期の脆弱X症候群患者の報告は殆ど無く、最近米国より40歳以上の脆弱X症候群患者の医学的問題に関する報告が1報(Utari et al. J Neurodevelop Disord, 2: 70-, 2010)でたのみである。

我々は精神遅滞集団を対象に1984年に脆弱X症候群の検査・診断を行った。その際発見された患者は日本では最も早く診断された脆弱X症候群の患者群であり、我々はほとんどの症例についてこれまで長期観察してきている。日本人における脆弱X症候群の長期経過や老年期の健康に関する情報は脆弱X症候群患者を処遇するうえで重要な情報である。本研究では日本で最も早く診断されていた脆弱X症候群の長期予後、老年期の健康状態についてまとめを行った。

B. 研究方法

対象者は1984年での脆弱X症候群の診断時年齢が20歳～51歳、男性11人、女性2人で、本研究による長期経過観察時の年齢は45歳～76歳（平均59.6歳）である。診断は末梢血リンパ球の染色体検査により脆弱X染色体を確認して行った。さらに7年後にDNA診断が可能になった時点で末梢血より抽出したDNAのサザンブロットハイブリダイゼーションにより対象者全員がFMR1遺伝子のfull mutationを持っていることを確認した。なお、対象

者の中に premutation とのモザイクが強く疑われる症例は含まれていなかった。

C. 研究結果

25年間の追跡経過中死亡した人はいなかった。診断時は中度から重度の知的レベルであったが、25年後のIQテストにおいても特に知的機能に関して低下は見られなかった。最高齢の76歳と70歳の男性においても認知症を含めて知的レベルの低下は見られなかった。69歳と70歳の男性において一過性の失調症状が見られたが、進行はなかった。てんかんは5人(38%)に既往があったが、抗てんかん薬の中止にもかかわらず、追跡時には臨床的な発作は見られなかった。循環器系では洞不全症候群が2例(13%)に見られているが、僧帽弁逸脱症や動脈輪拡大は見られなかった。1例において高脂血症の治療をうけている。

D. 考察

本研究結果、中高齢の脆弱X症候群患者は健康上比較的安定していることが分かった。知的障害の進行は目立たず、認知症も見られていない。失調が2例に認められているが進行性ではなく、FMR1の機能不全が関わっているか否かは不明である。唯一、2例に見られた心リズム障害は比較的目立つ特徴である。

平均50歳の患者に関する米国の報告においても、心リズム障害も含んだ心機能の異常が24%に見られたとあり、神経系の機能異常のみならず、心リズム障害を含む心機能の障害は高齢の脆弱X症候群において注意をはらうべき健康問題であると考えられる。

E. 結論

高齢脆弱X症候群患者においては心リズム障害、振戦、失調に注意する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakayama J, Iwasaki N, Shin K, Sato H, Kamo M, Ohyama M, Noguchi E, Arinami T. A Japanese case of ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia syndrome with an MBTPS2 mutation. *J Hum Genet.* 56:250-252, 2011.
2. Ishiguro H, Onaivi ES, Horiuchi Y, Imai K, Komaki G, Ishikawa T, Suzuki M, Watanabe Y, Ando T, Higuchi S, Arinami T. Functional polymorphism in the GPR55 gene is associated with anorexia nervosa. *Synapse.* 65:103-118, 2011.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

脆弱 X 症候群の実態とスクリーニング

研究分担者 杉江秀夫

自治医科大学小児科学 教授

研究要旨：

脆弱 X 症候群の我が国における調査として、日本小児神経学会共同研究支援委員会の協力についてのべた。また本症の我が国における頻度が低い原因として、未診断の症例が多いのではないかと考えられる。従って臨床家においては本症を疑うためのスコア化されたスクリーニング方法があることが望ましい。Maes らによるスクリーニング法は特に 6-12 歳の小児期に有効という事もあり、一部改変したものを作成し前方視的および後方視的にその有効性を評価する事が必要である。

A 研究目的

本研究班の目的の一つとして、脆弱 X 症候群の我が国における実態調査がある。これは適切な遺伝相談に寄与するだけではなく、海外で行われている新薬の治験への登録の前段階ともなる点で重要である。

(1) 今回調査研究として日本小児神経学会共同研究支援委員会として支援について検討するとともに、(2) 小児期における本症の臨床症状、表現型から有効なスクリーニングが可能かどうか検討をした。

B 研究方法

(1) 共同研究支援について：
日本小児神経学会では平成 20 年 5 月より、学会としての研究支援取り組みが構築され、学会員が共同研究の支援を申請する

ことで審査を受け、受理された場合は学会として研究を支援する事となっている。今回本研究班難波栄二班長からの申請を受けた。

(2) 臨床症状、表現型から考察したスクリーニングについて：

Hagerman が 1991 年に作成したチェックリストから現在までの主なチェックリストをレビューしその中で改変したものの作成を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究では自治医科大学倫理委員会の承認を受けている。

C.研究結果

(1) 班長の難波栄二教授より 2009 年 11 月 16 日付で申請が日本小児神経学会共同研究支援委員会へ申請された。審査の上 2010 年 2 月 18 日付で受理され支援が決定された。支援の形態は、小児神経学会機

関紙「脳と発達」への掲載、および学会ホームページへの掲載に加え、本年度小児神経学会モーニングセミナーで発表の予定である。また調査研究の支援として小児神経学会専門医の名簿が小児神経学会より提供された。

(2) Johnson VA の行った従来報告されている 8 つのチェックリストのレビューにもとづいて検討した。そのなかで Mses が 2000 年に報告したチェックリストが Yes/No での解答で簡便である事と、特に 6-12 歳の小児期の評価で優位性がある点に特徴がある。28 項目のうち yes が 17 項目以下の場合 FXS のリスクは 0%、17-25 であると 23.5%、26-28 であると報告している。今回このスクリーニング項目に図 1 に示す精巣容量の項目を加え、また追記として DSM に準拠した診断も記入する事とした。小児期発症の本症にとって比較的使いやすいチェックリストといえる(表 1)。

D. 考察

我が国における脆弱 X 症候群の頻度は約 10,000 人に一人(難波)と言われ、諸外国に比較すると低い。この理由として実際に少ないのか、あるいは検査がなされていないために未診断の症例が多いためか、あるいはいずれかが考えられる。本研究班が共同研究支援を得て調査を行っている結果は興味深い。調査をもとに実態が判明し、自然歴が解明できれば今後米国などで行われている治験などへの参加についても前段階の準備ができると考えられる。また脆弱 X 症候群の診断に至るには、この

疾患を疑う事が必要である。小児神経科では染色体検査を提出する割合は、比較的低いと思われる。また本症は日本人例では外国例ほど特徴的な phenotype を示さないように思われる。そこでリスクをスクリーニングできるチェックリストを日本人用に作成し、前方視的にその信頼性を検討することは、見逃しているかもしれない患者を見出し、検査へ誘導するために重要である。Maes の報告した 28 項目のチェックリストをもとに一部修正し、精巣容量など、あるいは DSM-IV による診断スケールの結果を記載するチェックリストを提案した。

精巣容量

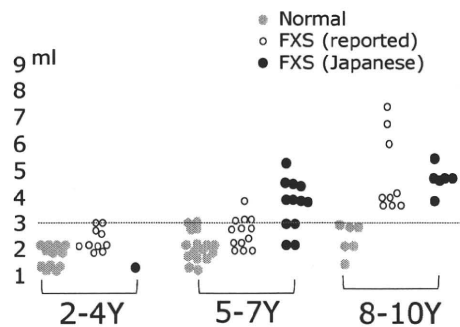


図 1、脆弱 X 症候群の精巣容量

E. 結論

- (1) 共同研究支援を受けた調査研究が実行された
- (2) Maes の報告したチェックリストをもとに、改変したチェックリストを考案した。今後前方視的にその信頼性の検証が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ogawa A, Ogawa E, Yamamoto S, Fukuda T, Sugie H, Kohno Y: Case of glycogen storage disease type VI (phosphorylase deficiency) complicated by focal nodular hyperplasia.. *Pediatr Int.* 2010 Jun;52(3):e150-3.

Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J.: Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digitlength. *Brain Dev.* 2010 May;32(5):356-61

Fukuda T, Sugie H, Sugie Y :Quantitative metabolome profiling of biopsied muscle in the patients with glycogen storage diseases using capillary electrophoresis mass spectroscopy.

Acta Myol XXIX: 183 2010

門田行史, 山形崇倫, 福田冬季子, 森雅人, 杉江秀夫, 桃井真里子: 欠神てんかんに複雑部分発作を合併した1例.

小児科臨床 63;2:265-270, 2010

2. 学会発表

杉江陽子、杉江秀夫ら：自閉症スペクトル障害における出生時の両親年齢および出生順位の検討。第52回日本小児神経学会総会。福岡 2010.5月

森雅人, 松本歩, 福田冬季子, 根本健二, 村井弘通, 武田いづみ, 山形崇倫, 桃井真里子, 杉江秀夫：14番環状染色体症候群の2例 第44回日本てんかん学会 岡山 2010年10月

長嶋雅子, 山形崇倫, 柚木佐与, 森雅人, 杉江秀夫, 桃井真里子, 五味玲, 渡辺英寿：嗅覚刺激で複雑部分発作が誘発された側頭葉腫瘍例 第44回日本てんかん学会 岡山 2010年10月

G. 知的所有権の出願・取得状況

(予定を含む)

なし

脆弱 X 症候群スクリーニングチェックリスト

(Maes et al. *Mental Retard*, 2000 を改訂)

生年月日 _____, 性別 male female

年齢 __歳__か月, ID _____,

Check list

- | | |
|---|--|
| 1. <input type="checkbox"/> Narrow and elongated face | 23. <input type="checkbox"/> Rapid speed of language |
| 2. <input type="checkbox"/> High arched palate | 24. <input type="checkbox"/> Being talkative |
| 3. <input type="checkbox"/> Prominent lower jaw | 25. <input type="checkbox"/> Perseveration |
| 4. <input type="checkbox"/> Large, protruding ears | 26. <input type="checkbox"/> Echolaria |
| 5. <input type="checkbox"/> testicular volume: >3ml
(前思春期の患者の場合) | 27. <input type="checkbox"/> imitation of own language |
| 6. <input type="checkbox"/> Hyperextensible finger joints | 28. <input type="checkbox"/> family history of mental
retardation |
| 7. <input type="checkbox"/> Hyperactivity | |
| 8. <input type="checkbox"/> Sensory oversensitivity | |
| 9. <input type="checkbox"/> Impulsivity | |
| 10. <input type="checkbox"/> Being chaotic | |
| 11. <input type="checkbox"/> Shyness | |
| 12. <input type="checkbox"/> Being too helpful | |
| 13. <input type="checkbox"/> Approach-avoidance conflict | |
| 14. <input type="checkbox"/> Fearfulness | |
| 15. <input type="checkbox"/> Gaiety, cheerfulness | |
| 16. <input type="checkbox"/> Hypersensitivity for changes | |
| 17. <input type="checkbox"/> Hand biting | |
| 18. <input type="checkbox"/> Stereotypic hand movements | |
| 19. <input type="checkbox"/> Flapping hands and arms | |
| 20. <input type="checkbox"/> Avoiding eye contact | |
| 21. <input type="checkbox"/> Turning away the face | |
| 22. <input type="checkbox"/> Tactile defensiveness | |

Addendum

29. Diagnosis of Autism Spectrum Disorder (DSM-IV)
30. Diagnosis of AD/HD (DSM-IV)
31. Abnormality of CNS radiology
32. Drug ()
33. Other

自治医科大学小児科

表 1 脆弱 X 症候群スクリーニングシート (Maes を改変)

精神遅滞バイオリソースでの検討、遺伝ガイドライン

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長

本研究では、日本人脆弱X症候群患者の集積をめざし、国立精神・神経医療研究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、同バイオリソースに新たに65症例の追加登録を行い、FMR1もしくはFMR2遺伝子の解析施設である鳥取大学に送付する準備を行った。

A. 研究目的

脆弱X症候群（以下本症候群）は、精神遅滞や自閉症などの症状をもち、欧米では4,000から6,000人に1人の頻度と報告されている。原因遺伝子FMR1およびFMR2が解明され、欧米では遺伝子診断システムが確立し大規模な保因者スクリーニングが行われている。最近、モデルマウスに対し代謝型グルタミン酸受容体拮抗剤が有効との報告がなされ、治療への期待が高まっており、学会レベルではヒト患者への初期段階の治療も報告された。

我が国においては症例の蓄積が極端に少ないために、本研究ではより効率的な遺伝子診断システムを構築し、日本人症例を50例以上見だし、その特徴を明らかにするとともに遺伝子診断システムそのものを普及させることを目的としている。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターでは、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FMR1及びFMR2の遺伝子検査に供する準備をした。

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究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

平成22年度は、「精神遅滞バイオリソース」に65家系の新たな登録があった。今年度は、DNAの解析担当の主任研究者難波先生に送付する準備を行うにとどまり、来年度早々にまとめて検体を送る予定である。

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、3家系にFMR1遺伝子のトリプレット延長が認められている。その頻度から、小児神経科医が精神遅滞症例と診断した症例でも約1.5%程度の頻度でしか見いだせていない。

欧米との頻度の差があるかないかの結論を得るにはさらに症例を増やす必要がある。「精神遅滞レポジトリー」の登録を大幅に増加させてその結論を得たい。

E. 結論

本年度はDNA検索を行う準備として新たに65家系の登録を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazaki H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J, Japanese Mental Retardation Consortium. Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization. *J Hum Genet* 55:590-599, 2010.

2. 学会発表

(国際学会)

Honda S, Hayashi S, Kobayashi J, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Exploration of the genes related to X-linked mental retardation by BAC-based X-tiling array. The 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, 11.2-6, 2010.

(国内学会)

本田尚三、林深、小林淳也、井本逸勢、中川栄二、後藤雄一、稲澤譲治. BAC-based X-tiling arrayを用いたX連鎖性精神発達遅滞(XLMR)の原因遺伝子探索. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10.29, 2010

神田将和、本田尚三、中川栄二、平田智子、黒澤健司、稲澤譲治、後藤雄一、岡崎康司. 精神発達遅滞(MR)に関与する染色体構造異常の探索. 第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、12.10 2010

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

児童・小児精神専門医師の広汎性発達障害当事者への脆弱X症候群の検査施行の実態と
地域保健現場における同症候群の認識に関する調査研究

研究分担者 佐々木 司 東京大学教育学研究科健康教育学分野 教授
研究協力者 稲井 彩 国立精神・神経医療研究センター精神科
金生 由紀子 東京大学医学系研究科こころの発達医学分野 准教授

研究要旨

脆弱X症候群（Fra-X）では高頻度で自閉症症状を合併すること、また自閉症の数%はFra-Xが原因となっていることが海外の研究から知られている。しかし我が国ではこれらに関する研究・報告はきわめて少ない。本分担研究では小児精神・神経科の外来を担当する医師が広汎性発達障害（PDD）当事者でどの程度Fra-X診断のための検査を行っているか、また地域の小児保健現場で働く保健師がFra-Xについてどの程度の知識を有するかについての調査を行った。医師の調査は日本児童青年精神医学会（以下、児童精神）と日本小児精神神経学会（以下、小児精神）に行い、それぞれ475人、62人から回答を得た。これまでに受け持ちPDD当事者を対象にFra-X診断のための検査をしたことがあると回答した医師は児童精神会員では9.5%、小児精神会員では23.0%であった。また検査の種類でみると、染色体検査を行ったことがある医師はそれぞれ8.8%と22.2%であったが、遺伝子検査を行ったことがある医師は、1%と6%にとどまった。一方、保健師への調査は、全国の保健所に調査表を送付して行った。Fra-Xがどのような疾患であるかを知っていると答えた保健師は、回答者の1割程度にしか過ぎず、またその中でも、Fra-XでPDDの症状がしばしば認められることを知っている者は半分以下であった。我が国の臨床、地域保健の現場でのFra-Xに対する認識が低く、PDD当事者ではFra-Xの診断が見逃されている可能性が高いことが示唆された。海外ではFra-X治療薬の治験が進められている現状を考えると、我が国でも啓発活動を進め、また遺伝子検査を中心とする診断検査を実施しやすい体制・ネットワークの構築が今後の重要な課題であると考えられる。

A. 研究目的

脆弱X症候群（Fra-X）はX染色体上のFMR1遺伝子が世代を経るごとに異常伸展することで起こり、発達障害の中では染色体検査や遺伝子検査による正確な診断が可能な数少ない疾患の1つである。Fra-Xでは数割の高頻度で自閉症症状を合併し、また自閉症等の広汎性発達障害(PDD)の5%程度はFra-Xによることが海外の疫学研究で報告されている。従って、PDDでFra-Xの有無の診断が行われれば、今後の臨床研究に資するとともに、希望する家族には病気に関する必要な情報を提供することが可能だと考えられる。また海外ではFra-X治療薬の治験も進められているが、我が国でも治療に関する研究を進める早急な基盤作りが必要となってきた。しかし実際にわが国では、PDDにどの程度Fra-Xが含まれるかのデータも乏しく、児童精神科の臨床場面で実際にどの程度、Fra-Xに注意が向けられ診断に必要な検査が行われているのかも明らかでない。見逃されている例も実際には少なくないと予想される。小児保健の現場でもどの程度認識されているかも明らかではない。そこで本研究では、我が国の小児精神障害に関わる医師の外来において、PDD当事者にFra-Xの検

査がどの程度実施され、また診断されているのかの実態調査を質問紙によって行った。さらに、地域でのFra-Xの認知度を測るための実態調査を保健師に対する質問紙によって行った。

B. 研究方法

日本児童青年精神医学会および日本小児精神神経学会の2つの学会の医師会員2451人と全国の保健所653施設に所属する保健師に質問紙を送付し、回答を得た。また、質問紙とともにパンフレット（「脆弱X症候群の実態調査研究へのご理解とご協力を」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）日本人脆弱X症候群の実態調査研究班）を同封した。医師に対する質問内容は、PDD当事者の受け持ち数、Fra-Xの診断のための検査を行った当事者数（現在の受け持ち当事者と過去の受け持ち当事者それぞれの数）、行った検査の種類、その検査を行った理由、確定診断がついた当事者数、検査を行っていないがFra-Xを疑う当事者数である。保健師に対する質問内容は、Fra-Xの病名を聞いたことがあるか、どのような病気か知っているか、実際に関わったことがあるかなどである。

（倫理面への配慮）