

本研究の実施に当たっては東京大学ライフサイエンス委員会倫理審査専門委員会の承認を得ている。質問紙へ回答者の名前を記入するかどうかは回答者自身に委ねた。

C. 研究結果

I) 小児精神・神経科外来におけるPDD当事者へのFra-X診断のための検査施行の状況

日本児童青年精神医学会と日本小児精神神経学会に所属する医師会員1831人と620人に質問紙を送付し、それぞれ482人、275人から回答を得た(回収率26.3%、44.4%)。このうち回答内容に矛盾があるなどの理由で解析から除いた回答を省くと各々475人、270人(26.9%、43.5%)であった。なお2つの学会にともに所属する医師がある程度の人数おり、かつ本調査は無記名回答可として実施したので、以下の記述は両学会会員からの回答を分けて、それぞれについて示した。

1. 自身の外来診療で担当している広汎性発達障害当事者数について

「現在外来で担当しているPDD当事者数」の回答の分布を表に示す。いずれの学会でも1人~50人の間で回答した医師が多かった。

<日本児童青年精神医学会>

担当当事者数	回答医師数
0人	51人
1~10人	140人
11~50人	152人
51~100人	54人
101~1000人	74人
1001人~2000人	2人
不明	2人
計 36,839人	計 475人

<日本小児精神神経学会>

担当当事者数	回答医師数
0人	31人
1~10人	101人
11~50人	79人
51~100人	23人
101~500人	29人
501人~1000人	3人
不明	4人
計 15,645人	計 270人

2. FraX診断に関する検査をおこなった当事者の有無とその数について

回答した医師のうちFraX診断のための検査を行ったことがあると回答した割合は、日本児童青年精神医学会員で9.5% (475人中44人)、日本小児精神神経学会員で23.0% (270人中62人)であった。また現

在担当しているPDD当事者、あるいは過去に担当したことのなるPDD当事者の中でFra-Xの検査を行ったことがある当事者数は、各医師からの回答を合計すると、それぞれ前者で244人と278人、後者で127人と299人であった。

3. 検査の種類について

診断のための検査のうち、染色体検査を行った医師の数は日本児童青年精神医学会では475人中42人(8.8%)、小児精神では270人中60人(22.2%)であった。染色体検査を行った当事者数は、日本児童青年精神医学会では計515人、小児精神では計371人(他に「数人」の回答が3例)であった。

遺伝子検査を行った医師の総数は日本児童青年精神医学会では475人中5人(1.0%)、小児精神では270人中17人(6.3%)であった。遺伝子検査を行った当事者数は、日本児童青年精神医学会では計35人、小児精神では計48人(他に「数人」の回答が2例)であった。

なお、それぞれの検査をどのようなときに行ったかについての回答を下の表に示す。

① 染色体検査

<日本児童青年精神医学会>

どのような場合に行ったか	回答医師数
A.精神遅延がある場合	30
B.家族歴がある場合	10
C.自閉症が疑われた場合	19
D.顔貌から疑われた場合	29
E.巨大睾丸が疑われた場合	5
F.その他	0

<日本小児精神神経学会>

どのような場合に行ったか	回答医師数
A.精神遅延がある場合	54
B.家族歴がある場合	15
C.自閉症が疑われた場合	33
D.顔貌から疑われた場合	29
E.巨大睾丸が疑われた場合	9
F.その他	1

(「F.その他」の1例は「心疾患」)

② 遺伝子検査

<日本児童青年精神医学会>

どのような場合に行ったか	回答数
A.精神遅延がある場合	3
B.家族歴がある場合	2
C.自閉症が疑われた場合	1
D.顔貌から疑われた場合	3
E.巨大睾丸が疑われた場合	1
F.その他	1

(「F.その他」の1例は「Rett症候群、P-Vなどが疑われた場合」)

<日本小児精神神経学会>

どのような場合に行ったか	回答数
A.精神遅延がある場合	16
B.家族歴がある場合	5
C.自閉症が疑われた場合	7
D.顔貌から疑われた場合	8
E.巨大睾丸が疑われた場合	3
F.その他	1

(「F.その他」の1例は「Rett症候群」であった。)

4. 検査で診断が確定した人数

日本児童青年精神医学会員、日本小児精神神経学会員の回答は、各々31人、16人であった。

5. 検査は行っていないが、Fra-Xを疑う当事者はいたか

日本児童青年精神医学会では、「はい」と答えた医師が60人で、Fra-Xが疑われる当事者数は計121人であった(他に「数名」の回答が2例)。「いいえ」と答えた医師が366人、「不明、無回答」が49人いた。日本小児精神神経学会では、「はい」と答えた医師は35人で、Fra-Xが疑われる当事者数は計55人であった(他に「数名」の回答が3例)。「いいえ」と答えた医師は194人、「不明、無回答」が41人であった。

II) 保健所保健師のFra-Xの認知度の調査

全国の保健所653施設に質問紙を送付し、309施設(回収率47.3%)から391通の回答を得た。

各質問に対する回答を下記の表に示した。

1. 脆弱X症候群という疾患名をきいたことがあるか

脆弱X症候群という病気の名前を聞いたことがある、と回答した保健師は391人中47人(12.0%)にとどまった。

回答	人数
はい	47(12%)
いいえ	344(88%)
計	391(100%)

2. 脆弱X症候群がどのような疾患か知っているか

Fra-Xがどのような疾患か知っている、と回答した保健師はさらに少なく、391人中34人(9%)であった。

回答	回答数
はい	34(9%)
いいえ	357(91%)
計	391(100%)

3. 脆弱X症候群に次のような特徴があることを知っているか

Fra-Xという疾患を知っていると答えた保健師に、具体的にどのような特徴を知っているかをたずねた、それぞれの特徴について「知っている」と回答した保健師の人数を表に示す。遺伝性の疾患であること、発達の遅れがあること、知的障害があることは「Fra-Xを知っている」と答えた中では多くの保健師が知っていたが、「自閉症の症状を伴いやすいこと」を知っていたのは半数以下、また身体の特徴について知っているものも半数程度、あるいはかなり少数であった。ただし一部には、非常に詳しい回答を行った保健師もみられた。

特徴	回答数
A.遺伝性の疾患である	32
B.発達の遅れがある	24
C.知的障害がある	27
D.自閉症の症状をしばしば伴う	13
E.特徴的な顔つきをしている	15
F.睾丸が通常より大きい	5
G.正常な寿命を全うする	4
H.その他	3

(「H.その他」には「遺伝子診断が可能」「下肢の筋緊張が低くつまづき転倒しやすい」「関節が柔軟、心疾患」との回答がみられた)

3. 脆弱X症候群と診断された子どもに関わった経験があるか

実際にFra-Xと診断された子どもと関わった経験のある保健師は6人であったが、その6名が関わったFra-X当事者の総数は10人に及んだ。なおFra-X当事者に関わったことのある6人の保健師の中でも、自閉症の症状がみられやすいことを知っていたのは2人のみであった。

回答	回答数
はい	6
いいえ	384
不明	1
計	391

(「はい」と答えた6人が実際に関わったFra-X当事者総数は計10人であった)

「はい」と回答した6人に関して、認識を示す。

特徴	回答数
A.遺伝性の疾患である	6
B.発達の遅れがある	6
C.知的障害がある	6
D.自閉症の症状をしばしば伴う	2
E.特徴的な顔つきをしている	4
F.睾丸が通常より大きい	0

G.正常な寿命を全うする	0
H.その他	1

D. 考察

小児の精神医学、精神神経学を専門とする2つの学会の会員医師（1831人と620人）を対象に、PDD当事者に対するFra-X診断の検査をどの程度行っているかを知るため、質問紙調査を行った。各々26%、44%の医師から回答を得た。回答した医師のうち、Fra-Xの診断のための検査をした事がある医師は、それぞれ9.5%と23.0%であった。検査を染色体検査と遺伝子検査とに分けてみると、染色体検査を行った医師は各々8.8%、と22.2%に及んだのに対して、遺伝子検査を行った医師は1%と6%にしか過ぎなかった。このことから、これまでにPDD当事者でFra-X診断のために行われた検査は染色体検査がほとんどで、遺伝子検査を行う医師は極めて少数であることが示唆された。両検査の感受性や情報量を考えると、このことは、わが国のPDDの臨床現場ではFra-X診断のための検査施行はきわめて不十分であり、見逃されている例も多い可能性が考えられる。

また地域の保健所の保健師を対象にFra-Xの認知度を調べた調査では、疾患名を知っている保健師は1割程度であり、この疾患の認知度はきわめて低いことが示された。また、Fra-Xについて「知っている」保健師でも、その遺伝性や発達遅滞を伴うことは知っていても、自閉症の症状をしばしば伴うことを知っている者は少なく、実際にFra-X当事者と関わりをもった保健師でもその割合は1/3にしか過ぎなかった。

今回の調査から我が国では、児童精神、小児精神神経を専門とする医師であっても、PDD当事者を対象にFra-Xの検査を行う者は少数であり、また地域の保健師でFra-Xについての知識を有する者もきわめて少数であることが示されたが、これは今後、発達障害当事者におけるFra-Xの治療・研究の発展を考え

る上で憂慮すべき結果と考えられる。回答を頂いた医師の一部からは、「単にstigmaになるだけなら」、あるいは「特に治療法がないのにわざわざ検査を行っても意味が乏しいので実施していない」とのコメントもあった。もっともな考えではある。しかし海外では、米国を中心にFra-Xの治療薬の治験も進められており、今後有効な治療が利用可能となる可能性、またFMR1遺伝子のfull mutationに至る前にも神経症状や婦人科症状などが出現することが明らかになってきたことを考えると、今後はこの考えを改めていく必要があるのではないかと考えられる。特に海外で有用な治療薬が登場した場合、病気への認識が低く、診断のための検査もあまり行わない現状では、治験も進められず、潜在的当事者のほとんどが治療の恩恵にあずかれない、という状況も起こりえる。

Fra-Xに関する啓発活動を進め、また遺伝子検査を中心とする診断のための検査が行いやすい体制、ネットワーク作りを進めることが重要な課題であると考えられる。

(参考文献)

「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

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・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

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

鳥取県の脆弱 X 症候群についての研究

分担研究者：大野耕策 鳥取大学・医学部・教授

【研究要旨】

鳥取県では過去 40 年間で 4 家系 6 例の脆弱 X 症候群男性と 7 例の女性保因者を補足してきた。現在鳥取県に在住の患者は 4 例、保因者は 5 例であり、鳥取県の全人口 10 万人当たり患者は 0.68 人、保因者は 0.85 人と推計された。臨床情報の得られた男性 5 人、保因者 7 名のうち、古典的自閉症はなく、男性の 80% は重度の知的障害例で、保因者の 71% では軽度～境界レベルの知能であった。また、乳児期に過成長を伴うことが知られているが、乳児期に+2SD 以上の過成長をしめしたのは男性患者の 20% で、80% は-1~-2SD の小柄な発育を示した。手指の過伸展を示した例が 1 例あった。日本人脆弱 X 症候群の早期診断・早期治療にあたり、従来言われている大きな耳、大きな睾丸に加え、大柄または小柄な知的障害で、手指過伸展のある例を疑う必要がある。

研究協力者

戸川雅美・鳥取大学医学部附属病院・助教

が見られることが知られている。

A. 研究目的

脆弱 X 症候群は欧米では男子出生 1000～5000 人に 1 人の頻度で、知的障害の原因として Down 症候群に次ぐ頻度と言われているが、本研究斑での日本人の頻度は男性 1 万人に 1 人の頻度と推計されている。

臨床症状として自閉症状、ADHD 症状、反抗挑戦性障害を伴いやすい中等度知的障害であり、大頭、乳幼児期の過成長、あごの出た長い顔、大きな耳、高い声を特徴とし、思春期に巨大睾丸を示すことが知られている。筋緊張は低下し、関節特に指関節の過伸展が知られ、漏斗胸、扁平足などが見られる。また僧帽弁逸脱やけいれんなど

B. 研究方法

鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科は地域の知的障害、てんかん、脳性麻痺などの小児神経疾患の専門講座であり、開設以来 40 年目を迎える。当科での患者台帳から脆弱 X 症候群を抜き出し、その臨床症状を検討した。

C. 結果

4 家系で男性患者 7 名、女性保因者 7 名が補足され、男性患者 7 名中 6 名の臨床情報が得られた。

このうち男性患者 4 例と女性保因者 5 名が鳥取県内の在住していることを確認した。

鳥取県での有病率を計算すると患者有病率は人口 10 万対 0.68 人、女性保因者の有病率は人口 10 万対 0.85 人で、この値から推計すると日本人の患者数は 1000 人前後、保因者数も 1000 人前後と推計され、本研究班の患者推計 5000 人と推計されている値と比べて少なく、鳥取県での補足率が少ないことが考えられた。実際患者は鳥取県西部に在住する患者のみで、鳥取県中部、東部の患者はいなかった。従って鳥取県西部の人口は鳥取県の 40%であり、少なくとも鳥取県ではこの 2 倍以上の患者がいる可能性が示唆された。

日本人脆弱 X 症候群と特徴を知る目的で、臨床症状について検討した。

知的障害のレベルは男性患者 5 人では、軽度が 1 名、重度が 4 名であったが、FMR1 遺伝子の repeat 数とは関係なく、500/1060 リピートが軽度で、470/530、1000、530/560、430/760 リピートを持つものが重度であった。女性保因者 7 名は正常 2 名、境界レベル 3 名、軽度が 2 名で同じくリピート数と知的レベルには関係はなさそうであった。

自閉症を合併していたのは男性患者 5 人中 2 名であった。

身体発育では、男性患者 5 名中+2SD の過成長は 1 例、正常な発育 1 名、-1SD~-2SD の軽度の成長障害が 3 例であった。また男性患者の 2 例に-1SD ~-2.5SD の小頭を認め、大頭を示す例はなかった。また巨大耳介を示す者は男性患者 5 例中 3 例で、巨大睾丸を小児期に認めた例はなかった。手指関節の過伸展を 5 例中 1 例に認めた。

D. 考察

鳥取県の症例はまだ見逃されている可能性がある。今後症例の診断を行う上で、X連鎖性の軽度～重度の知的障害で、過成長、成長障害、大頭～小頭、大きい耳介、手指関節の過伸展を注意して診察し、FMR1 遺伝子の検査を行うようにする必要がある。

E. 結論

鳥取県では人口 10 万人当たり少なくとも 0.68 の患者と 0.85 人の保因者がいると推計された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimojima K, Isidor B, Caignec CL, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T. New microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features and delayed myelination. *Am J Med Genet Part A* 2011 (in press)
- 2) Ueda M, Sugiura C, Ohno K, Kakita A, Hori A, Ohama E, Vinters HV, Miyata H. Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor 2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neuropathology* 2011 (in press)

3)

G. 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）
分担研究報告書

FXTAS とパーキンソン病に関する研究

研究分担者：

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

研究協力者：

瀧川 洋史 鳥取大学医学部附属病院神経内科 助教

研究要旨

脆弱 X 症候群は知的障害をきたす神経疾患であり、発症者では、原因遺伝子である FMR1 の CGG 繰り返し配列が 200 以上に伸張することが明らかとなっている。FXTAS (Fragile X associated Tremor/Ataxia Syndrome) は CGG 繰り返し配列が 55~200 の保因者をもつ男性において発症し、進行性の小脳失調・振戦を呈し、パーキンソン病 (PD) との関連が注目されている。本研究においては、FXTAS と PD について検討することを目的に、PD 症例のゲノム収集を行った。

A. 研究目的

脆弱 X 症候群は、精神遅滞や自閉症などの知的障害の原因となり、原因遺伝子として FMR1、および、FMR2 が明らかとなっている。脆弱性 X 症候群は、FMR1 遺伝子の CGG 繰り返し配列が 200 以上 (full mutation) において発症し、繰り返し配列が 55~200 (premutation) を持つ保因者から生まれる。FXTAS (Fragile X associated Tremor/Ataxia Syndrome) は、full mutation の脆弱 X 症候群の類縁疾患で、FMR1 遺伝子の CGG リピートが 55-200 回程度の男性で発症する。成人期発症、進行性の小脳失調、企図振戦を 2 つの大臨床所見として、実行機能障害、認知障害、末梢神経障害、下肢近位筋の筋力低下、自律神経障害などを認める場合がある。そのため、パーキンソン病 (PD) と診断されている集団の中にまぎれている可能性があり、PD の病態を解明するうえで、その関連が注目されている。

本研究では、PD 症例の遺伝子解析を行い、FXTAS との関連性を検討し、ひいては、PD の病

態解明に寄与することを目的としており、正確な臨床情報の整った PD 症例のゲノムを収集する。

B. 研究方法

1) PD ゲノム収集

鳥取大学医学部附属病院神経内科にて、外来、ならびに、入院診療を受けた PD 症例を対象とし、書面による同意が得られた症例から臨床情報と共にゲノムを収集した。

(倫理面での配慮)

「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」を遵守して研究を実施した。本研究について鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得、本研究への参加者には、文書により研究内容や倫理的配慮について詳細に説明した後、書面にて同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) PD ゲノム収集

2010年4月から2011年3月までに、37例のPD症例のゲノムを収集した。

D. 考察

1) 達成度について

鳥取大学医学部附属病院神経内科にて、外来、ならびに、入院診療を受けたPD症例を対象として、ゲノム収集を行った。

この1年間の研究期間としての研究目標は、ほぼ達成できたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PDとFXTASの遺伝子解析が進めば、PDの病態解明、治療薬の開発など国際的にも意義ある研究が可能となり、本研究を継続することにより、国際的研究に発展するものと考えている。

3) 今後の課題について

さらに多数例のゲノム収集を進める必要があり、多施設共同研究による研究の発展が望まれる。

4) 研究内容の効率性について

短期間の研究であったが一定の成果が得られ、ゲノム収集も開始でき、効率的に研究を進めることができた。

E. 結論

PDとFXTASとの遺伝子解析を行うためにゲノム収集を行った。今後、本研究をさらに推進することにより、多数例でのゲノム解析が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ito S, et al. Endogenous catecholamine enhances the dysfunction of unfolded protein response and α -synuclein oligomerization in PC12 cells overexpressing human α -synuclein. *Neuroscience Research* 66:

124-130, 2010.

Nomura T, et al. Relationship between 123I-MIBG scintigrams and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease.

Parkinsonism and Related Disorders 3: 1-3, 2010.

和田健二, ほか. パーキンソン病精神病・総論. パーキンソン病—臨床の諸問題 2—: 113-124, 2010.

野村哲志, ほか. パーキンソン病診療 Q&A パーキンソン病とギャンブル. *Frontiers in Parkinson Disease* 3: 60-64, 2010.

野村哲志, ほか. 二次性レストレッグス症候群について. *睡眠医療* 4: 51-56, 2010.

野村哲志, ほか. 多系統萎縮症における睡眠障害—レム睡眠行動障害を含めて—. *神経治療学* 27: 25-31, 2010.

2. 学会発表

Uemura Y, et al. Usefulness of actigraphy in screening for mild Parkinsonian signs. ICCN2010

Nomura T, et al. Usefulness of the REM sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire for patients with Parkinson's disease. 7th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease & Related Disorders

Uemura Y, et al. Depression and cognitive impairment in a patient with mild parkinsonian signs among community-dwelling

elderly population sample in Japan.
7th International Confress on Mental
Dysfuncrions & Other Non-Motor Features in
Parkinson's Disease & Relared Disorders

植村佑介, 他. 地域におけるパーキンソン病お
よび軽度パーキンソン徴候の疫学的検討
第 51 回日本神経学会総会

和田健二, 他. レヴィ小体病における血清中の
心臓由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) の検討
第 51 回日本神経学会総会

瀧川洋史, 他. 鳥取県米子市における進行性核
上性麻痺 (PSP) の疫学的検討
第 51 回日本神経学会総会

古和久典, 他. Parkinson 病における骨粗鬆症
関連マーカーの検討.
第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレ
ス

瀧川洋史, 他. パーキンソン病における Body
mass index (BMI) 減少に関する検討
第 25 回日本静脈経腸栄養学会

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

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

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

研究分担者 石塚文平（聖マリアンナ医科大学産婦人科教授）

研究要旨：

早発卵巣不全(POF)は40歳以下での hypergonadotropic – hypogonadism に起因すると定義され、診断は基本として更年期の FSH レベルの上昇(40IU/L)を少なくとも2回観測することで行う。現在までの研究で FMR1 遺伝子 5'UTR 領域にある CGG リピートの伸長が深刻な早発性卵巣老化及び POF に広く関わっている可能性が示唆されている。近年の研究で、CGG リピートの異常な伸長を伴わなくとも、正常なリピート数からのずれが早発性卵巣老化に向かうリスクを上昇させる可能性が示された。しかしながら、日本人の POF 患者におけるこれらのデータは未だ示されていない。本研究では、日本人 POF 患者における CGG リピート数を調べ健常女性との比較検討を行った。その結果、本研究において40以上の伸長した CGG リピートを有する割合が、健常女性に比べ POF 患者で有意に増加している事が示された。このことから、日本人 POF 患者においても、CGG リピートの増加が POF の病因に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

日本人 POF 患者及び健常女性の FMR1 CGG リピート数を測定し、その分布を比較検討する。

B. 研究方法

POF 患者の血液サンプルより、ゲノム DNA を抽出。健常女性のゲノム DNA サンプルは医薬基盤研究所生物資源バンクより得たものを使用した。ゲノム DNA サンプルから特異的プライマーを用いて CGG リピート領域の増幅を行い、ダイレクトシーケンスにて CGG リピートの数をカウントした。本研究で用いた血液サンプルは、十分なインフォームド・コンセントを得た上で回収した。本研究は全て聖マリアンナ医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

40 以上の伸長した CGG リピートを有する割合が、健常女性の 1.0% に比べ POI 患者で 4.3% と有意に増加している事が示された ($p < 0.05$)。一方、40 未満の CGG リピート分布は、POF 患者と健常女性の間で顕著な差は見られなかった。

D. 考察

POF 患者において、40 以上に伸長した CGG リピートを有する割合が健常女性に比べ有意に増加していた。CGG リピート数 36 以上の症例では無月経発症年齢とリピート数が有意に ($p < 0.05$) 負の相

関を示した。このことから 40 以上に伸長した CGG リピートが POF の病因に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

伸長した CGG リピートが POF の病因に関与している可能性が示唆された。今後更なる詳細な検討を加えることで、ヒトゲノム解析による FMR1CGG リピート測定が POF 発症リスクの早期診断として使用できる可能性がある。

F. 研究発表

〔論文発表〕

CGG repeat numbers on the FMR1 gene in Japanese patients with premature ovarian insufficiency (POI). Fertil Steril 投稿中

〔学会発表〕

FertiLink2010(3件)

第55回日本生殖医学会(5件)

第83回日本内分泌学会(1件)

第119回日産婦学会関東連合地方部会(1件)

第25回日本更年期医学会(1件)

第55回日本産科婦人科学会(2件)

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

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

SCA10 AUUCU RNA foci の解析

分担研究者 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
研究協力者 黒崎辰昭 名古屋大学神経遺伝情報学、University of Rochester
大野欽司 名古屋大学神経遺伝情報学
阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

研究要旨

遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子変異としてはマイクロサテライトリピートの異常伸長に起因する病型が多いことが判明している。イントロンに存在する ATTCT の 5 塩基リピートの異常伸長により発症する脊髄小脳失調症 10 型 (SCA10) においては、伸長 AUUCU リピート転写産物が RNA レベルで分子病態に関与しているものと考え、検討を行った。SCA10 患者由来リンパ芽球を用いて伸長 AUUCU リピートの核内凝集体 (AUUCU foci) を確認し、さらに AUUCU foci の核内局在について解析を加え、傍核小体/エクソソームとの共局在を認めた。また、伸長 AUUCU リピート結合タンパクの検索を行い、4 種の核タンパクを同定した。これらのタンパクはいずれも AUUCU foci との共局在を認め、その中の 1 つである PTBP1 においては、その転写調節因子としての機能に障害が生じていることを示す結果を得て、SCA10 における神経細胞変性との関連が示唆された。

A. 研究目的

SCA10 の原因遺伝子変異は chr. 22q13.3 上の *ATXN10* イントロン 9 に存在する ATTCT 5 塩基リピートの不安定異常伸長である (280 ~4500 リピート)。この非翻訳領域リピート伸長が、何故どのように優性遺伝様式で病気を発症させるのかは十分に解明されていない。近年、同じく非翻訳領域に CTG リピート異常伸長をもつ筋強直性ジストロフィー (DM) の RNA 病態が明らかになってきた。すなわち、伸長 CTG リピートが RNA に転写され、CUG リピート転写産物とその凝集体 (foci) と核内蛋白との複合体を形成することがトリガーとなり、核内 RNA 蛋白制御不全をもたらすというものである。我々は、SCA10 においても伸長 ATTCT リピートが RNA レベルで転

写され、AUUCU foci を形成することを既に示している。そこで、本研究では AUUCU foci の核内局在を明らかにすると共に AUUCU リピート結合タンパクを同定し、その機能不全を解析することで SCA10 RNA 病態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1) AUUCU foci 核内局在の解析

SCA10 リンパ芽球を用いて RNA-FISH で核内 AUUCU foci 検出後、その核内局在を明らかにするために免疫蛍光法 (IF) を組み合わせ、核膜 (抗 Lamin B1 抗体)、核小体 (抗 nucleolin 抗体)、PML 小体 (抗 PML 抗体)、Cajal 小体 (抗 Coilin 抗体)、スペckル

(抗 SC35 抗体)、傍核小体 (抗 CUGBP1 抗体) 等との共局在を FISH-IF により共焦点レーザー顕微鏡で観察した。一般的にイントロン RNA 分解は、スプライシング後、核内エクソソームで行なわれるとされるが、スプライソソーム・エクソソーム等の機能的分子複合体との共局在も検討した。更に RNA foci に含まれる pre-mRNA 代謝とその成分を明らかにする目的で、SCA10 リピートと同じイントロンにある他の部位と両側エクソンにプローブ設定し、AUUCU foci との共局在も検討した。疾患コントロールとして DM1、DM2 を用いた。

2) AUUCU リピート結合タンパク同定

ヒトリンパ芽球と神経芽腫細胞から核抽出物を精製し、AUUCU-pull down 法で質量分析により同定した。更にウエスタン法 (WB) で確認した。

3) SCA10 細胞における AUUCU リピート結合因子の発現解析

SCA10 リンパ芽球を用いて、2) で同定された AUUCU リピート結合タンパクと AUUCU foci との共局在を FISH-IF で検討した。更にそれらの発現量・スプライシングパターンを WB と RT-PCR でそれぞれ対照と比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は 3 省指針を遵守し、文書による同意を得て行われている。

C. 研究結果

- 1) AUUCU foci は傍核小体/エクソソームに局在していた。疾患コントロールの DM1、DM2 における CUG foci、CCUG foci とはその局在が異なった。
- 2) AUUCU リピート結合タンパクとして MATRN3、PSF、p54nrb、PTBP1 の 4 種を確認

した。

3) FISH-IF の結果、SCA10 リンパ芽球において上記の 4 因子は、AUUCU foci と共局在していた。SCA10 リンパ芽球の核抽出物を用いた WB 法では、対照と比較して発現レベルに差を認めなかった。しかしながら、PTBP1 と相互に発現調節をしているタンパクの発現が著明に上昇していた。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

松浦 徹 「RNA-mediated disease mechanism of spinocerebellar ataxia type 10」第 51 回日本神経学会総会シンポジウム“神経疾患と RNA”，2010. 5. 22, 東京.

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

“筋強直性ジストロフィー治療薬” (PCT/JP2010/06254 (WO) 出願人: 国立大学法人名古屋大学 発明者: 大野欽司、松浦徹 2010. 7. 16.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
杉江秀夫	糖代謝異常：Meet the expert、	遠藤文夫編 (日本先天代謝異常学会)	症例から学ぶ 先天代謝異常症	診断と治療社	東京	2010	2-4
和田健二, ほか	パーキンソン病精神病・総論	山本光利	パーキンソン病—臨床の諸問題 2—	中外医学社	東京	2010	113-124
野村哲志, ほか	パーキンソン病診療 Q&A パーキンソン病とギャンブル	水野美邦	Frontiers in Parkinson Disease 3	中外医学社	東京	2010	60-64

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii K, Hosaka A, Adachi K, Nanba E, Tamaoka A.	A Japanese case of Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS).	Intern Med	49 (12)	1205-8	2010
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

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
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..	PediatrInt	52(3)	e150-3	2010
Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J	Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length.	Brain Dev	32(5)	356-61	2010
Fukuda T, Sugie Y, Sugie H	Quantitative metabolome profiling of biopsied muscle in the patients with glycogen storage diseases using capillary electrophoresis mass spectroscopy.	ActaMyol	XXIX	183	2010

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.	Journal of Human Genetics	55	590-599	2010
Shimajima K, Isidor B, Caignec CL, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T.	New microdeletion syndrome of 5q31.3 chromosome characterized by severe developmental delays, distinctive facial features and delayed myelination.	Am J Med Genet Part A			2011 (in press)
Ueda M, Sugiura C, Ohno K, Kakita A, Hori A, Ohama E, Vinters HV, Miyata H.	Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor 2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development.	Neuropathology			2011 (in press)
Ito S, et al	Endogenous catecholamine enhances the dysfunction of unfolded protein response and α -synuclein oligomerization in PC12 cells overexpressing human α -synuclein	Neuroscience Research	66	124-130	2010
Nomura T, et al	Relationship between 123I-MIBG scintigrams and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease	Parkinsonism and Related Disorders	3	1-3	2010

野村哲志, ほか	二次性レストレッグス 症候群について	睡眠医療	4	51-56	2010
野村哲志, ほか	多系統萎縮症における 睡眠障害—レム睡眠行 動障害を含めて	神経治療学	27	25-31	2010

A Japanese Case of Fragile-X-Associated Tremor/ataxia Syndrome (FXTAS)

Kazuhiro Ishii¹, Ai Hosaka¹, Kaori Adachi², Eiji Nanba² and Akira Tamaoka¹

Abstract

A 71-year-old man developed postural tremor and was treated as an essential tremor patient. Nine years after the tremor onset, he developed symptoms resembling Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS), including exacerbated (increased coarseness and amplitude) tremor in the right arm, ataxic gait, and brain MRI showed lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles (MCP). Evidence of premutation in the form of 83 CGG repeats of the Fragile-X-mental retardation 1 (FMR1) gene confirmed the diagnosis of FXTAS. FXTAS causes various neurological symptoms including in some cases tremor resembling essential tremor in the early stages. FMR1 gene premutation should be checked when the patient develops intention tremor, cerebral dysfunction and/or a brain MRI shows MCP lesions.

Key words: fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS), tremor, ataxia, fragile X mental retardation 1 (FMR1), premutation, middle cerebellar peduncles (MCP)

(Inter Med 49: 1205-1208, 2010)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3258)

Introduction

Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) is a newly recognized disorder, and like Fragile X syndrome and premature ovarian failure (POF), it is an FMR1-associated disorder which causes various neurological symptoms such as intention tremor, ataxia, cognitive impairment, parkinsonism, peripheral neuropathy and autonomic dysfunction in adults with premutation (55-200 CGG repeats) of the Fragile-X-mental retardation 1 gene (FMR1) (1). It mostly affects middle-aged and elderly men of 50-70 years old; however, it also affects women (2, 3) and it is difficult to differentiate from neurological disorders such as Parkinson's disease, essential tremor or multiple systemic atrophy (MSA) in some cases (4, 5). We have encountered a patient who had been receiving follow-up treatment as an essential tremor patient for nine years, but then developed the characteristic tremor. With the subsequent brain MRI indicating symptoms resembling FXTAS, we checked the FMR1 gene and found a CGG repeat increase, leading us to diagnose FXTAS. This is the first FXTAS diagnosis of a living pa-

tient in Japan; here we discuss this important case.

Case Report

A 71-year-old Japanese man was admitted to our hospital in February 2009, the major complaint being postural and action tremor. The postural tremor had started 8 years prior to the hospitalization, at the age of 63. The patient had been diagnosed with essential tremor at a clinic, which had improved with the administration of arotinolol hydrochloride. However, the tremor slowly progressed, and postural tremor started to develop in the left arm 3 years previously, at the age 68. Last year, at the age 70, the postural tremor in the right arm became more severe, with increased coarseness and amplitude, and brain MRI was taken to check for cerebrovascular disease in the cerebellum and the brainstem region. Since the T2-weighted and diffusion-weighted MRI showed high intensity lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles (MCP), he was admitted to our hospital for further examination.

He had been diagnosed with high blood pressure at the age 65, and had been taking Ca-blockers ever since. Also,

¹Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, Majors of Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences University of Tsukuba, Tsukuba and ²Research Center for Bioscience and Technology, Tottori University, Yonago

Received for publication December 14, 2009; Accepted for publication February 22, 2010

Correspondence to Dr. Kazuhiro Ishii, kazishii@md.tsukuba.ac.jp

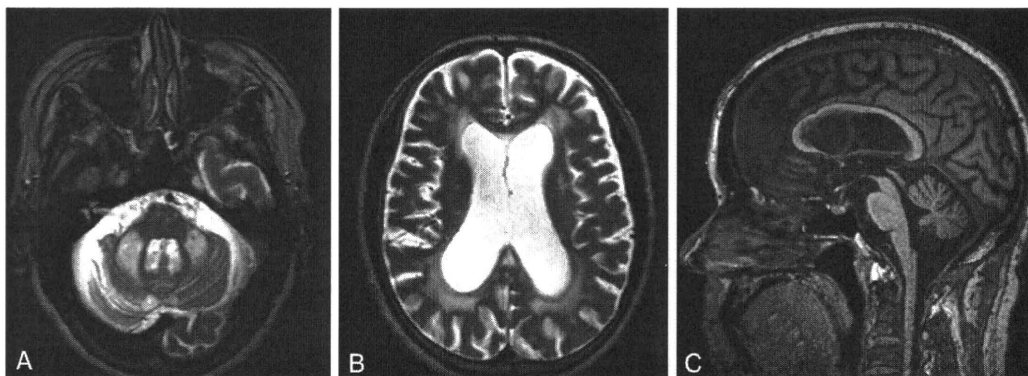


Figure 1. The axial section of the T2-weighted brain MRI showed: A) high intensity signal lesions in the bilateral MCP and atrophy of the bilateral cerebellar hemisphere; B) T2 high-intensity signal lesions in the white matter around the periventricular area and diffused atrophy of the cortical hemispheres; and C) although the sagittal section of the T1-weighted image showed atrophy of the vermis, it was not clear whether the brain stem was atrophied.

his brother had Parkinson's disease and a grandchild was suspected of mental retardation (MR).

There were no abnormalities in the general physical findings. Neurologically, he had a clear sensorium and mild dementia, with an HDS-R score of 18 points and an MMSE of 22 points. We observed action and slow (approximately 3 Hz) postural tremor in the right side of the body, at times resembling "signe de bretteur" and "hyperkinésie volitionnelle". We also observed truncal dominant ataxia, ataxic gait, and ataxic speech. Muscle tonus and tendon reflexes in the extremities were normal with no pathological reflexes. There was no muscle weakness, sensory disturbance or autonomic dysfunction.

Blood cell counts, liver function, kidney function and thyroid function were within the normal range. We found neither an increase in very long chain fatty acids, nor abnormalities in the cerebrospinal fluid. Nerve conduction study values were within the normal range.

The T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) brain MRI indicated high intensity lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles (MCP) as well as multiple sporadic high intensity lesions in the cerebral white matter. In addition, atrophy was identified in the cerebral cortex, vermis and cerebellar hemisphere (Fig. 1). Cerebral blood flow SPECT showed no reduction of blood flow to the bilateral cerebellar hemispheres. PCR and hybridization showed expansion of the premutated FMR1 gene, and the number of repeats was determined with a genetic analyzer (6). The number of CGG repeats was 83 (normal and intermediate <55 repeats), showing abnormal expansion (Fig. 2), and thus the patient was diagnosed with FXTAS.

Upon the patient's visit to the hospital, he was informed of the results and family history was checked again. He was found to have a grandchild with Fragile X syndrome and a grandson with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (Fig. 3).

Clonazepam (1 mg/day) was administered to treat the tremor, which by this time was disturbing daily activities;

however, due to severe shakiness and difficulty walking, the medication was switched to primidone 500 mg/day (7) and arotinolol hydrochloride 20 mg/day, which reduced the tremor without disturbing daily activities. Since the continuous pharmacological treatment improved the tremor, the patient was treated as an outpatient.

Discussion

We referred to the diagnostic criteria proposed by Jacquemont et al in diagnosing the patient with definite FXTAS. Intention tremor and gait ataxia fulfilled the two major clinical criteria, while MCP lesions on the brain MRI fulfilled the one major radiological criterion, as well as the abnormal expansion of CGG repeats of the FMR1 gene meeting the molecular criteria (8). The presence of the minor signs of memory disorder, cerebral white matter lesions and diffused brain atrophy also confirmed our diagnosis.

Since FXTAS has various clinical phenotypes, it has been often diagnosed as essential tremor, Parkinson's disease or multiple system atrophy. There are a few reports of cases where FXTAS has been diagnosed as essential tremor in the early stages, as in the current case (4, 9). In these cases, a brain MRI showing T2WI high intensity lesions in the bilateral MCP provided useful diagnostic evidence in differentiating from essential tremor. In addition, Peters et al reported that FXTAS might have different phenotypes within a family, citing a case where the elder brother had tremor resembling essential tremor while the younger brother had typical FXTAS symptoms like postural tremor, cerebellar disorder and bipolar disorder (10). Since the family history in our case indicated that the elder brother had Parkinson's disease, this may also be an example of a variable phenotype of FXTAS within a family. Though the existence of MR in the grandsons is important as in the cases of ataxic symptoms and neurological signs of elderly patients, physicians should note that in some cases, the family purposely tries to hide the family history of the existence of MR.

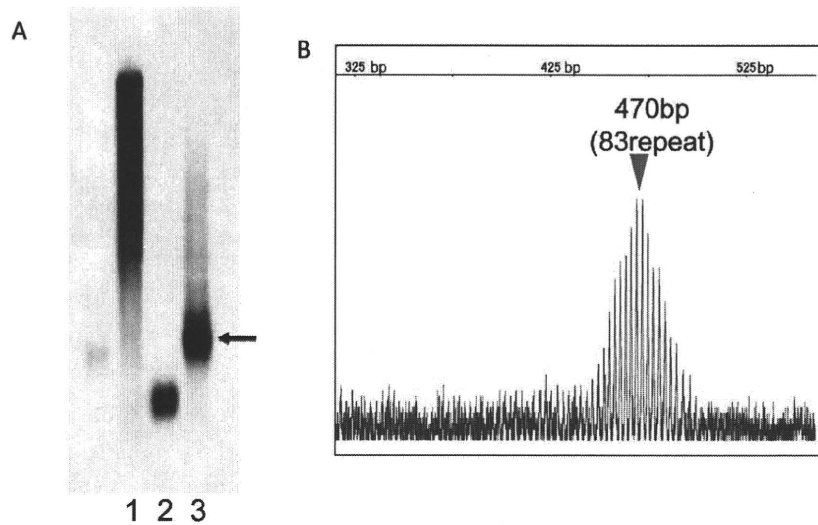


Figure 2. Genetic diagnosis of FXTAS. A) Genomic DNA of the present patient was purified from peripheral blood samples. A polymerase chain reaction was performed using the genomic DNA sample and the sample was electrophoresed on 2% agarose gels and transferred to a nylon membrane. The membrane was hybridized with the biotin-labeled CGG oligomer. The membrane was exposed to X-ray film. Lane 1: fragile X syndrome, Lane 2: normal, Lane 3: FXTAS (present case). B) PCR products from the present case were detected around 470 base pairs, which is equivalent to 83 CGG using an ABI3130xl Genetic Analyzer.

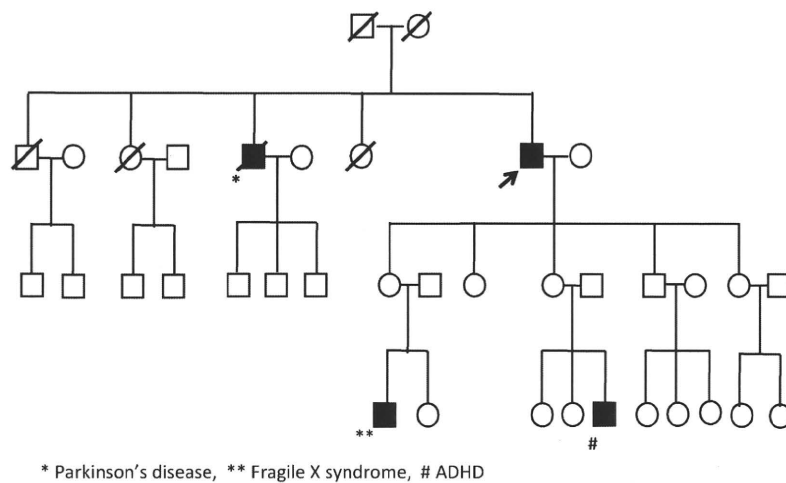


Figure 3. Pedigree of the present case.

There is a report on the occurrence of FMR1 premutation in patients with cerebellar ataxia, but not genetic cerebellar ataxia such as SCAs, Friedreich ataxia, or DRPLA. According to the report, the frequency of FMR1 premutation was 17/1,320 (1.3%) for men and 1/414 (0.24%) for women. In addition, FMR1 premutations are unlikely to be common in the essential tremor population (0/152). FMR1 premutation occurrence in patients with essential tremor, parkinsonism, or tremors such as MSA was 5/1,351 (0.37%) (11).

The characteristic MRI symptoms were reported by Brunberg et al in their evaluation of the brain MRIs of 17 FXTAS cases with abnormal expansion of CGG repeats. They found T2WI high intensity signals in the bilateral MCP and cerebellar white matter (14/17, 15/17 respectively) and atrophy in pons, midbrain, cerebellar cortex, cerebrum

and corpus callosum (12).

This T2 high intensity lesion of the MCP is believed to be spongiosis of the deep cerebellar white matter and Bergmann gliosis. In addition, eosinophilic ubiquitin-positive intranuclear inclusion bodies were found in a large number of neurons and astrocytes in the cerebellum, corpus callosum and hippocampal gyrus, providing important information about histological changes involved in the pathogenesis of this syndrome (13, 14).

Fragile X syndrome occurs when the number of CGG repeats at 5'UTR of the FMR1 gene exceed 200 (full mutation), which triggers methylation in the promoter region (15) and the subsequent silencing of the FMR1 gene, resulting in failure to produce the translational product FMR protein (16). Since FMR protein affects synaptic plasticity

through RNA transport and translation in the dendrite region (17), a deficit causes MR (18). On the other hand, when CGG repeats are between 55 and 200, this is generally called a premutation (PM), leading to CGG expansion in the next generation causing Fragile X syndrome especially via maternal CGG expansion. FXTAS mostly affects adult men possessing PM after middle age, indicating that PM causes an increase in FMR1 mRNA production, which with aging is toxic to neural and glial cells, and reaches "gain of function" (19, 20).

This is the first case in Japan where FXTAS was diagnosed in a living patient. In Europe and North America, there have been many reports about FXTAS following the report of Hagerman et al in 2001 (1); however, there have been no reports in Asia, or at least in Japan, to date. There are reports of prevalence levels of FXS -- FMR1 full mutations -- within the population of men with MR being from 0.8 (6) to 2.4% (21), which is lower than for the Caucasian man population with MR, with prevalence levels of 2.6-

8.7% (22, 23). This suggests a lower prevalence of premutation alleles--one step prior to full mutation--, and thus a lower FXTAS prevalence rate. However, since there is a great difference in the number of reports about FXTAS published in western countries and Japan, it is highly possible that FXTAS may develop but may not be correctly diagnosed in Japan. We need to increase awareness of the existence of FXTAS, and stress the importance of checking for FMR1 premutation in patients above the age of 50 who present with tremor and cerebellar disorder when a T2-weighted MRI shows bilateral MCP lesions.

Acknowledgement

We would like to thank Dr. Tadao Arinami of the Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, for his comments and guidance on FMR1 gene analysis. The research was supported by Health and Labour Sciences-Research Grants, Research on intractable diseases (No 21210201).

References

- Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* **57**: 127-130, 2001.
- Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet* **74**: 1051-1056, 2004.
- Berry-Kravis E, Potanos K, Weinberg D, Zhou L, Goetz CG. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in sisters related to X-inactivation. *Ann Neurol* **57**: 144-147, 2005.
- Leehey MA, Munhoz RP, Lang AE, et al. The fragile X premutation presenting as essential tremor. *Arch Neurol* **60**: 117-121, 2003.
- Garland EM, Vnencak-Jones CL, Biaggioni I, Davis TL, Montine TJ, Robertson D. Fragile X gene premutation in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* **227**: 115-118, 2004.
- Nanba E, Kohno Y, Matsuda A, et al. Non-radioactive DNA diagnosis for the fragile X syndrome in mentally retarded Japanese males. *Brain Dev* **17**: 317-321, 1995.
- Hagerman RJ, Hall DA, Coffey S, et al. Treatment of fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS) and related neurological problems. *Clin Interv Aging* **3**: 251-262, 2008.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* **72**: 869-878, 2003.
- Hall DA, Berry-Kravis E, Jacquemont S, et al. Initial diagnoses given to persons with the fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology* **65**: 299-301, 2005.
- Peters N, Kamm C, Asmus F, et al. Intrafamilial variability in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord* **21**: 98-102, 2006.
- Adams SA, Steenblock KJ, Thibodeau SN, Lindor NM. Premutations in the FMR1 gene are uncommon in men undergoing genetic testing for spinocerebellar ataxia. *J Neurogenet* **22**: 77-92, 2008.
- Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ, et al. Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *AM J Neuroradiol* **23**: 1757-1766, 2002.
- Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, et al. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain* **125**: 1760-1771, 2002.
- Tassone F, Hagerman RJ, Garcia-Arocena D, Khandjian EW, Greco CM, Hagerman PJ. Intranuclear inclusions in neural cells with premutation alleles in fragile X associated tremor/ataxia syndrome. *J Med Genet* **41**: e43, 2004.
- Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* **252**: 1097-1102, 1991.
- Chiurazzi P, Pomponi MG, Pietrobono R, Bakker CE, Neri G, Oostra BA. Synergistic effect of histone hyperacetylation and DNA demethylation in the reactivation of the FMR1 gene. *Hum Mol Genet* **8**: 2317-2323, 1999.
- Darnell JC, Jensen KB, Jin P, Brown V, Warren ST, Darnell RB. Fragile X mental retardation protein targets G quartet mRNAs important for neuronal function. *Cell* **107**: 489-499, 2001.
- Kiebler MA, DesGroseillers L. Molecular insights into mRNA transport and local translation in the mammalian nervous system. *Neuron* **25**: 19-28, 2000.
- Brouwer JR, Willemsen R, Oostra BA. The FMR1 gene and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **150B**: 782-798, 2009.
- Willemsen R, Mientjes E, Oostra BA. FXTAS: a progressive neurologic syndrome associated with Fragile X premutation. *Curr Neurol Neurosci Rep* **5**: 405-410, 2005.
- Hofstee Y, Arinami T, Hamaguchi H. Comparison between the cytogenetic test for fragile X and the molecular analysis of the FMR-1 gene in Japanese mentally retarded individuals. *Am J Med Genet* **51**: 466-470, 1994.
- Zhong N, Ju W, Xu W, et al. Frequency of the fragile X syndrome in Chinese mentally retarded populations is similar to that in Caucasians. *Am J Med Genet* **84**: 191-194, 1999.
- Otsuka S, Sakamoto Y, Siomi H, et al. Fragile X carrier screening and FMR1 allele distribution in the Japanese population. *Brain Dev* **32**: 110-114, 2010.

A

糖代謝異常症 1 (肝型糖原病)

Meet the Expert

1 病態と概念(図 1)

糖原病はグリコーゲンの分解, 合成にかかわる酵素群の遺伝的異常により起こる疾患である。グリコーゲン代謝はグリコーゲンから glucose-1-phosphate に至るステップを glycogenolysis (proximal glycogen degradation), glucose-6-phosphate (G-6-P) 以降を glycolysis (distal glycogen degradation) と分けている。一般に前者における酵素欠損ではグリコーゲンの蓄積が著明であり, 後者ではグリコーゲンの蓄積が軽微である。

糖原病 0 型はグリコーゲン合成の障害であ

り, 肝臓にはグリコーゲンの蓄積はなく, 本章で報告されている他の 3 例とは病態が異なっている。肝型糖原病における問題は解糖過程の障害に直接起因する低血糖, グリコーゲンの臓器蓄積のみではなく, 二次的に引き起こされる代謝の変化によっても症状の多様性がもたらされる。低血糖の程度にもよるが, 低血糖による insulin/glucagon の低下により遊離脂肪酸が増加する。また, I 型では産生された G-6-P がグルコースへ変換されないため蓄積し, 解糖が進むため, 乳酸が増加する。同時に, マロニル CoA も増加することで β 酸化が障害され, ケ

トン体の産生は低下する。高乳酸が持続する場合は腎からの尿酸排泄障害が起こり, 高尿酸血症も呈する。I 型と III 型では絶食で前者は高乳酸血症であるのに反し, 後者ではケトーシスを起こすのが異なる点である。

糖原病は肝型を中心としておおむね発見された順にギリシャ数字が病型に割り当てられ, VII 型までは問題なく使用されている。しかし, phosphorylase b kinase 欠損症は酵素学的, 分子遺伝学的に細分化が進み, 従来 VIa 型, VIII 型あるいは IX 型と命名され混乱しているが, 臓器発現と遺伝形式によって分類することが主流となってきている。本章では一応 VIII 型としておく。

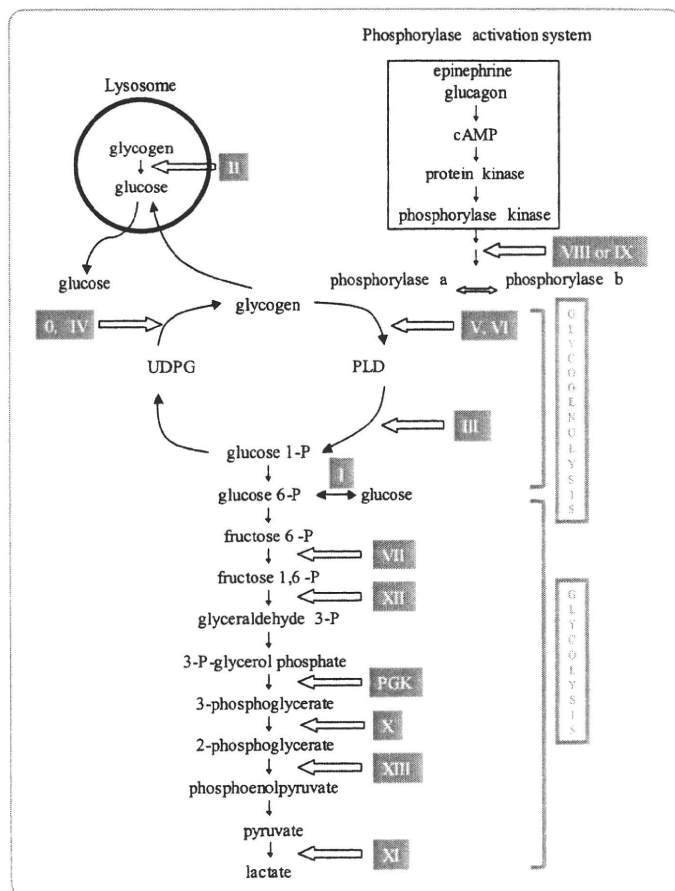


図 1 グリコーゲン代謝
文献 1 より改変。

2 糖原病の臨床

肝型糖原病は表 1 のように現在 7 種類が報告されているが, 糖原病は臨床病型として hepatic (肝型), muscular (筋型), generalized