

201128075A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

■ATR-X (X連鎖 $\alpha$ サラセミア・精神遅滞) 症候群の  
診断及び治療方法の更なる推進■に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田敬仁

平成 24 (2012) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

|  |    |
|--|----|
| ATR-X (X連鎖 $\alpha$ サラセミア・精神遅滞) 症候群の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究 | 1  |
| 和田敬仁   |    |
| 図1～10  | 7  |
| 資料1 日本人症例におけるATRX遺伝子変異                                   | 13 |
| 資料2 第61回アメリカ人類遺伝学会発表 抄録およびスライド原稿                         | 14 |
| 資料3 第3回 ATR-X症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会議事録                    | 23 |

### II. 分担研究報告

|  |    |
|--|----|
| 1. ATR-X 症候群の消化器合併症に関する研究                | 69 |
| 岡本伸彦                                     |    |
| 2. 治療法のあるX連鎖精神遅滞のスクリーニング方法と診断法の開発に関する研究  | 72 |
| 小坂仁                                      |    |
| 3. マイクロアレイCGHによるX連鎖精神遅滞の分子細胞遺伝学的解析に関する研究 | 76 |
| 黒澤健司                                     |    |
| 4. 臨床情報の収集およびリサーチリソースの運用に関する研究           | 79 |
| 後藤雄一                                     |    |
| 5. 精神遅滞の体系的遺伝学的診断法の開発に関する研究              | 81 |
| 斉藤伸治                                     |    |
| 6. 3D-FISH 法を用いた ATR-X 症候群の病態解明に関する研究    | 84 |
| 田辺秀之                                     |    |
| 7. ATR-X 症候群における情報管理, 倫理問題への対応に関する研究     | 85 |
| 福嶋義光                                     |    |
| 8. ATR-Xの分子病態に関する研究                      | 87 |
| 松本直通                                     |    |

|                     |    |
|---------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 93 |
|---------------------|----|

|            |    |
|------------|----|
| IV. 班構成員名簿 | 95 |
|------------|----|

|       |    |
|-------|----|
| V. 資料 | 97 |
|-------|----|

## Ⅱ 総括研究報告

ATR-X（X連鎖 $\alpha$ サラセミア・精神遅滞）症候群の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究

研究代表者 和田敬仁 神奈川県立こども医療センター 医長

研究要旨：X連鎖性 $\alpha$ サラセミア・精神遅滞（ATR-X）症候群は、重度精神遅滞や $\alpha$ サラセミアを中心とする多彩な症状を特徴とするX染色体連鎖性精神遅滞症候群の一つでもある。世界では、日本人患者約70名を含む200名が診断されている稀少疾患である。責任遺伝子 *ATR-X* はクロマチン調節関連蛋白をコードし、エピジェネティクス機構の破綻が病態と考えられるが、詳細は不明である。本研究班は ATR-X 症候群の臨床及び基礎研究推進のため、9人の研究者から構成されている。臨床研究として、患者データベースの作成、診断基準の作成、患者・ご家族への医療情報提供のためのホームページの作成および勉強会の開催を行った。また、基礎研究としては、ATR-X 症候群の分子遺伝学的診断法の確立、精神遅滞患者に対する *ATR-X* 遺伝子欠失の評価、3D-FISH法を用いた遺伝子発現と核内配置の検索、ATR-X 症候群の鑑別診断としての他の X 連鎖精神遅滞症候群の診断方法の確立を行うとともに、基礎研究推進のための ATR-X 患者の iPS 細胞化を行った。

#### A. 研究目的

精神遅滞(MR: mental retardation)は、全人口の約1~3%でみとめる、非常に頻度の高い病態であるが、癌などと異なり、積極的な治療法がないと考えられ、またその原因は非常に多様であるため、研究の対象となりにくく、診療面でも敬遠されている領域である。しかし、自閉症を中心とする発達障害と共に、その療育に対する社会的および経済的な負担は小さくない。よって、科学的な根拠に基づいた治療あるいは療育が求められるため、MRの解明は他の疾患同様必須である。

最近の研究の成果により、MRの原因として、エピジェネティクスが重要な役割を果たしていることが示されつつある。エピジェネティクスとは、ヒトの30億塩基対からなるDNAの遺伝情報以外の遺伝情報で、簡単には、DNAのメチル化を中心とするDNAへの化学的修飾やクロマチン構造の変化による遺伝子発現の制御機構である。近年、母親の子どもに対する養育態度、あるいは幼少時の栄養が遺伝子の働きを変化させ、一生の行動様式に影響を与えることが動物実験で明らかにされ、疾患発症における、遺伝的要因と環境的要因を結びつけるものがエピジェネティクスであることが注目されている。

我々の研究の対象としているX連鎖性 $\alpha$ サラセミア・精神遅滞（ATR-X：X-linked  $\alpha$ -thalassemia/Mental Retardation）症候群は、重度精神遅滞、特異顔貌、 $\alpha$ サラセミア、性分化

異常、骨格異常、行動異常など多彩な症状を特徴とする奇形症候群であり、その責任遺伝子 *ATR-X* はX染色体に局在する、X染色体連鎖性精神遅滞症候群（MRXS）の一つである(図1-a)が、[Gibbons et al., 1995]、非特異的X連鎖精神遅滞(MRX)の責任遺伝子でもある(図1-b)。

*ATR-X* 遺伝子は、DNAメチル化とともに、エピジェネティクス機構に関わるクロマチンリモデリング蛋白因子をコードしており、ATR-X症候群は、Rett症候群、Coffin-Lowry症候群、Rubinstein-Taybi症候群、ICF症候群、Sotos症候群、Kabuki-make-up症候群、Angelman症候群、Prader-Willi症候群などとともに、エピジェネティクス機構の破綻が病態と考えられている。(図2) すなわち、ATR-X症候群においては、*ATR-X* 遺伝子の機能喪失型変異により、複数の遺伝子（*ATR-X* タンパクの標的遺伝子）発現調節異常が病態と考えられるが、そのメカニズムはいまだに不明な部分が多い。(図3)

ATR-X症候群は、日本国内には約70名、世界的にも約200症例程度が診断されていると推測される、「稀少疾患」であるが、本症候群が周知されておらず、診断されていない症例が多数存在することが推測されている。また、症例が少ないために、医療情報が不足し、患者・ご家族が不利益を被っている。

本研究においては、臨床的研究および基礎的研究を推進するための研究班(図4)を構成した。臨床的研究においては、日本における ATR-X 症候群の頻度の推定(黒澤)、患者データベー

スの作成および診断基準の作成（岡本、黒澤、斉藤、和田）、患者・ご家族への医療情報提供のためのホームページの作成や勉強会の開催（黒澤、和田）を目的とした。また、基礎的研究として、ATR-X 症候群の分子遺伝学的診断方法の確立（小坂、和田）、病態解明のためのオリゴ DNA アレーを用いた解析（松本）、3D-FISH 法を用いた遺伝子発現と核内配置の解析（田辺）を行うとともに、臨床および基礎研究推進のための基盤整備（後藤、福嶋）を目的とした。

（各研究に関しては、分担報告書を参照のこと。）

## B. 研究成果

本研究においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」をはじめ、各種指針・規範を遵守し、研究対象者の人権擁護と個人情報保護に十分配慮した上で研究を実施する必要があることを研究者間で再確認した。また、本研究では多数の施設の患者情報を収集するため、個人情報の保護には最大限の配慮を行った。

個人情報管理者は患者を定められた方法によって匿名化し、オフラインの専用コンピュータ内に情報を一括集積したうえ、このコンピュータを施錠可能なロッカーに保管した。

情報管理と倫理問題への配慮については、わが国における多くの倫理指針・ガイドラインの策定に参画した研究分担者（福嶋）が、研究全体における倫理的問題の有無について評価ならびに必要な対応を行なった。

### (a) 臨床研究

(1) 日本国内における ATR-X 症例の把握（図 5）（和田、小坂、岡本、黒澤）

本研究代表者は、平成 6 年以降より ATR-X 症候群に対する臨床および基礎研究に取り組み[和田、1998；Wada T, 2000]、平成 21 年度より本研究班を立ち上げ、日本全国の主治医から、臨床的に ATR-X 症候群が疑われる症例に対して、分子遺伝学的解析を行うと同時に、臨床情報を蓄積し、診断基準を作成中である。

現在までに日本国内で約 70 名が診断されている。昨年度同様、日本国内における分布をみ

ると、神奈川県を中心とする首都圏、および、大阪を中心とする地域に症例が偏っていたが、この二大地域以外からの検査依頼も増えてきている。

(2) 日本人症例における ATRX 遺伝子変異（図 6、資料 1）（和田、小坂、岡本）

昨年度は全国より 10 症例で ATRX 遺伝子解析を依頼され、うち 1 症例で変異が検出された。現在までに、日本人患者 56 家系 68 名で ATRX 遺伝子変異が明らかにされている。

従来の報告 [Gibbons RJ, Wada T, et al. 2008] に一致して、機能的に重要と考えられている ADD ドメイン、およびクロマチンリモデリングドメインに変異が集中していたが、5'あるいは 3'側の非翻訳領域(5' or 3'-UTR)、あるいは、cDNA 解析では明らかなスプライシング異常を認めないイントロンの変異が検出され、その疾患発症との関連や意義を解析中である。

また、診断のついていなかった多発奇形・精神遅滞症候群の症例に対して、マイクロアレイを行ったところ、ATR-X 遺伝子を含む X 染色体微細重複により ATR-X 症候群と類似の臨床所見を持つ症例が岡本により報告された。

(3) ATR-X 症候群における 脳 MRI 所見の分類（和田、岡本、黒澤）

ATR-X 患者の臨床情報をもとに、脳 MRI 所見の分類を試み、第 60 回アメリカ人類遺伝学会(モントリオール、平成 23 年 10 月 11-15 日)に”White Matter Lesion in brain MRI can be Diagnostic for ATR-X syndrome; The Study of Brain MRI/CT findings in ATR-X syndrome Patients in JAPAN”の演題でポスター発表した(資料 2)。

また、ATR-X 症候群における喉頭・気管病変についての検討が黒澤により報告された。

(4) ATR-X 症候群における消化器系合併症（岡本）

ATR-X 症候群では消化器系の合併症が多く、医学的管理の中で重要な問題である。大阪府立母子保健総合医療センターの症例 7 例について消化管合併症を中心にまとめた。唾液分泌亢進、嘔吐、胃食道逆流症、便秘は多い合併症であっ

た。ATR-X 症候群では消化器系合併症の頻度が高く、医学管理上重要な問題である。専門的な対応が必要であることを報告した。

(5) 「ATR-X 症候群ネットワークジャパン」の立ち上げとホームページの作成 (和田)

昨年度、ATR-X 症候群の患者さんやご家族および、患者さんに関わる関係者に対する情報を発信・交換を目的として、「ATR-X 症候群ネットワークジャパン」を設立し、神奈川県立こども医療センターに本部を置くとともに、ホームページを作成した。今年度も、引き続き内容の向上を目指し、更新を続けてきた。(図 7)

(<http://kcmc.jp/ATR-X/index.html>)

ATR-X 症候群の解説、本研究班の紹介、遺伝子解析に関するお知らせ、勉強会の報告などから構成され、適宜、内容を検討し、改訂・変更している。

(6) Richard Gibbons 教授特別講演会の開催 (図 8)

ATR-X 症候群の責任遺伝子 ATRX 遺伝子を発見し、本症候群の研究の世界的リーダーであるオックスフォード大学の Richard Gibbons 教授に、平成 23 年 9 月 14 日神奈川県立こども医療センター 講堂にて“Exploring the function of the ATR-X syndrome protein”のタイトルでご講演いただき、最先端の研究についてご紹介いただくとともに、日本の ATR-X 研究に携わる研究者とも情報交換できた。

(7) 勉強会の開催 (図 9、10、資料 3)

ATR-X 症候群の患者さんやご家族および、患者さんに関わる関係者を対象とした ATR-X 症候群に関する情報提供および情報交換を目的として、昨年度に引き続き、「第 3 回 ATR-X 症候群 患者さんに関わる皆さんのための勉強会」を平成 23 年 9 月 17 日、大阪府堺市 国際障害者交流センター (ビッグ・アイ) で開催した。

今回は初めての関西地区での開催であり、関西地方を中心に全国から ATR-X 症候群のお子さんを持つ 19 ご家族の皆さんにお集まり頂き、患者さんに関わる主治医、医療スタッフ、学校関係者の皆さんにもお集まり頂き、総勢 90 名近くの盛会となった。今回は大阪府立母

子保健総合医療センター遺伝診療科 岡本伸彦先生には ATR-X 症候群における臨床症状を中心とした総論を、同 消化器・内分泌科 位田忍先生には ATR-X 症候群の消化器系合併症と栄養管理についてご講演いただいた。後半は、参加者による情報交換会から構成された。

(8) ATR-X 症候群研究の推進における、倫理問題への対応 (福嶋)

ATR-X 症候群は X 連鎖劣性遺伝病であり、発端者の診断は、母親の保因者診断とも結びつく可能性が高い。本症候群の診断指針の作成、患者臨床情報の登録、患者・ご家族と医療者間の医療情報ネットワーク構築における、患者・ご家族および主治医とともに臨床研究を進めるための遺伝カウンセリング体制の整備について検討した。

(b) 基礎研究

(1) 治療法のある X 連鎖精神遅滞のスクリーニング方法と診断法の開発 (脳内クレアチン代謝異常症) (小坂)

ATR-X 症候群の鑑別診断として、同じ X 連鎖精神遅滞症候群であり、頻度が高く、かつ代謝性疾患で有り、治療法の可能性があるクレアチントランスポータ欠損症を中心としたクレアチン代謝異常の早期診断のためのスクリーニング法の開発、臨床および分子遺伝的診断システムの確立、および治療法の開発を目指した。弱酸性陽イオン交換カラムおよび弱酸性のリン酸水溶液を用いたクロマトグラフィーによる、尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸の簡便な検出方法を開発し、本法を用いて、当センター神経外来患者 104 名を対象として尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸を測定し、年齢別の正常値を設定した。また、X 連鎖精神遅滞症候群が疑われた一家系において、本法により尿中クレアチン/クレアチニン比の異常高値を検出し、スクリーニング方法が有用であることが示された。

(2) マイクロアレイ CGH による X 連鎖精神遅滞の分子細胞遺伝学的解析に関する研究 (黒澤)

ATR-X 症候群の鑑別診断として、他の X 連鎖精神遅滞症候群をはじめとする精神遅滞を除外す

ることは診断の効率化にも重要である。マイクロアレイ CGH によるゲノムコピー数異常症のスクリーニングを行い、ATR-X 症候群をはじめとした X 連鎖性精神遅滞症例の分子細胞遺伝学的解析を行った。256 例の発達遅滞例に 60k のオリゴアレイで解析を行い、1 例に MID1 遺伝子領域の約 300kb の欠失、1 例に Xp22.2-p22.13 領域の約 0.7Mb の重複を検出した。今回の解析で ATR-X 領域 (Xq21.1) に有意なゲノムコピー数変化は認められなかった。ATR-X 遺伝子変異未検出例では、アレイ CGH 解析が適応となると考えられた。

### (3) 3D-FISH 法を用いた ATR-X 症候群の病態解明 (田辺)

ATR-X 症候群の患者由来の培養繊維芽細胞を用いて、3D-FISH 法により、1) ATRX 遺伝子が存在する Xq、2)  $\alpha$  サラセミアを引き起こす原因となる  $\alpha$  グロビン遺伝子が存在する 16p、3)  $\beta$  グロビン遺伝子が存在する 11p (対照) の 3 領域を対象として、空間的な相互作用に関する検討を行った。その結果、16p と Xq 染色体テリトリーの高頻度な隣接 (chromosome kissing) が観察され、遺伝子空間配置の特性が健常者のものと異なることが示唆された。

### (4) ATR-X 症候群の分子病態に関する研究 (松本)

X 連鎖性  $\alpha$  サラセミア精神遅滞 (ATR-X) 症候群は精神遅滞、 $\alpha$  サラセミア、性分化異常を特徴とする精神遅滞症候群である。ATR-X 症候群の原因はクロマチン調節関連蛋白をコードする ATRX 遺伝子変異である。ATR-X 変異はこれまでに 123 種類の報告があり多くは機能低下型である。ATR-X の完全機能喪失型変異は致死性であることが疑われている。本年度は自閉症を呈する男児を対象に ATRX の完全欠失の有無を探索し ATRX 領域の欠失を探索した。139 例の男児症例に於いて欠失は同定されなかった。Atrx の完全欠失はマウスでは致死性でありヒト症例に於いて欠失が同定されないことはヒトにおける ATRX の null 変異の同様の効果を支持する所見である。

### (5) 精神遅滞の体系的遺伝学的診断法の開発に関する研究 (斉藤)

ATR-X 症候群の鑑別診断として、精神遅滞の系統的な遺伝学的診断法を体系的に実施することが必須である。斉藤らは、精神遅滞の体系的な遺伝学的診断法の開発を目的として、遺伝性精神遅滞のひとつであるアンジェルマン症候群をモデルとして、体系的な遺伝学的診断を行った。アンジェルマン症候群は染色体異常、エピジェネティクス、単一遺伝子病としての側面を有し、解析には染色体検査、FISH 法、MLPA、アレイ CGH、DNA メチル化テスト、シーケンス法の組み合わせが求められる。この結果、体系的な遺伝学的診断法の有用性を示すことができた。

### (6) リサーチリソースの運用による ATR-X 研究の推進 (後藤)

本研究では、日本人 ATR-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、同バイオリソースから、ATR-X 症候群の鑑別として重要な X 連鎖精神遅滞症候群の一つであるクレアチントランスポーター異常症の 1 家系を見いだした。本研究におけるバイオリソースの有効性が示された。

### (7) ATR-X 患者の iPS 細胞化 (和田)

基礎研究に向けて、2 名の ATR-X 患者から皮膚線維芽細胞を採取し、江良沢実教授 (熊本大学発生医学研究所 幹細胞部門 幹細胞誘導分野) との共同研究により、iPS 細胞化に成功した。

## D. 考察

ATR-X 症候群をはじめとする稀少疾患においては、絶対的に医療情報が不足するため、患者・およびご家族は医療的にも、精神的にも孤立する可能性がある。また、医療者も、診断する機会に乏しく、結果的に診断に至らない症例が多数存在することになる。

ATR-X 症候群の臨床研究および病態解明のための基礎研究の推進には、まず、臨床医における ATR-X 症候群の周知により、確実に患者さんを診断し、臨床情報を集積していくことは

必須である。

臨床研究として、平成6年より蓄積してきた患者データをもとに、日本人における ATR-X 患者の疫学的調査を行い、今年度は本症候群における 脳MRI の特徴的所見を分類し、アメリカ人類遺伝学会で発表した。今後は、昨年度に提唱した診断基準とともに、より洗練していく予定である。

患者・ご家族および医療者への情報発信・交換の場を提供することを目的としたホームページの作成や勉強会の開催は、ATR-X 症候群に対する周知に一定の効果を与え、依頼される検体数が増えてきたと考えられる。また、勉強会においては、同じ不安を抱えるご家族同士が定期的に情報を交換し、お互いに共感することにより、疾患に対して不安感が軽減され、疾患に対して前向きに取り組む姿勢がうかがわれた。

基礎研究においては、経済的にも医療的にも、より精度が高く、かつ安価で効率の良い診断方法が確立されたことにより、より、医療現場で患者・ご家族に役立つ診断法の提供が可能となった。今年度は、ATR-X 症候群の鑑別診断として重要で、かつ頻度が高いクレアチントランスポーター欠損症のスクリーニング方法および診断方法を確立した。

また、治療方法の開発には、病態解明は必須であり、昨年度より取り組んできた ATR-X 患者から採取した皮膚線維芽細胞からの iPS 細胞化に成功したため、今後の基礎研究の基盤が整いつつある。

## E. 結論

本研究において、ATR-X 症候群の臨床および基礎研究の基盤整備が行われた。来年度は、臨床研究においては診断基準の確立、基礎研究においては ATR-X 症候群患者の iPS 細胞を用いた神経細胞を中心とした病態解明を進めていきたい。

F. 健康危険情報 特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Giardine B, Borg J, Higgs DR, Peterson KR, Philipson S, Maglott D, Singleton BK, Anstee DJ,

Basak AN, Clark B, Costa FC, Faustino P, Fedosyuk H, Felice AE, Francina A, Galanello R, Gallivan MV, Georgitsi M, Gibbons RJ, Giordano PC, Hartevelde CL, Hoyer JD, Jarvis M, Joly P, Kanavakis E, Kollia P, Menzel S, Miller W, Moradkhani K, Old J, Papachatzopoulou A, Papadakis MN, Papadopoulou P, Pavlovic S, Perseu L, Radmilovic M, Riemer C, Satta S, Schrijver I, Stojiljkovic M, Thein SL, Traeger-Synodinos J, Tully R, Wada T, Wayne JS, Wiemann C, Zukic B, Chui DH, Wajcman H, Hardison RC, Patrinos GP. Systematic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the microattribution approach. *Nat Genet.* 43:295-301, 2011

Wada T, Shimbo H, Osaka H. A simple screening method using ion chromatography for the diagnosis of cerebral creatine deficiency syndromes. *Amino Acids* 2011 [Epub ahead of print]

Shozo Honda, Shigeko Satomura, Shin Hayashi<sup>1</sup>, Issei Imoto<sup>1</sup>, Eiji Nakagawa, Yu-ichi Goto and Johji Inazawa and the Japanese Mental Retardation Consortium (including Wada T). Concomitant microduplications of *MECP2* and *ATR-X* in male patients with severe mental retardation. *J Hum Genet* **57**, 73-77, 2012.

和田敬仁 ATR-X (X連鎖αサラセミア・精神遅滞) 症候群の分子遺伝学. *医学のあゆみ* 239: 645-652, 2011

和田敬仁 X連鎖性遺伝性疾患. 福嶋義光 (編) 遺伝カウンセリングハンドブック. 遺伝子医学 MOOK 別冊、メディカルドゥ、東京、p92-95, 2011

### 2. 学会発表

Wada T, Ban H, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. "White Matter Lesion in brain MRI can be Diagnostic for ATR-X syndrome; The Study of Brain MRI/CT findings in ATR-X syndrome Patients in JAPAN". (Poster presentation) 61<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Montreal, 2011/10/11-15



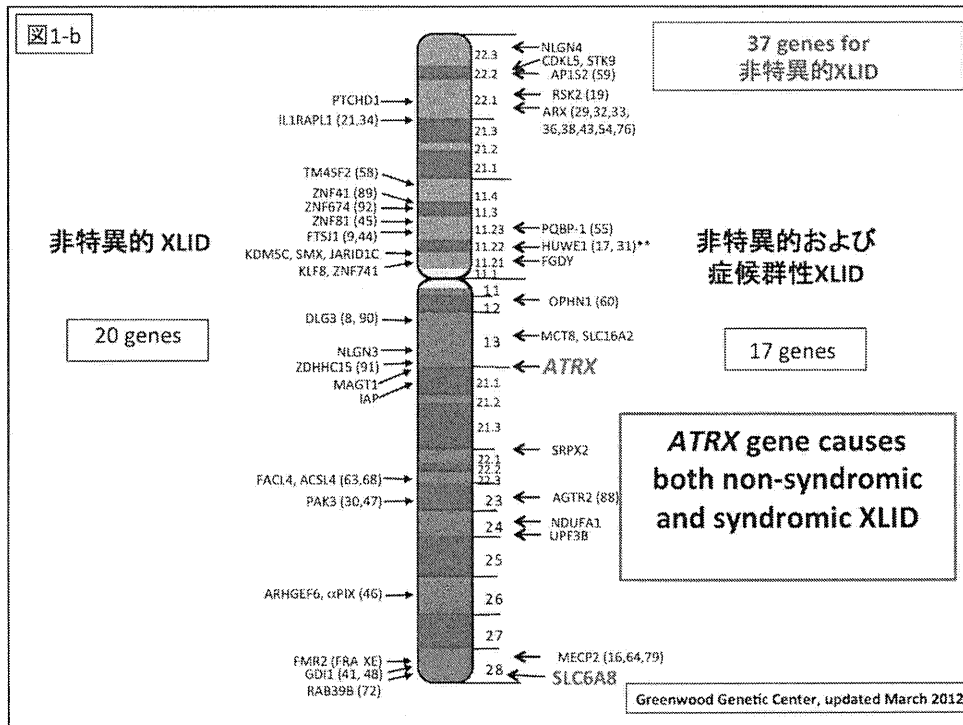
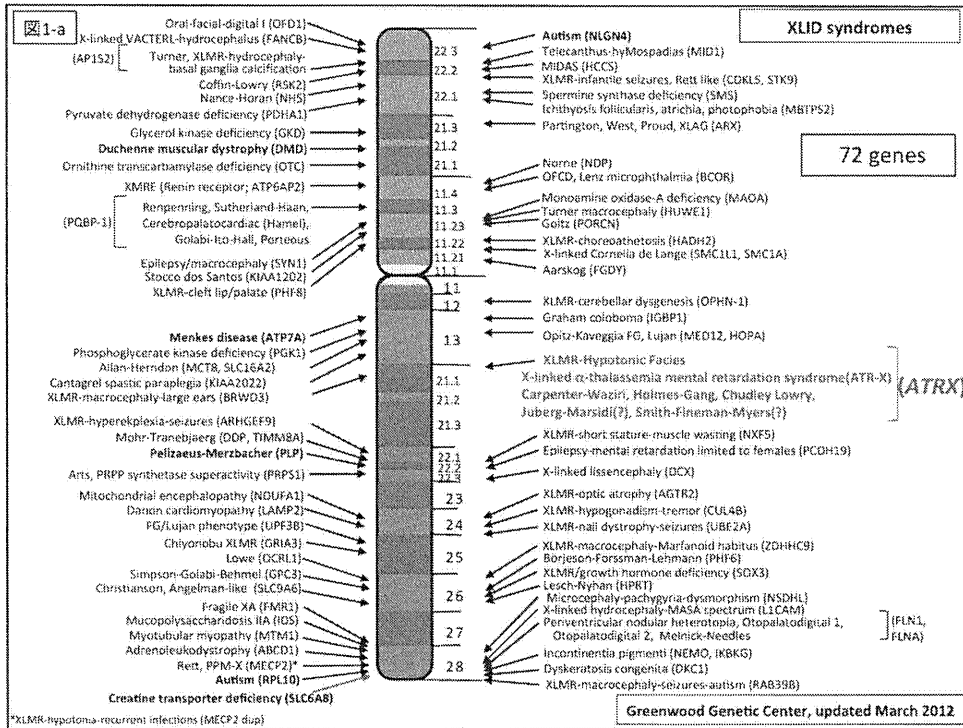
H. 知的財産権の出願・登録状況

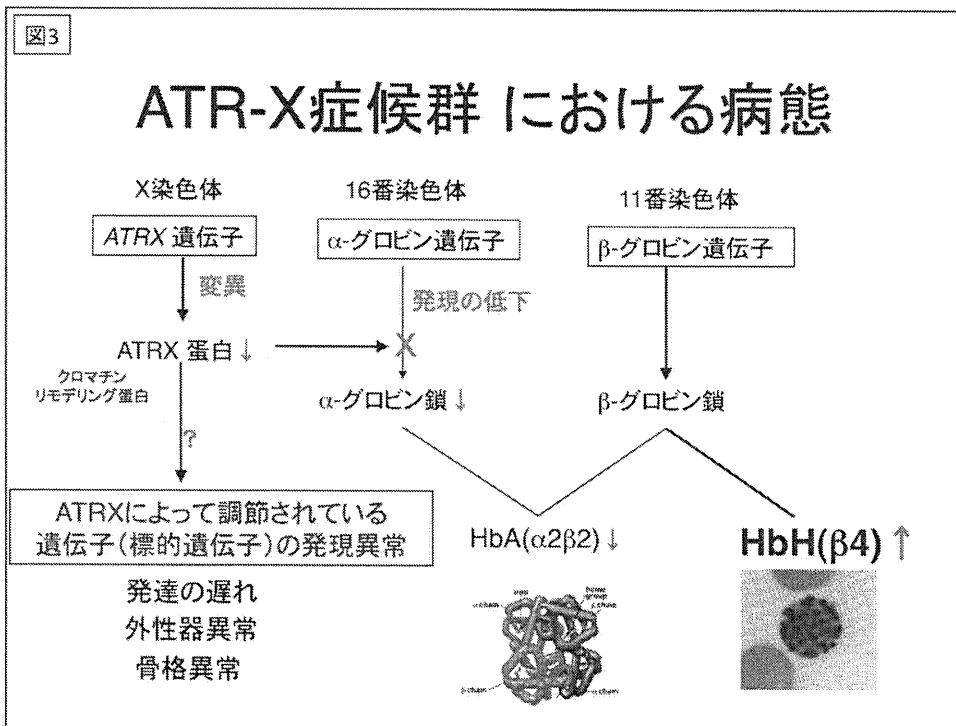
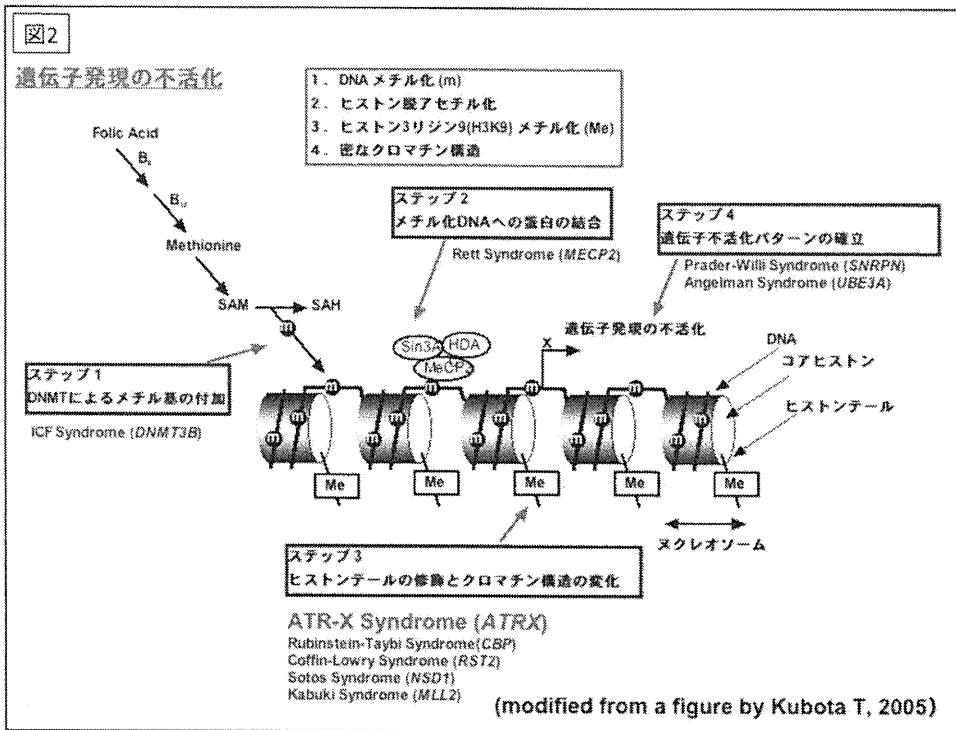
1. 特許取得

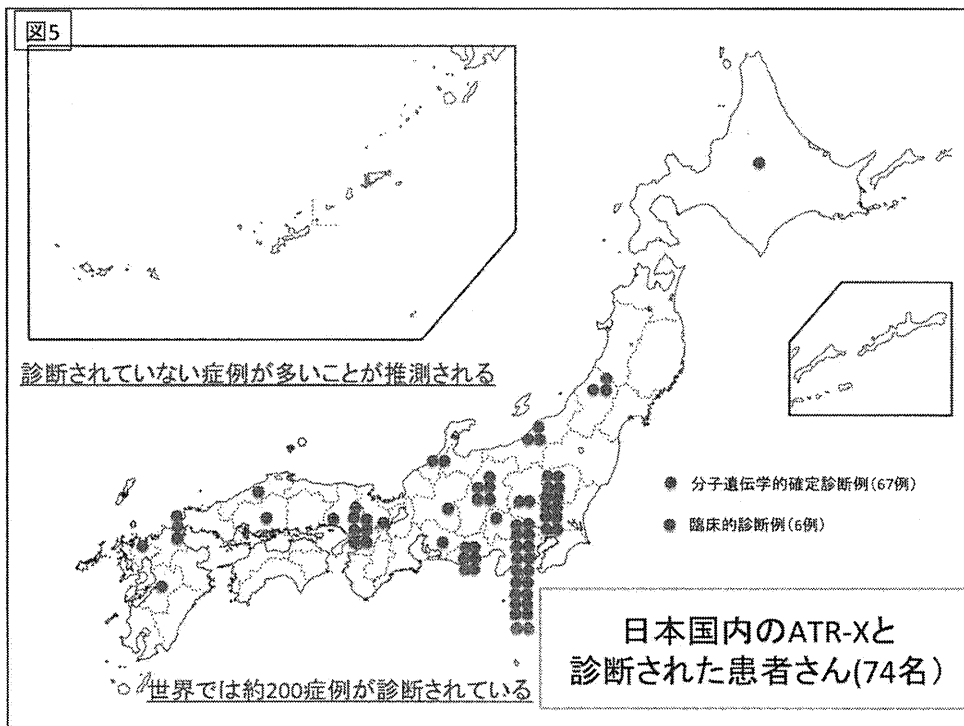
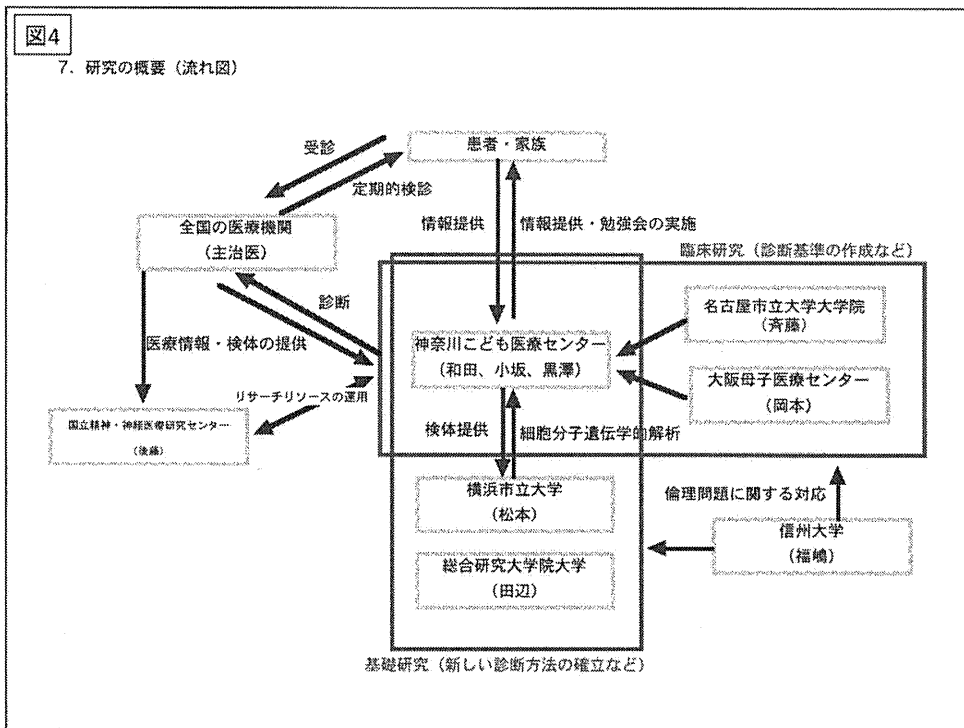
なし

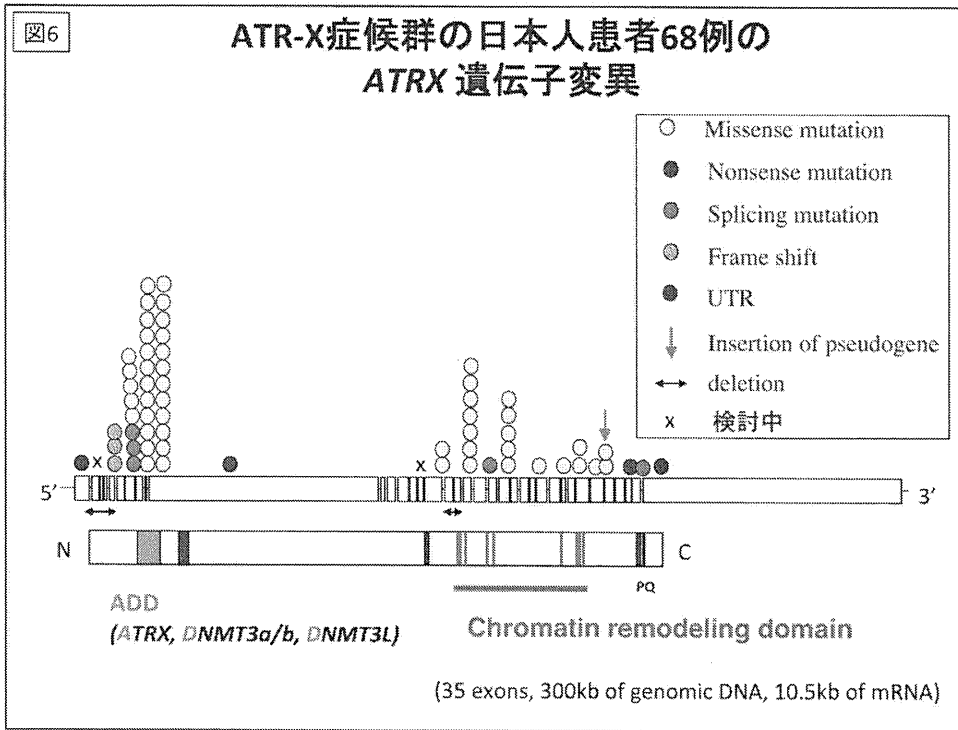
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし









**図7 ATR-X症候群 ネットワーク ジャパン**

ATR-X症候群とは  
ATR-X症候群と遺伝  
Q&A  
五臓病と遺伝学  
研究助成金  
文献  
リンク  
寄付活動  
ATR-X症候群の診断を希望される方へ  
遺伝子検査結果へのご協力について

最新情報

- 2019.2.1 五臓病と遺伝学・精神神経変異群 (ATR-X症候群) 患者さんに関する遺伝学人的な研究の進展の概要を掲載しました。 遺伝学と生命
- 2019.2.1 ホームページを公開しました。

図8

## 特別講演会

平成23年9月14日(水) 19時～20時30分  
神奈川県立こども医療センター 2階講堂

『Exploring the function of the ATR-X syndrome protein』

Richard Gibbons教授

Weatherall 分子医学研究所 (英国・オックスフォード)

ATR-X症候群は男性だけに発症し、精神遅滞、サラセミア、骨格異常、外性器異常、特徴的行動異常など多彩な症状を呈する症候群で、当センターは日本のATR-X研究班の拠点となっています。この度、ATR-X症候群の責任遺伝子を発見した英国・オックスフォード大学のGibbons博士が来日され、当センターでご講演いただくことになりました。ATR-X症候群の最先端の基礎研究について、聞き取りやすいイギリス英語でわかりやすく解説していただけたと思います。皆様のご参加をお待ちしております。

【問合せ先: 神経内科 和田敬仁 (PHS 5456)】

\* 医師以外でもご興味のある方は、是非ご参加下さい。医師の会主催

図9

### 第3回

### ATR-X症候群

患者さんに関わる皆さんのための勉強会

平成23年9月17日

大阪府堺市 国際障害者交流センター(ビッグ・アイ)



1. 医療スタッフによる講演
2. 情報交換会

参加者数 87名

患者さん・ご家族 19家族

患者さん関係者

認定遺伝カウンセラー

当センタースタッフ、医師・

看護師・PT

"Greetings from the UK.

図10

I'm so pleased that you are having this ATR-X meeting - I know from meeting groups of patients in Holland and Sicily how important it is for the families to meet each other and share information and support.

I'm sad that it was not possible for me to attend your meeting, nevertheless I was delighted to meet 2 ATR-X families in Yokohama as well as Japanese scientists involved in ATR-X research.

ATR-X research is now very active throughout the world and important advances have been made and Japan is one of the leaders in both clinical and scientific research.

Best wishes from Richard Gibbons" (2011.9.16)

資料1. ATR-X症候群の日本人症例におけるATRX遺伝子変異

| Patient # | Family # | Exon/intron | Nucleotide change                                | Amino acid change | HbH |
|-----------|----------|-------------|--|-------------------|-----|
| 1         | 1        | 5'-UTR      |  |                   | +   |
| 2         | 2        | 2           | Ex2_5  |                   | +   |
| 3         | 3        | INT2        | (+)23A>G   | ?                 | -   |
| 4         | 4        | 5           | c.370G>T;r[243_484del]                           | p.R81fs           | -   |
| 5         |          | 5           | c.370G>T;r[243_484del]                           | p.R81fs           | -   |
| 6         | 5        | 6           | c.390_391 ins A                                  | p.E131fs          | +   |
| 7         | 6        | 8           |  | p.P170L           | -   |
| 8         | 7        | 8           | c.536A>G; r[532_594del]                          | p.V178_K198del    | +   |
| 9         | 8        | 8           | c.536A>G; r[532_594del]                          | p.V178_K198del    | +   |
| 10        | 9        | 8           | c.536A>G; r[532_594del]                          | p.V178_K198del    |     |
| 11        | 10       | 8           | c.568C>G   | p.P190A           | +   |
| 12        | 11       | 8           | c.569C>T   | p.P190L           | +   |
| 13        | 12       | 8           | c.580G>A   | p.V194I           | +   |
| 14        | 13       | 8           | c.581T>C   | p.V194A           | -   |
| 15        | 14       | 10          | c.667T>C   | p.C223R           | -   |
| 16        | 15       | 10          | c.668G>T   | p.C223F           | +   |
| 17        | 16       | 10          | c.687G>C   | p.L229F           | +   |
| 18        | 17       | 10          | c.695G>A   | p.C232Y           |     |
| 19        | 18       | 10          | c.727T>C   | p.C243R           |     |
| 20        |          | 10          | c.734T>C   | p.L245P           | -   |
| 21        | 19       | 10          | c.734T>C   | p.L245P           | +   |
| 22        | 20       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | -   |
| 23        | 21       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 24        | 22       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 25        |          | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 26        | 23       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 27        |          | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | -   |
| 28        | 24       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 29        | 25       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 30        | 26       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 31        | 27       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           |     |
| 32        | 28       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 33        | 29       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | -   |
| 34        | 30       | 10          | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 35        | 31       |             | c.736C>T   | p.R246C           | +   |
| 36        | 32       |             | c.736C>T   | p.R246C           |     |
| 37        | 33       | 10          | c.794G>A   | p.C265Y           | +   |
| 38        | 34       | 10          | c.797A>G   | p.Y266C           |     |
| 39        | 35       |             | c.832A>C   | p.The278Pro       |     |
| 40        | 36       | 10          | c.1727C>A  | p.S576X           | +   |
| 41        | 37       | INT16       | (-)145A>C  | ?                 |     |
| 42        |          | 17          | c.4654G>T  | p.V1552F          | +   |
| 43        | 38       | 17          | c.4654G>T  | p.V1552F          | +   |
| 44        | 39       | 18          | c.4744_4746 del.                                 | p.T1582del        |     |
| 45        |          | 19          | c.4865C>T  | p.A1622V          | -   |
| 46        | 40       | 19          | c.4865C>T  | p.A1622V          | -   |
| 47        |          | 19          | c.4865C>T  | p.A1622V          | -   |
| 48        |          | 19          | c.4870G>A  | p.V1624M          | +   |
| 49        | 41       | 19          | c.4870G>A  | p.V1624M          |     |
| 50        |          | 19          | c.4870G>A  | p.V1624M          | +   |
| 51        | 42       | 19          | c.4934T>C  | p.L1645S          | +   |
| 52        | 43       | int21       | c.5273-5C>G; r[5273-5448del]                     | p.Y1758X          | +   |
| 53        |          | 23          | C.5498A>G  | p.Y1833C          |     |
| 54        | 44       | 23          | C.5498A>G  | p.Y1833C          |     |
| 55        | 45       | 23          | c.5540A>G  | p.Y1847C          | +   |
| 56        |          | 23          | c.5540A>G  | p.Y1847C          |     |
| 57        | 46       | 23          | c.5540A>G  | p.Y1847C          |     |
| 58        | 47       | 27          | c.6052G>A  | p.G2018R          |     |
| 59        | 48       | 29          | c.6253C>T  | p.R2085C          |     |
| 60        | 49       | 30          | c.6392G>A  | p.R2131Q          | +   |
| 61        | 50       | 30          | c.6392G>A  | p.R2131Q          | +   |
| 62        | 51       | 30          | c.6406G>A  | p.D2136N          | -   |
| 63        |          |             | c.6511A>G  | p.Met2171Val      | -   |
| 64        | 52       |             | c.6511A>G  | p.Met2171Val      | -   |
| 65        | 53       | int31       | nsertion of 2kb from chr.2; splicing abnormality |                   | -   |
| 66        | 54       |             | c.7156C>T  | p.R2386X          | +   |
| 67        | 55       | int35       | c.7200+4A>G, fs                                  |                   | -   |
| 68        | 56       | 3' UTR      |  |                   |     |



## 549W

**White Matter Lesion on Brain MRI can be Diagnostic for ATR-X syndrome: The Study of Brain MRI/CT findings in ATR-X syndrome Patients in JAPAN.** T. Wada<sup>1</sup>, H. Ban<sup>2</sup>, K. Enomoto<sup>3</sup>, K. Kurosawa<sup>4</sup>, N. Aida<sup>5</sup>, *ATR-X Syndrome Network Japan*. 1) Pediatric Neurology, Kanagawa Children's Med Center, Yokohama, Japan; 2) Pediatrics, Himeji Red Cross Hospital, Himeji, Hyogo, Japan; 3) Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; 4) Genetics, Kanagawa Children's Med Center, Yokohama, Japan; 5) Radiology, Kanagawa Children's Med Center, Yokohama, Japan.

X-linked  $\alpha$ -thalassemia/ mental retardation (ATR-X) syndrome (MIM#301040) is among X-linked mental retardation syndromes, which is due to mutations of ATRX gene, and is characterized by boy/male patients, central hypotonic facies, severe cognitive dysfunction, HbH disease ( $\alpha$ -thalassemia), genital abnormality, skeletal abnormality, and autistic and/or peculiar behavior. More than 200 patients in the world, including more than 70 Japanese cases, have been diagnosed as ATR-X syndrome. ATR-X syndrome seems a rare disease, however, we estimated that the prevalence of ATR-X syndrome is 1/30,000-40,000 newborn boys, which is much higher than that have been reported formerly. So more patients should remain to be diagnosed. Since 2010, we have established ATR-X syndrome Japan Network for patients and their families, and we have surveyed ATR-X syndrome patients in Japan. In this study, we investigate the brain MRI and/or CT findings of 25 Japanese ATR-X patients who had ATRX gene mutations. The MRI/CTs of all other than five patients showed nonspecific brain atrophy. Interestingly, the T2 and FLAIR MRI of seven patients, which we could analyze precisely, showed high intensity of the white matter around the trigones with/without multiple small spherical foci that parallel CSF intensity, and some patients were misdiagnosed as a leukodystrophy or white matter disease. These findings did not seem to correlate with their clinical severity of the patients. The sequential MRIs of another patient, who had infantile spasm at 1 year old, showed progressive brain atrophy and ventricular enlargement. We should consider ATR-X syndrome as differential diagnosis in patients with intellectual disabilities, whose T2 or FLAIR MRI shows high intensity regions in white matter, especially around the trigones. And we propose these findings as associated (<50) features or supporting features of the diagnostic criteria of ATR-X syndrome or ATRX gene mutation positive patients with atypical ATR-X syndrome features. We are now establishing the diagnostic criteria, which facilitate further clinical study of individuals with proven ATR-X molecularly, and assist in the evaluation of those who appear to have clinical features of ATR-X with no ATRX mutations. We should evaluate brain MRI of more patients to validate these findings and update the consensus for it in the near future.

## White Matter Lesion in brain MRI can be Diagnostic for ATR-X syndrome; The Study of Brain MRI/CT findings in ATR-X syndrome Patients in JAPAN

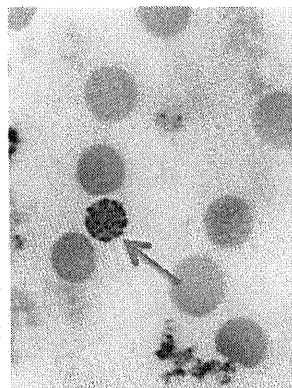
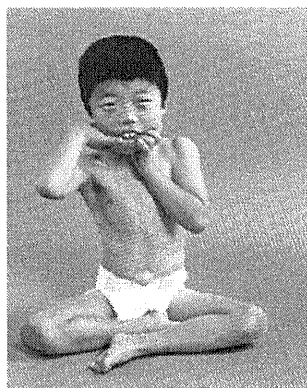
T. Wada<sup>1</sup>, H. Ban<sup>2</sup>, K. Enomoto<sup>3</sup>, K. Kurosawa<sup>4</sup>, N. Aida<sup>5</sup>,  
and ATR-X Syndrome Network Japan.

- 1) Pediatric Neurology, Kanagawa Children's Med Center, Yokohama, Japan;
- 2) Pediatrics, Himeji Red Cross Hospital, Himeji, Hyogo, Japan;
- 3) Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan;
- 4) Genetics, Kanagawa Children's Med Center, Yokohama, Japan;
- 5) Radiology, Kanagawa Children's Med Center, Yokohama, Japan.

E-mail: [twada@kcmc.jp](mailto:twada@kcmc.jp)

## ATR-X syndrome X-linked $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome

(Alpha-thalassemia X-linked Intellectual Disability syndrome ; MIM#301040)

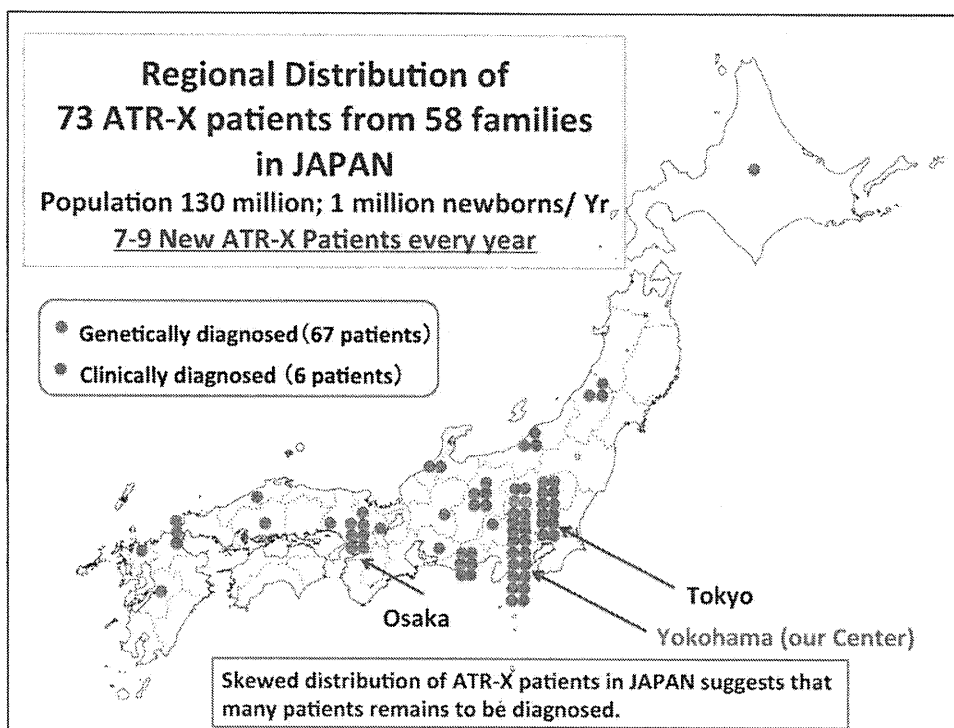


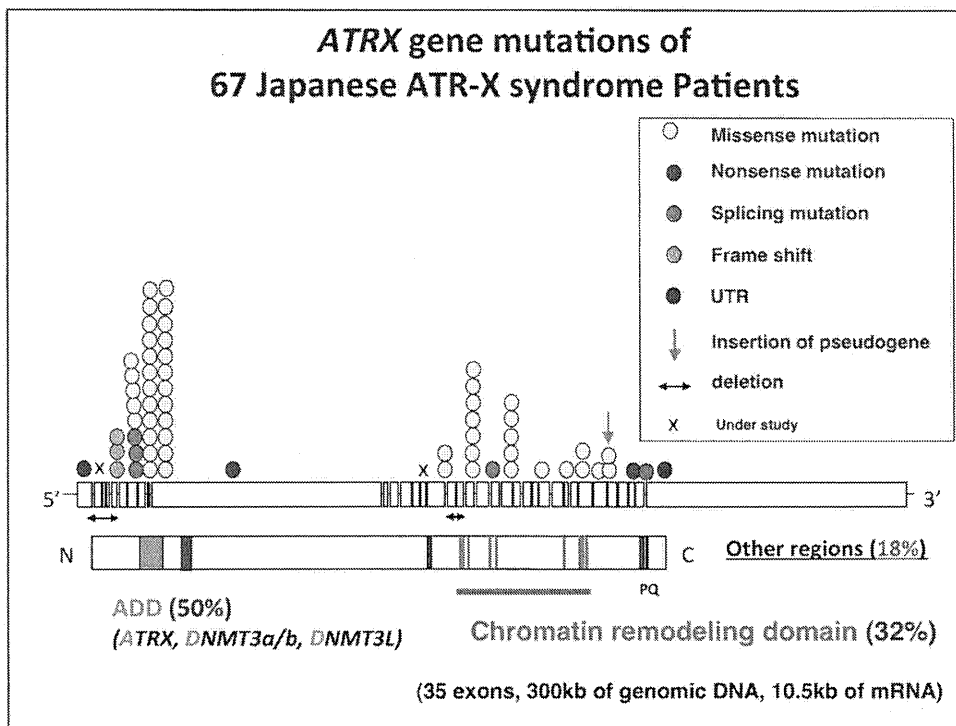
- Male patients
- Severe mental retardation
- HbH ( $\alpha$ -thalassemia)
- Characteristic facies
- Genital abnormalities
- Skeletal abnormalities
- Characteristic behavior
  
- Mutation of *ATRX* gene on Xq13.3

HbH inclusions as golf ball-like appearance with Brilliant Cresyl Blue staining of peripheral blood

## Background

- Alpha-thalassemia X-linked Intellectual Disability (ATR-X) syndrome (MIM#301040) is among X-linked intellectual disability (XLID) syndromes, which is due to mutations of ATRX gene, encoding chromatin remodeling protein.
- More than 200 patients in the world, including more than 70 Japanese cases, have been diagnosed as ATR-X syndrome.
- ATR-X syndrome seems a rare disease, however, we estimated that the prevalence of ATR-X syndrome is 1/ 30,000-40,000 newborn boys, which is much higher than that have been reported formerly. So more patients should remain to be diagnosed.
- Since 2010, we have established ATR-X syndrome Network Japan ( <http://kcmc.jp/ATR-X/index.html> ) for patients and their families, and we have surveyed ATR-X syndrome patients in Japan.





## Aim of this study

- Final purpose of our clinical research is to establish the diagnostic criteria, which facilitate further clinical study of individuals with proven ATR-X molecularly, and assist in the evaluation of those who appear to have clinical features of ATR-X with no ATRX mutations, as well as to establish the management of ATR-X syndrome.
- Because few comprehensive study about brain MRI/CT of ATR-X syndrome are available, we investigated brain MRI/CT findings of 33 Japanese ATR-X patients who had ATRX gene mutations.
  - The age on their CT/MRI evaluated is 4 months to 9 years old.
  - MR imaging of the brain was performed at 1.5T or 3T at multiple medical centers.
  - Axial T1-, T2-weighted and FLAIR MRI or CT were evaluated.
  - Patients who had neonatal asphyxia or hypoxic encephalopathy were excluded in this study.