

201024221A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

エマヌエル症候群の疾患頻度と
その自然歴の実態調査

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 倉橋 浩樹

平成23（2011）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査 ----- 1
研究代表者・倉橋浩樹（藤田保健衛生大学・総合医科学研究所
・分子遺伝学研究部門・教授）

II. 分担研究報告

1. エマヌエル症候群の自然歴の実態調査（免疫学的検討）
----- 29
研究分担者・柳原格（大阪府立母子保健総合医療センター
・研究所・免疫部門・部長）
2. エマヌエル症候群の自然歴の実態調査
（コミュニケーション障害学的検討） ----- 33
研究分担者・菅井裕行（国立大学法人宮城教育大学
・特別支援教育講座・教授）
3. エマヌエル症候群の自然歴の実態調査
（コミュニケーション障害学的検討） ----- 43
研究分担者・大橋博文（埼玉県立小児医療センター
・遺伝科・科長）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 50

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 55

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査

研究代表者 倉橋 浩樹

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・分子遺伝学研究部門・教授

研究要旨

t(11;22)転座はヒトで最も頻度の高い染色体転座である。t(11;22)均衡転座保因者は、無精子症や習慣流産などを生じるが、夫婦の一方が t(11;22)均衡転座保因者の場合、生まれる子の 1/10 は染色体不均衡による先天異常症候群を発症し、エマヌエル症候群と呼ばれる。本研究では、エマヌエル症候群の自然歴と発生頻度の調査のために、(1)疾患の認知度の拡大をはかる事業、(2)疾患の自然歴と発生頻度の調査研究、(3)疾患の発生頻度の理論値の算出の基礎研究、をおこなった。疾患の自然歴と発生頻度の調査のためにおこなったアンケート調査の結果、35 名のエマヌエル症候群の患者と、38 名の t(11;22)均衡転座保因者の存在が確認された。一方、転座特異的 PCR による、精子における t(11;22)均衡転座の発生頻度から、エマヌエル症候群の患者数を試算した。その結果、日本には 11412 人の t(11;22)保因者が存在し、エマヌエル症候群の患者数は、理論上 1096 人となった。アンケート調査による患者数は理論値よりはるかに少なく、本症候群の認知度の低さが浮き彫りとなり、今後、医療従事者に対して本疾患の臨床情報を積極的に公開してゆくことが、患者やその家族の QOL の向上に必須であると考えられた。

研究分担者

柳原格 大阪府立母子保健総合医療センター・研究所・免疫部門・部長

菅井裕行 国立大学法人宮城教育大学・特別支援教育講座・教授

大橋博文 埼玉県立小児医療センター・遺伝科・科長

A. 研究目的

t(11;22)転座は生殖細胞系列では、ロバートソン型転座に次いで頻度の高い染色体転座である。わたしたちのこれまでの研究で、両染色体にある AT 含量の多いパリンドローム配列が十字架型の特殊な DNA 立体構造をとることによってゲノムが不安定になり、繰り返し転座が発生することがわかっている。この転座の均衡型保因者は無症状であるが、不妊、習慣流産をきたしやすく、また、子の 10% に特異顔貌、口蓋裂、小下顎、心奇形、発達

遅延などを持つ先天異常症候群の児が生まれる。この症候群は、t(11;22)の 22 番転座派生染色体を一本過剰に持つことで発症するが、これまでは、染色体検査の核型の所見から、過剰 22 番派生染色体症候群や、11/22 混合トリソミー、部分トリソミー 11/22、11/22 不均衡転座などと種々の、しかも複雑な名称で呼ばれてきたため、共通の疾患としてあまり認識されず、単に染色体異常症のひとつとして扱われてきた。近年、本疾患を長年にわたり研究してきたフィラデルフィア小児病院のエマヌエル博士にちなんでエマヌエル症候群と命名された。こうしてなじみやすい疾患名のついたことの波及効果は計り知れないものがある。患者やその家族は、インターネットなどで疾患の検索がしやすくなり、容易に情報が得られるようになった。また、医療従事者にとってもひとつの疾患アイデンティティができたことで、大きな疫学調査が可能とな

り、新しい疾患の特徴などがわかるよい機会となっている。

本症候群はエマヌエル症候群という名前がついてからも稀な疾患という捉えられ方をしているが、実際の疾患頻度は認識されているよりもはるかに高い可能性がある。わたしたちは染色体転座の切断点の同定に成功し、その配列を利用することで転座特異的 PCR による本転座の新しい診断技術を開発した。この技術を用いて1分子検出の感度で PCR をおこなうと、染色体が正常の健常人男子の精子で新生転座を検出することができた。その頻度は約 1/10000 で、この頻度から想定される一般人口中のエマヌエル症候群の頻度はこれまでの症例報告から予想する頻度よりも高いと考えられる。まさに疾患の認知度の問題の低さがうきぼりにされる事実であり、本疾患の疫学調査をおこなうにはまず疾患の認知度をあげる事業をおこない、それと協調した疫学調査研究が必要となる。

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

B. 研究方法

本研究事業の概略を示した(資料1)。疾患の頻度と自然歴の実態調査はアンケート調査によっておこなった。まず、第1次アンケートとして往復ハガキを用いて、全国の医療系大学の附属病院の産婦人科、小児科、遺伝科に243通、小児病院ならびに周産期センターに57通、市町村立病院の小児科産婦人科に302通、重症心身障害施設に133通、合計735通を投函した。第1次アンケートでは、施設で診療中のエマヌエル症候群の患者数と、t(11;22)均衡型転座保因者の数を問い合わせ

た(資料2)。また同時に、第2次アンケートへの協力の意志を質問し、協力の意志を示した施設には第2次アンケートを送付した。第2次アンケートでは、患者、もしくはそのご家族に研究の主旨を説明した後に同意書をとったうえで、エマヌエル症候群の患者と、t(11;22)均衡型転座保因者の臨床経過に関する詳細な質問をおこなった(資料3)。

アンケート調査の弱点を補うために分子生物学的手法で疾患頻度の理論値の算出を試みた。十分なインフォームド Consent の上で健康な男性ボランティアから唾液と精子の提供をうけた。唾液では、t(11;22)転座の11番、22番染色体側の転座切断点(PATRR11、PATRR22)の多型の遺伝子型をPCRとシーケンシングで同定した。精子では、t(11;22)新生転座の頻度を、転座特異的PCRを1分子検出感度でおこなうことで算出した。転座産物のシーケンス解析により、転座の由来アリルを同定した。また、t(11;22)転座とエマヌエル症候群に関する種々の疫学調査を利用して、新生転座頻度から疾患頻度を試算した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。アンケート調査は書面でのインフォームド Consent の上でおこない、個人の人権に十分に配慮した。各施設から、返信される調査用紙は、資料提供機関(対象機関)において連結可能匿名化を行い、研究代表者の所属機関には匿名化されたデータのみが送付されるよう配慮した。さらに調査用紙は総合医科学研究所・分子遺伝学教室内の鍵のかかるキャビネットに研究期間内、保管した。研究期間終了後に調査用紙はシュレッターにかけて、破棄をおこなう。報告又は発表に際しては、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。アンケート調査に関しては、藤田保健衛生大

学・疫学臨床研究等倫理審査委員会の承認を得た上でおこなった（「日本における t(11;22) 染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」平成19年7月10日承認、#07-071）。ゲノム研究に関しては、藤田保健衛生大学・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た上でおこなった（「染色体異常症の発生機構に関する研究」平成16年10月4日承認、#40。平成21年5月22日再承認、#83。「染色体転座の切断点に関する研究」平成20年3月25日承認、#60。）。

C. 研究結果

（1）疾患の認知度をあげる試み

本年度は、前年度に引き続き、疾患の認知度をあげることに取り組んだ。研究代表者は、エマヌエル症候群の患者とその家族に向けてのウェブサイト運営しており、エマヌエル症候群と t(11;22) の情報を発信している。本年度はこのウェブサイトのリニューアルを行った。t(11;22) 均衡転座保因者のかたがウェブサイトを訪れる場合、エマヌエル症候群のご家族が訪問される場合と、エマヌエル症候群のお子様を持たない t(11;22) 均衡転座保因者のかたが訪問される場合とでは、必要な情報が異なり、画一的なウェブサイトの構成では不都合が生じる可能性がある。そこでウェブサイトの入り口で訪問者をソートするようにデザインし直した。また、例年通り、ウェブサイトの内容のアップデートも平行しておこなった。本年は、海外から均衡転座保因者の乳癌発生のリスクに関するレビューが出版されたので、出版社と著者の許可を取ったうえで、平易な日本語に翻訳してウェブサイトにアップロードした。また、医療従事者に向けての情報発信としては、遺伝カウンセリングに従事している医師やカウンセラーが教科書のように利用しているウェブサイト GeneReview（日本語版）に、エマヌエル症

候群の項目の翻訳を掲載しているが、そのアップデートを行った。また、雑誌「小児科」に投稿した、エマヌエル症候群と t(11;22) に関する総説が出版された。また、遺伝医学セミナーの Small Group Meeting において、遺伝医療を志す医療従事者に対して、エマヌエル症候群の遺伝カウンセリングの実際を指導した。これらによって患者やその家族に最新の情報を提供するのみならず、医療従事者に対しても情報発信を通じて疾患の認知度をあげ、疫学調査が円滑に進むよう努めた。

（2）エマヌエル症候群と t(11;22) の実態調査

疾患の実態調査に関してはアンケート調査をおこなった。全国の医療系大学の附属病院、小児病院ならびに周産期センター、市町村立病院などの小児科、産婦人科、遺伝科に合計735通の第1次アンケートを投函した。その結果、454通の返事をいただいた。その内訳は、t(11;22) 転座保因者が35名、エマヌエル症候群の患者が38名おられることがわかった。実際、この数字は予想通り、理論値をはるかに下回るものだった。エマヌエル症候群の患者や転座保因者がおられるとの返事をもった施設に対して、詳細な実態調査の第2次アンケートを送付し、現在、その回収と解析をおこなっているが、2次アンケートの回収率は悪かった。

（3）疾患頻度の理論値算出の試み

エマヌエル症候群の頻度の理論値を計算することを試みた。前述のように、1分子検出感度の t(11;22) 転座特異的 PCR を用いて、精子での t(11;22) 新生転座の発生頻度は約 1/10000 と大雑把には算出できたが、卵子での発生頻度は、材料をえることができないため、精子と同じ方法では計算することができない。わたしたちは t(11;22) 新生転座保因者の転座染色体の親由来を調べた。その結果、

調べた全例が父親由来であるという結果をえた。すなわち、転座は精子でのみ発生しており、卵子では発生しておらず、精子での発生頻度のみから疾患の頻度が計算できることがわかった (Ohye et al. 2010)。

t(11;22)では両染色体の転座切断点が数百塩基に集中していることから、PCRにより転座を検出することができる。核型健常の日本人男性の精子では、t(11;22)新生転座の発生頻度は、切断点近傍の塩基配列多型の影響を受け個人差がある。すでに、11番染色体側に関しては、PATRR11の多型頻度と、それぞれの多型に対するt(11;22)新生転座の発生頻度のデータは得ている。本年度は、22番染色体側に関してPATRR22の多型頻度と、それぞれの多型に対するt(11;22)新生転座の発生頻度のデータを得た。PATRR22にはPATRR11ほど大きな変化を示す多型アリルはなかったが、PATRR11と同様にt(11;22)新生転座の発生頻度は、PATRR22の多型の影響を受け、PATRR22のサイズが大きいほど、また、配列が中央を中心にして対称的であるほど転座頻度は高かった (Tong et al. 2010)。

これらのデータを総合すると、日本人男性の精子では、平均約1/14000の頻度で新生転座が検出され、卵子からの新生転座の発生はないと考えられる。精子中では、75%程度が均衡型転座として発生しており (未発表データ)、新生児にもそれに相当する数の新生均衡転座保因者が発生していると考えられる。転座染色体に起因すると考えられる男性不妊の発生頻度、男女別の転座染色体を次世代に伝える頻度などの疫学データを考慮することで、後の世代の均衡転座保因者の総数を累積して算出することができる。日本の総人口で標準化すると、現在日本には11412人のt(11;22)保因者が存在し、理論上1096人のエマヌエル症候群患者が存在すると推定された。この結果は、第55回日本人類遺伝学会にて報告

した (大江ら、2010)。

D. 考察

研究目的である、エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査に関しては、現在おこなっている第2次アンケート調査の詳細な解析が重要であり、現在、研究分担者の協力のもとで解析中である。大きな問題点としては、2次アンケートの回収率の悪いことがあげられる。ひとつの理由としては患者の来院頻度が少ないということがある。例えば遺伝科がフォローアップしている場合に、安定した病状の患者さんの場合は、年に1-2回来院する程度であろう。アンケートの内容が患者さんの家族にしか記載できないようなものも含んでいるため、ご家族にお渡ししてしまうと、回収に時間がかかってしまう。ウェブを利用したアンケート回収システムを構築する必要があると思われた。

エマヌエル症候群の疾患頻度の理論値の計算に関しては、基礎データは出揃ったので、現時点で入手可能な疫学データをもとに計算した。学会発表時には、実際に臨床にたずさわっている医師から、疫学データが実地にそくしていないとの意見があった。使用した疫学データが欧米のデータをもとにしていること、数少ない症例からのデータからの一般化であることなどが、その不一致に影響している可能性がある。今回のアンケート調査のような日本人の大規模な疫学調査のデータを元にして計算し直す必要があり、次年度の課題となった。

最後に、現時点でアンケート調査に基づく日本人での疾患頻度は、予想通り、理論値より遙かに下回った。その理由は、アンケート調査の根本的な欠点を差し引いても、第一線の臨床医の間での疾患の認知度の低さという問題が大きく関与していると考えられる。疾患の認知度をあげるような啓蒙活動を継続しつつ、数年後に再度疫学調査を行う必要があ

る。

E. 結論

全国で 35 名の日本人エマヌエル症候群患者と、38 名の t(11;22)均衡転座保因者の存在が確認された。一方、精子での新生転座の発生率から理論値を計算した結果、日本には 11412 人の t(11;22)保因者と、1096 人のエマヌエル症候群の患者が存在するという計算になった。実測数は理論値よりもはるかに低く、臨床医の間での疾患の認知度の低さを反映している。疫学調査と平行して、医療従事者に対して疾患の認知度をあげるような継続的事業をおこなうことが、患者とその家族の QOL の向上に重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Macville M, Medne L, Zackai EH, Emanuel BS, Kurahashi H. Paternal origin of the *de novo* constitutional t(11;22)(q23;q11). *Eur J Hum Genet* 18(7), 783-7, 2010.
- (2) Tong M, Kato T, Yamada K, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Wang J, Emanuel BS, Kurahashi H. Polymorphisms of the 22q11.2 breakpoint region influence the frequency of *de novo* constitutional t(11;22)s in sperm. *Hum Mol Genet* 19(13), 2630-7, 2010.
- (3) Sheridan MB, Kato T, Haldeman-Englert C, Jalali GR, Milunsky JM, Zou Y, Klaes R, Gimelli S, Gemmill RM, Drabkin HA, Hacker AM, Brown J, Tomkins D, Shaikh TH, Kurahashi H, Zackai EH, Emanuel BS. A new palindrome-mediated recurrent translocation with 3:1 meiotic non-disjunction: the t(8;22)(q24.13;q11.21). *Am J Hum Genet* 87(2), 209-18, 2010.

- (4) Kurahashi H, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS. The constitutional t(11;22): implications for a novel mechanism responsible for gross chromosomal rearrangement. *Clin Genet* 78(4), 299-309, 2010.
- (5) Kogo H, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Bolor H, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H, Taniguchi M, Toda T, Kurahashi H. Screening of genes involved in chromosome segregation during meiosis I: towards the identification of genes responsible for infertility in humans. *J Hum Genet* 55(5), 293-9, 2010.
- (6) Nishiyama S, Kishi T, Kato T, Suzuki M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Sawada T, Nishiyama Y, Iwata N, Udagawa Y, Kurahashi H. *CD9* gene variations are not associated with female infertility in humans. *Gynecol Obstet Invest* 69(2), 116-21, 2010.
- (7) Nishizawa H, Kato T, Ohta S, Nishiyama S, Pryor-Koishi K, Suzuki M, Tsutsumi M, Inagaki H, Kurahashi H, Udagawa Y. Genetic variation in the indoleamine 2,3-dioxygenase gene in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 64(1), 68-76, 2010.
- (8) Nishizawa H, Kurahashi H. Genetic variation in the indoleamine 2,3-dioxygenase gene in pre-eclampsia (Reply). *Am J Reprod Immunol* 64(5), 317, 2010.
- (9) Nagao S, Morita M, Kugita M, Yoshihara D, Yamaguchi T, Kurahashi H, Calvet JP, Wallace DP. Polycystic kidney disease in Han:SPRD Cy rats is associated with elevated expression and mislocalization of SamCystin. *Am J Physiol Renal Physiol* 299(5), F1078-86, 2010..
- (10) Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, Shiroki R, Shishido S, Kurahashi H, Hoshinaga K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a potential non-invasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 183(5), 2001-7,

2010.

- (11) Kusaka M, Kuroyanagi Y, Ichino M, Sasaki H, Maruyama T, Hayakawa K, Shiroki R, Sugitani A, Kurahashi H, Hoshinaga K. Serum tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) predicts organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Cell Transplant* 19(6), 723-9, 2010.
- (12) Inoue Y, Mori T, Sakurai A, Mitani Y, Toyoda Y, Ishikawa T, Hayashizaki Y, Yoshimura Y, Kurahashi H, Sakai Y. Correlation of axillary osmidrosis to a SNP in the ABCC11 gene determined by the smart-amplification process (SMAP). *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63(8), 1369-74, 2010.
- (13) Ohtsuki M, Morimoto S, Izawa H, Ismail TF, Ishibashi-Ueda H, Kato Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Nomura M, Hishida H, Kurahashi H, Ozaki Y. Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *Int J Cardiol* 145(2), 333-4, 2010.
- (14) Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Koishi K, Nakanishi I, Fujita T, Imayoshi Y, Markoff A, Yanagihara I, Udagawa Y, Kurahashi H. Polymorphism in annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*, in press.
- (15) Nishiyama S, Kishi T, Kato T, Suzuki M, Bolor H, Udagawa Y, Kurahashi H. A rare *synaptonemal complex protein 3* gene variant is associated with unexplained female infertility. *Mol Hum Reprod*, in press.
- (16) Kugita M, Nishii K, Morita M, Yoshihara D, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Yamaguchi T, Wallace DP, Calvet JP, Kurahashi H, Nagao S. Global gene expression profiling in early-stage polycystic kidney disease in the Han:SPRD Cy

rat identifies a role for RXR signaling. *Am J Physiol Renal Physiol*, in press.

- (17) Yoshihara D, Kurahashi H, Morita M, Kugita M, Hiki Y, Aukema HM, Yamaguchi T, Calvet JP, Wallace DP, Nagao S. PPAR- $\{\gamma\}$ agonist ameliorates kidney and liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, in press.
- (18) 大江瑞恵、倉橋浩樹、エマヌエル症候群の臨床像と遺伝、*小児科* 51(4), 443-450, 2010.
- (19) 大江瑞恵、Livija Medne、Beverly S. Emanuel、倉橋浩樹、絨毛検査で偶然見つかかり切断点の解析を必要とした胎児 t(11;22)新生転座、*日本遺伝カウンセリング学会誌* 31(3), 169-173, 2010.
- (20) 大江瑞恵、倉橋浩樹、生殖細胞系列の細胞分裂-体細胞分裂と減数分裂の違い、*遺伝カウンセリングハンドブック*、印刷中。

2. 学会発表

- (1) Kurahashi H. Palindrome-mediated chromosomal translocation in humans. FASEB Summer Research Conferences. Biological Impact of Alternatively Structured DNA. Steamboat Springs, Colorado, USA, July 5-10, 2010.
- (2) Kurahashi H, Tsutsumi M, Egusa H, Nishiyama S, Suzuki M, Kogo H, Inagaki H, Ohye T. Mutation of the *SYCP3* gene in women with recurrent pregnancy loss. International Symposium on Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells. Fukuoka, Japan, November 22-24, 2010.
- (3) Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Macville MVE, Medne L, Zackai EH, Emanuel BS, Kurahashi H. Paternal origin of the *de novo* constitutional t(11;22)(q23;q11). European Society of Human Genetics Conference 2010. Gothenburg, Sweden June

12-15, 2010.

(4) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS, Kurahashi H. GEN1 resolves cruciform-forming palindromic DNA leading to a recurrent translocation in humans. The 7th 3R Symposium, Toyama, Japan, October 26-30, 2010.

(5) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS, Kurahashi H. GEN1 resolves cruciform-forming palindromic DNA leading to a recurrent translocation in humans. The American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting, Washington DC, USA, November 2-6, 2010.

(6) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS, Kurahashi H. GEN1 resolves cruciform-forming palindromic DNA leading to a recurrent translocation in humans. Keystone Symposia: Functional Consequences of Structural Variation in the Genome, Steamboat Springs, Colorado, USA, January 8-13, 2011.

(7) 倉橋浩樹、染色体異常の発生メカニズム、第 17 回臨床細胞遺伝学セミナー、東京、August 28-29, 2010.

(8) 倉橋浩樹、染色体異常症（不均衡転座）、第 20 回遺伝医学セミナー、大阪、September 3-5, 2010.

(9) 倉橋浩樹、向後寛、堤真紀子、稲垣秀人、大江瑞恵、対合不全のチェックポイントの男女間の違いと不妊・習慣流産、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.

(10) 大江瑞恵、加藤武馬、稲垣秀人、向後寛、堤真紀子、童茂清、倉橋浩樹、一般集団における t(11;22)(q23;q11)均衡型転座保因者数およびエマヌエル症候群患者数推定の試み、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.

(11) 稲垣秀人、大江瑞恵、向後寛、堤真紀子、加藤武馬、童茂清、Emanuel BS、倉橋浩樹、

Two plasmid system を用いた t(11;22)の発生メカニズムの解析、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.

(12) 宮村浩徳、西澤春紀、稲垣文香、江草悠美、藤田富雄、柳原格、宇田川康博、倉橋浩樹 アネキシン A5 遺伝子多型との習慣流産の関連、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.

(13) 大江瑞恵、Medne L、Emanuel BS、倉橋浩樹、絨毛検査で偶然見つかかり切断点の解析を必要とした胎児 t(11;22)新生転座、第 34 回遺伝カウンセリング学会、東京、May 28-30, 2010.

(14) 稲垣秀人、大江瑞恵、向後寛、堤真紀子、加藤武馬、童茂清、Emanuel BS、倉橋浩樹、反復性のヒト染色体転座における十字架型構造依存的二重鎖切断の機構、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、December, 7-10, 2010.

(15) 大江瑞恵、稲垣秀人、向後寛、堤真紀子、倉橋浩樹、酵母におけるパリンドロームを介した染色体転座の発生メカニズム、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、December, 7-10, 2010.

(16) 向後寛、堤真紀子、大江瑞恵、稲垣秀人、倉橋浩樹、哺乳類雄の減数分裂における HORMAD2 の機能、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、December, 7-10, 2010.

(17) 堤真紀子、西脇愛美、ボロルハスバイラ、向後寛、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹、卵母細胞の体外培養系を用いた習慣流産原因遺伝子の解析、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、December, 7-10, 2010.

(18) 太田小百合、宮村浩徳、西澤春紀、稲垣文香、江草悠美、藤田富雄、柳原格、宇田川康博、倉橋浩樹、習慣流産におけるアネキシン A5 遺伝子多型の検討、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、December, 7-10, 2010.

(19) 向後寛、堤真紀子、大江瑞恵、稲垣秀人、倉橋浩樹、HORMAD1 は哺乳類の減数分裂における対合チェックポイントに必須である、第 115 回日本解剖学会全国学術集会、盛岡、March, 28-30, 2010.

(20) 向後寛、堤真紀子、大江瑞恵、稲垣秀人、倉橋浩樹、哺乳類の減数分裂における対合チェックポイントの発見—マウス HORMAD1 遺伝子の機能解析—、第 42 回藤田医学会総会、豊明、October, 7-9, 2010.

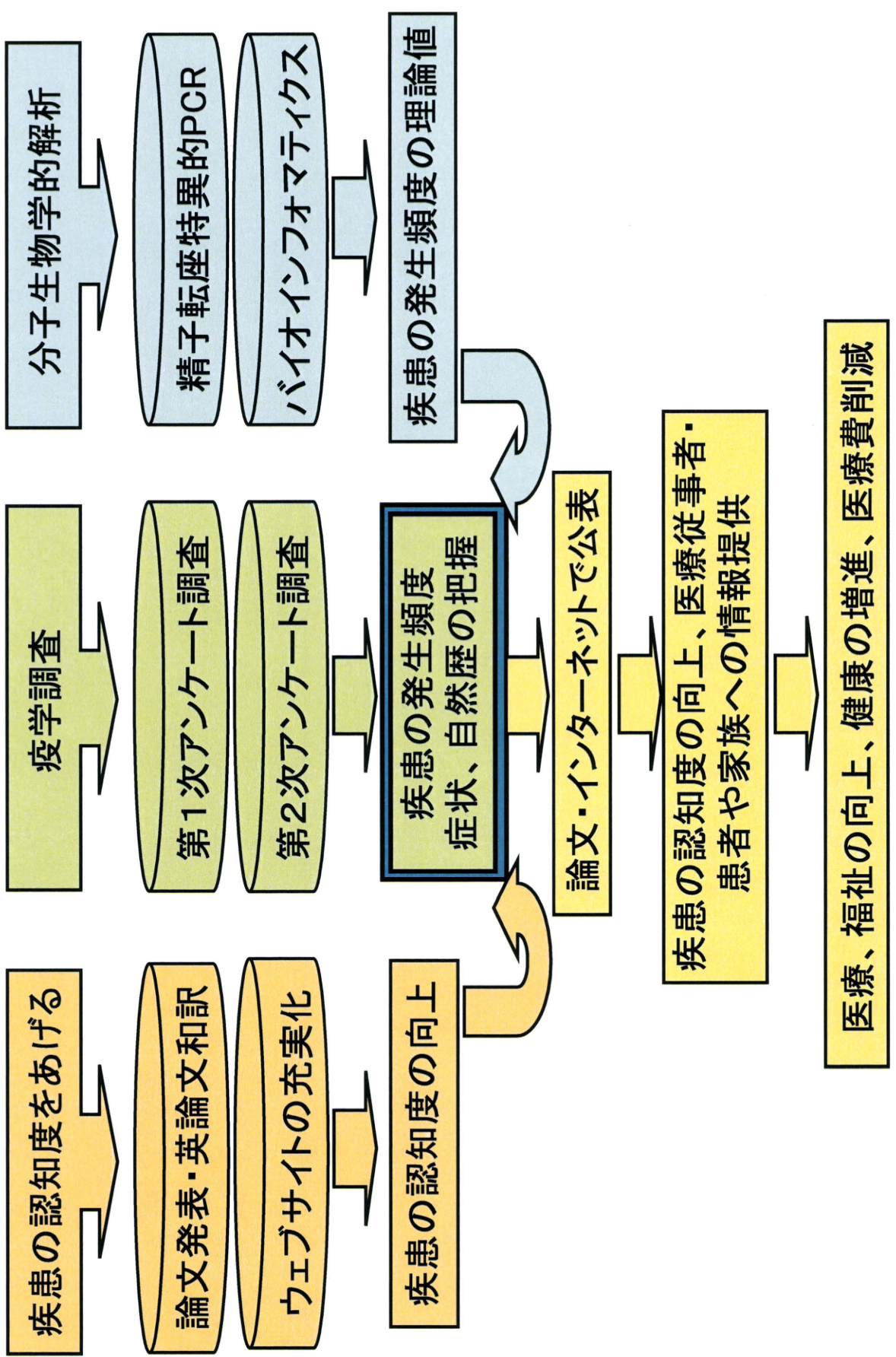
(21) 宮村浩徳、西澤春紀、倉橋浩樹、宇田川康博、不育症における annexin A5 遺伝子の解析、第 42 回藤田医学会総会、豊明、October, 7-9, 2010.

(22) 大江瑞恵、Medne L、Emanuel BS、倉橋浩樹、絨毛検査で偶然見つかかり切断点の解析を必要とした胎児 t(11;22)新生転座、第 13 回中部出生前研究会、名古屋、March 13, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

(資料1)

研究の全体像



(資料2)

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

謹啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

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

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

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

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

平成21年12月

謹白

〒470-1192 愛知県豊田市香掛町田楽ヶ窪 1-98
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学
大江瑞恵 (助教) 倉橋浩樹 (教授)

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

アンケート

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

ご機関名

ご記入者名

ご協力、有り難うございました。

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

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

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

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

同封いたします書類は、アンケート用紙、説明文書、同意書、返信用封筒です。

[アンケート調査実施に関するお願い]

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

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

ホームページや学会、論文等で公開する予定です。

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

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

謹白

平成22年3月

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

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

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

《染色体とは》

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

《染色体転座について》

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

《染色体疾患について》

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

《エマヌエル症候群について》

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

《本研究の目的》

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

《ご協力いただきたい内容》

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

《ご協力していただいた場合のプライバシーの保護》

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

《その他》

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

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

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

平成 20 年 6 月 1 日

主たる研究実施機関： 藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学教室

研究責任者： 教授 倉橋浩樹

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

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

《 同 意 文 書 》

藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学

教授 倉橋 浩樹 殿

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

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

研究目的は以下のごとくです。

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

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

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

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

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

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

(5) 研究の進み具合やその成果、学術的な意義については、ご希望があれば説明いたします。

(6) 研究成果は、お名前などがわからないようにした状態で、学会発表や学術雑誌や当教室が作成している t(11;22) に関して私たちが作成しているホームページ <http://www.fujita-hu.ac.jp/~genome/11&22> 上で公表されることがあります。

(7) この調査に関する研究のために必要な費用はあなたが負担することはありません。

(8) この件に関する遺伝カウンセリングをご希望の場合は、その旨申し出てください。藤田保健衛生大学遺伝カウンセリング室をご紹介します。

私は研究課題名「日本における t(11;22) 染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」について、医師(氏名) _____ より説明文書を用いて説明を受け、その方法、個人情報の取り扱い、結果の公開方法等について十分理解しました。ついで、次の条件で研究協力を同意致します。

提供する診療情報等が、本疫学的研究に使用されることに同意します。

はい

いいえ

平成 年 月 日

氏名(本人又は代諾者) _____

(代諾者の場合本人との関係) _____

住所 _____

署名 _____

説明者の氏名及び職名 _____

説明者の署名 _____

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