

Brilliant Cresyl Blue 染色による HbH の封入体をもつ赤血球の存在  
(☞陽性率は約 20%)

しばしば認める症状・所見(50%以下)

中枢神経 てんかん

心臓 心奇形

腎臓 奇形

眼科 白内障、斜視

その他

原因不明の脳症、

全く食事を受け付けなくなる発作を周期的に繰り返す

無呼吸、チアノーゼ発作

膝をまげた小刻み歩行、脊柱を前彎した独特の歩き方 (歩行獲得例)

その他の参考所見

家族歴 X連鎖性遺伝を疑わせる家族歴

(男性同胞、あるいは母方を介した家系に罹患した患者が存在)

(☞約 1/3 は患者の新規突然変異；2/3 は母親が変異の保因者)

検査

頭部 MRI；脳の構造異常(脳萎縮、脳梁欠損症)、白質の信号異常

**ATRX** 遺伝子変異の存在

(☞現時点で、**ATRX** 遺伝子変異が確定された場合のみ確定診断される)

【除外診断】

染色体異常症(微細構造異常)

先天性代謝疾患 (アミノ酸、有機酸、乳酸・ピルビン酸、血液ガス、生化学検査など)

【鑑別診断】

重度精神遅滞や自閉症を呈する全ての疾患

Fragile X 症候群

Angelman 症候群

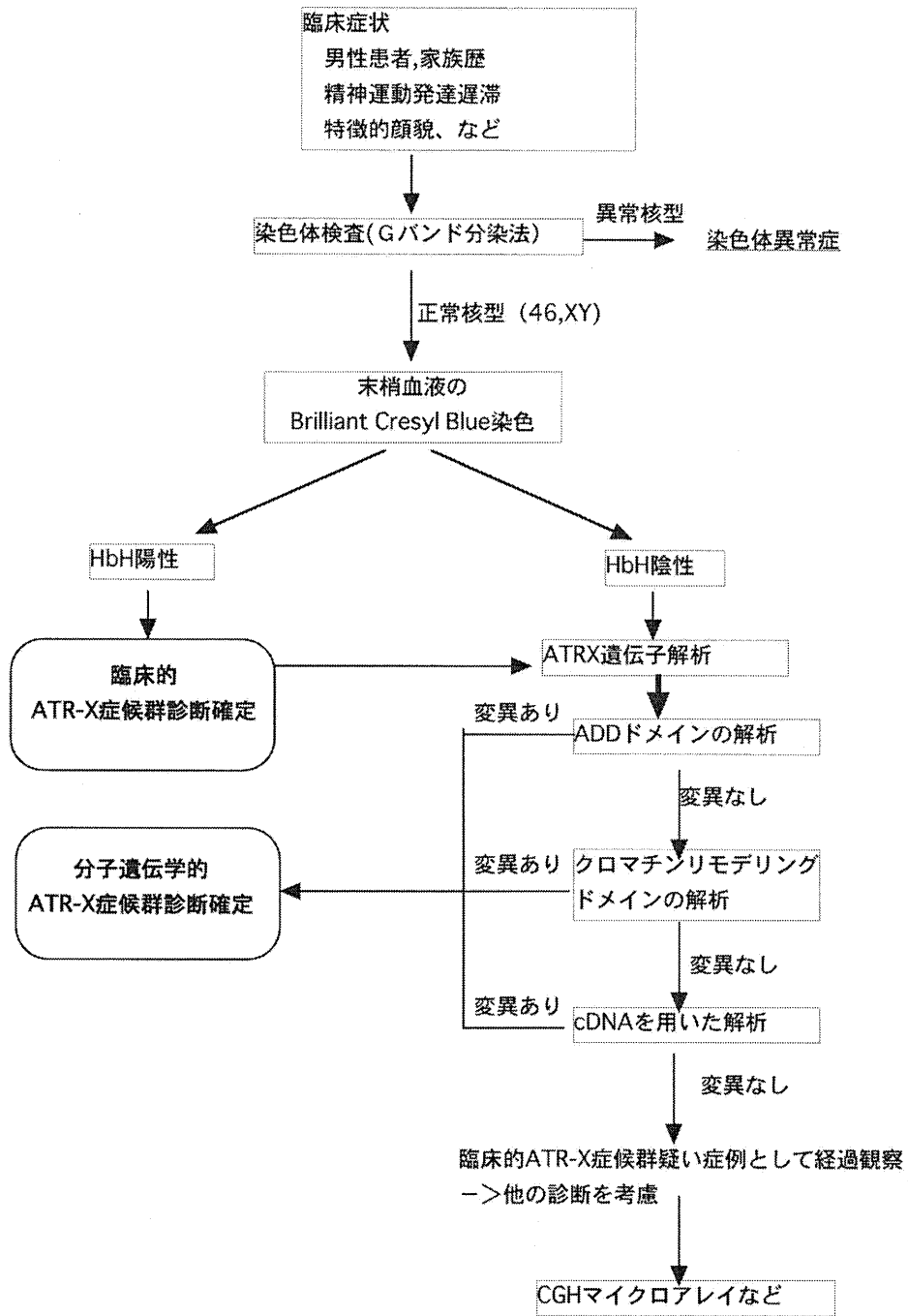
Coffin-Lowry 症候群

Smith-Lemli-Opitz 症候群

FG 症候群

ATR-16 症候群

# ATR-X症候群診断のためのフローチャート



### 資料 3

ATRX 症候群の診断をご希望のご家族、主治医の先生へ

ATR-X 症候群は、症状の組み合わせから、臨床的に診断されます。

男性の患者さん、発達の遅れ、特徴的な顔立ちがあり、末梢血液の Brilliant Cresyl Blue 染色でゴルフボール状(HbH 陽性)の赤血球が確認出来て、染色体検査で異常を認めない場合、ATR-X 症候群と診断して間違いないと考えられます。

遺伝学的な診断を希望される場合、当センターで診断のお手伝いをさせていただきます。研究にご協力頂いている形であるので、検査にかかる費用は無料です。

#### 【当センターにおける一般的な診断方法】

1. 末梢血液の Brilliant Cresyl Blue 染色で HbH 陽性の赤血球の有無を確認します。(HbH 陰性でも、次に進みます。)
2. 血液から抽出した DNA を用いて、最初に、6 割の患者さんで変異が検出されるエクソン 8, 9, 10 の一部を解析します。変異が見つからなければ、他のエクソン全領域 (エクソン 1~36) をカバーしてシーケンスを行います。
3. 以上で変異が見つからない場合、ATR-X 症候群で特殊な遺伝子変異か、あるいは、ATR-X 症候群ではない別の診断の可能性があります。前者の可能性に対して、RNA を用いた解析を進めます。

#### 【診断に必要なもの】

1. 検体：患者さんの血液  
ヘパリン採血 (通常緑色の採血管) で最低 5cc を常温でお送り下さい。  
☞ご本人以外の血液 (ご両親、ご兄弟) は必須ではありませんが、変異が検出された場合、確認のため必要になることがあります。
2. 同意書 (コピー)  
添付ファイル (atrx1, atrx2) をダウンロードしてお使い下さい。
3. 患者さんの臨床情報 (臨床経過、顔写真など)

#### 【遺伝学的診断をご希望される際に、ご注意頂きたいこと】

1. 検体の送り先

〒232-8555 神奈川県横浜市南区六ツ川 2-138-4

神奈川県立こども医療センター 神経内科

和田敬仁

E-mail: twada@kcmc.jp

Tel. 045-711-2351 Fax. 045-721-3324

2. 事前に上記連絡先まで御連絡下さい。
3. 検体が土・日に到着することを避けて頂ければ助かりますが、可能な限り対応いたしますので、御連絡下さい。
4. 変異の場所によっては、1ヶ月以内に結果が出ることもありますが、数ヶ月以上かかることもあります。ご迷惑をおかけしますが、ご了承頂ければと存じます。
5. 遺伝学的診断は、最終目標ではなく、正確な診断の助けであり、患者さんあるいはご家族にとってはスタートラインに立つことになり、診断からが始まりと考えています。遺伝学的検査の前はもちろん、結果をお伝えする時、その後の定期的なフォロー、あるいは、将来の出生前診断など十分な配慮が必要です。日本人類遺伝学会あるいは日本遺伝カウンセリング学会認定の臨床遺伝専門医あるいは遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングが必要です。当センターでも対応できますし、お近くの遺伝カウンセラーをお探しすることも可能ですので、ご相談下さい。

神奈川県立こども医療センターでの担当医師・看護師

神経内科 和田敬仁 日本人類遺伝学会認定 臨床遺伝専門医

遺伝科 黒澤健司 日本人類遺伝学会認定 臨床遺伝専門医

看護師 西川智子 日本人類遺伝学会認定 認定遺伝カウンセラー

看護師 松浦公美 日本人類遺伝学会認定 認定遺伝カウンセラー

### ATRX 遺伝子変異の解析についての御説明

#### 《遺伝・遺伝子とは？》

「この子の顔はお父さん似だ。」「この子の性格はお母さんに似ている。」と日常経験されているように、「親の体質が子に伝わること」を「遺伝」と呼びます。この「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気の罹りやすさなども含まれます。でも、この「体質」は、遺伝だけで決まるわけではありません。生まれ育った環境によっても変化します。人の体の状態というのは「遺伝」と「環境」で決まります。

では、どのようにして、親の体質が「遺伝」するのでしょうか？

私たち人間は、約 60 兆個の細胞から成り立っていますが、もとは、お父さんの精子とお母さんの卵が結合してできた 1 個の受精卵から始まりました。これが、2つ、4つ、と分裂を繰り返して人間の体を形作っていくのです。つまり、お父さん、お母さんの体質の情報が受精卵に積み込まれ、それが、分裂する時にも正確に複製（コピー）されて、60 兆個すべての細胞にその情報が正確に伝えられていくのです。この情報を伝えているものが「遺伝子」と呼ばれるもので、3 万個近くあるといわれています。もっと正確に言うと、お父さん、お母さんから同じ遺伝子を 1 個ずつもらうので、2 個ずつ 3 万組の遺伝子が一つ一つの細胞に積み込まれていることとなります。

遺伝子は精密な「体の設計図」というわけです。

#### 《ATRX 遺伝子変異の解析の研究への御協力について》

ある遺伝子の異常が病気の原因となる場合には、その病気の患者さんの遺伝子を調べることでより診断に役立てることが出来ます。診断をはっきりさせることにより、気をつけなければならないこと、治療法などが明確になる可能性があります。さらに、患者さん本人だけではなく血縁者の方も、病気の予防や、早期発見、早期治療を試みる事が可能となります。また、この病気が次の世代に遺伝する可能性はあるのか、という遺伝カウンセリングにも役立つ可能性があります。

これから遺伝子診断研究に関連したことがらを、その有利な点・不利な点を含めてできるだけわかりやすく説明します。もしわからない点があればいつでも質問してください。

私たちの説明を十分理解した上で、研究に協力して血液等の提供をしても良いと考えられた場合には、「遺伝子診断研究について協力の意思の確認書」に署名することにより同意して頂きたいと思っております。

#### 《この研究目的は？》

X 連鎖  $\alpha$  サラセミア・精神遅滞症候群 (ATR-X) は、最近見つかった疾患で、日本での報告はあまり多くありませんでした。しかし、1995 年にこの疾患の原因遺伝子 ATRX 遺伝子が見つかり、以来、日本でも ATR-X と診断される症例が 30 例を越えました。この疾患の仕組みを理解するには、多くの日本人の症例を検討することが非常に重要です。この研究の目的は、日本人の ATR-X 患者さんの遺伝子解析を行い、結果を検討、解析することにより、日本人に相応しい遺伝子診断法を確立することです。このことにより、多くの患者さん、御家族に対して、より正確な遺伝カウンセリングを行うことが可能となる事が期待されます。

ATR-X という病気は、発達の遅れを伴う病気ですが、その原因は分かっていません。このことが解

明されれば、脳に障害が起きる ATR-X 以外の病気にたいしても、治療法の開発につながる可能性があります。

この臨床的遺伝子診断のために使われる検体は、医学の発展に伴って将来行われるであろう研究にも貴重なものとなる可能性があります。今回の検体が将来の医学研究にも使うことが出来るよう、私たちの趣旨を十分ご理解の上、あわせて、同意をお願いいたします。

#### 《診断方法》

血液を用いますが、採血の方法は通常行われている検査の時と変わりありません。この採血にもなう危険性は、痛みを伴うこと以外はほとんどありません。

血液に含まれる DNA や RNA という物質を取り出し、*ATRX* 遺伝子の構造を解析します。調べる遺伝子の種類を追加する可能性もあります。これらが他の人とどのように違うか、症状との関係はどうかなどについて調べます。

具体的には、原因遺伝子 *ATRX* 遺伝子の塩基配列を調べて、検討します。また、*ATRX* 遺伝子の異常により引き起こされることが明らかにされている、ゲノム DNA の変化 (DNA のメチル化) を調べます。

#### 《研究計画などを見たいとき》

御希望があれば、個人情報保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることが出来ます。

#### 《研究に御協力して頂けるかどうかを考えるために》

(1) この研究に御協力して頂けるかどうかは、こちらが強制するものではなく、ご自分の意志で決めていただきます。たとえ、協力されなくても、医療の質が低下するといったご心配は全くありません。

一旦同意された場合でも、気がお変わりになったら、いつでも文書により同意を撤回することができます。その場合は採取した血液や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。遺伝子解析に関する意思の確認書の原本は、実施機関において保管します。あなたには、その写し一部をお渡しします。

#### (2) 遺伝子解析を受けた場合に考えられる利益および不利益

患者さんの病気の診断が臨床的にはっきりしている場合は、研究で遺伝子構造の違いが見つかる、見つからないということが、患者さん自身の診断、治療を左右するわけではありません。ただし、病気の原因となる遺伝子構造が見つかった場合には、患者さんのご家族についても調べられるようになり、その人達や子孫の健康管理に貢献できる可能性があります。

患者さんの病気の診断がまだはっきりしていない場合は、病気を起こす遺伝子構造がみつければ、診断がより確実になります。さらに、今後でてくる可能性のある症状を事前に知って、早期発見や予防的措置を行うことができる場合もあります。

患者さんの血縁者の場合、その家系で病気の原因となっている遺伝子構造がわかっている場合、病気の原因となる遺伝子の異常を受け継いでいるかどうかを、ほぼ確実に診断できます。女性の場合、受け継いでいないとわかれば、自分の子どもへ遺伝しないこともわかります。

遺伝子診断を受けたことにより、不安を感じたり、悩むことがあるかもしれませんが、当施設では、遺伝カウンセリング部門を整備していますので十分対応できるよう配慮いたします。

### (3) 遺伝子診断を受けなかった時に予想される不利益と利益

遺伝子診断の結果によりわかったかもしれない新しい情報を得ることができません。その病気になりやすい遺伝子の構造を持っているかどうかはつきりしないため、不安が残ります。また、家族のための遺伝子診断の開発が遅れるかもしれません。遺伝子診断を受けなければ、それによって起きたかもしれない新たな問題を避けることができます。

### (4) 個人情報他には漏らしません

患者さん個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも最も厳重に管理されます。

遺伝子解析の結果は、他人に漏れないように、取扱いを慎重に行っています。解析を開始する前に、あなたの試料や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（匿名化）。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、試料を採取した病院で個人情報管理担当医師が厳重に保管します（連結可能匿名化）。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には、誰の試料を解析しているのか分かりません。

### (5) 遺伝子解析の結果のお伝えの仕方

遺伝子解析の結果についての説明は、御本人またはご両親にお伝えすることを原則としています。同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない血縁者への連絡については、解析を受けた本人が行うことを原則としますが、了解のもとに担当医が行うことも可能です。

なお、本人が結果を知らないでいたいと最初からあるいは途中から表明していた場合は、遺伝子解析の結果はお伝えしません。

遺伝子解析の結果について説明を希望される場合は、申し出てください。

### (同意する人が遺伝子解析を受ける本人ではない場合)

未成年者が遺伝子診断を受ける場合には、基本的に、親権者の求めに応じて、親権者だけに結果を説明します。この場合、未成年者の意向を確認し、それを尊重します。また、未成年者本人が明確に説明を希望している場合には、基本的に、その未成年者に説明をします。この場合、親権者の意向を確認し、これを尊重します。

### (6) 解析結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会や学術雑誌などで発表されることがあります。

### (7) 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究実施者などに属し、試料の提供者には属しません。またその

特許権により経済的利益が生じる可能性があります，試料の提供者はこれについても権利がありません。

(8) 遺伝子解析が終わった試料がどう扱われるか

血液などの試料は，匿名化されたまま厳重に保存され，原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ，将来の研究のための貴重な資源として，研究終了後も保管させていただきます。

(9) バンク事業への協力について

血液やDNAなどの試料を集め，誰にもどこの誰のものかわからないようにした（連結不可能匿名化）上で広く研究用に提供する事業（バンク事業）が行われています。将来，別の遺伝子解析研究のために使わせていただけるよう，試料をバンク事業に提供し，国民の共有財産として様々な研究に利用させていただくことも併せてお願いします。

(10) 遺伝子解析の費用について

遺伝子解析は研究費によって行われますので，その費用をご家族が払う必要はありません。しかし，遺伝子解析の結果により病気の診断がつき新たな検査や治療が必要となったときや遺伝カウンセリングには，一般診療と同様の個人負担となります。また，この研究への協力に対しての報酬は支払われません。

(11) 遺伝の悩み及び遺伝子解析前後の不安に対する遺伝カウンセリング

病気のことや遺伝子解析に関して，不安に思ったり，相談したいことがある場合は，遺伝カウンセリング担当者（\*）が相談を受けます。診療を担当する医師，インフォームド・コンセント担当者等にその旨お伝えください。その場合，病気の予防・診断・治療に最善を期すだけでなく，患者さん・家族の方の気持ち，考え方，ライフスタイル，社会的背景を尊重し，納得のいくまであらゆることに関する相談・カウンセリングを行います。それによって，精神的にも最善の結果が得られるようフォローアップいたします。

（\*） 神奈川県立こども医療センター 神経内科あるいは遺伝科

研究責任者

和田敬仁

神奈川県立こども医療センター 神経内科

〒232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4

電話；045-711-2351 FAX；045-721-3324

E-mail: twada@kcmc.jp



## 資料 5

### ATR<sub>X</sub> 遺伝子変異の解析についての意思の確認書

<説明を受け理解した項目>

遺伝子について

研究協力は自由意思で、協力しない場合も不利益は受けません。文書による同意の撤回も自由です。

希望により、研究計画書を見ることができます。

研究目的と方法：遺伝子の構造や機能の解析により、病気との関係を調べ、より正確な診断ができるようにしようとするものです。血液 10-20ml を採血し、DNA、RNA を取り出して、X連鎖 αサラセミア・精神遅滞症候群 (ATR-X) の原因である可能性のある ATR<sub>X</sub> 遺伝子という遺伝子などを解析します。

検体提供者に対する利益と不利益：診断が確実な場合、遺伝子解析によって診療方針が大きく変わることはありません。診断が確実ではない場合は、診断が確実となり、予防・早期診断などに有益な可能性があります。遺伝子変異が見つからない場合もこの疾患であることを否定できない可能性は残ります。但し原因の遺伝子変異がわかれば、女性血縁者に対しての保因者診断が可能になり、お子さんの出産を考える場合の遺伝カウンセリングの手がかりとなります。

検体と診療情報は、分析前に、住所・氏名などを削り、新しく符号をつけます（匿名化）。個人名とこの符号を結びつける対応表は、検体採取を行った施設において厳重に保管します。解析結果の説明などが必要な場合には、この符号を氏名に戻す操作を行います。

遺伝子解析結果の開示：希望される場合、解析結果の説明を本人に対してのみ行います。承諾なしに他の人に告げません。しかし、ある条件下では血縁者に連絡を取る可能性もあります。

研究の成果は、個人が特定されない方法で学術雑誌等に公表されることがあります。

研究から知的財産権が生じても、検体提供者には属しません。

検体を匿名化のまま遺伝子診断終了後も保管するか廃棄するかについて。将来、検体を研究に用いる場合は、改めて研究計画書を遺伝子解析専門倫理委員会に提出し承認を受けます。

不安や相談がある場合、遺伝カウンセリングを受けることができます。

解析に関する費用の負担はありません。

説明者の氏名および職名

---

説明者の署名または記名・押印

---

以上について、説明文書を用いて説明を受けたことをチェックを入れて確認し、次に研究協力及び結果の開示についての意思を明らかにします。(1・2・3のいずれか及び4・5のいずれかに○を付け、署名して下さい。)

1. 本遺伝子解析を受けることに同意します。また、私の検体が将来、実施される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。
2. 本遺伝子解析を受けることに同意します。しかし、私の検体を将来、医学研究に使用しないでください。
3. 本遺伝子解析を受けることに同意しません。
4. 私の検体の本遺伝子解析の結果を知りたい。
5. 私の検体の本遺伝子解析の結果を今は知りたくないが、私が後日(5年以内)希望したときには教えてほしい。

本人氏名： \_\_\_\_\_

住所： \_\_\_\_\_

電話： \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

本人署名または記名・押印： \_\_\_\_\_

代諾者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者と本人との関係： \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

代諾者署名または記名・押印： \_\_\_\_\_

<追加事項>

偶然に重要な遺伝情報が見つかった場合、それを知りたいですか？(いずれかに○をつけてください) ・はい ・いいえ

不慮の事故等で遺伝子解析の結果を聞くことができなくなった場合、どうされますか？(いずれかに○をつけてください) ・誰にも伝えない。 ・下記の人に伝えて欲しい。

氏名：

続柄：

住所：

電話番号：

\* 本意思の確認書のコピー一部を必ずもらってください

研究責任者

和田敬仁

神奈川県立こども医療センター 神経内科

〒232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4

電話；045-711-2351 FAX；045-721-3324

E-mail: twada@kcmc.jp

## 資料 6

### ATR-X 症候群をお持ちの患者さんやご家族と共に

Q. ATR-X とは、どのような疾患ですか？

A. ATR-X は、X 連鎖  $\alpha$  サラセミア・精神遅滞症候群 (X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome) の略称です。

「X 連鎖」とは；発症の原因となる遺伝子（設計図）が X 染色体に載っている、ということを表しています。（後で、ご説明します）

「 $\alpha$  サラセミア」とは；血液中の赤血球の中にある、酸素を運ぶ役目をしているヘモグロビンを構成するグロビンというタンパクは  $\alpha$  と  $\beta$  を 2 つずつ、計 4 つが組み合わさって出来ています。 $\alpha$  サラセミアでは、 $\alpha$  鎖が量的に不足していて、 $\beta$  鎖が過剰な状態を指します。

精神遅滞とは；通常、運動や言葉の発達の遅れを伴います。

Q. 疾患について、もう少し詳しく教えてください。

A.

1. 患者さんは、皆さん男性です。
2. 精神運動発達の遅れ：多くの患者さんでは、言葉を使ってお話しをすることが難しいです。しかし、ジェスチャなどで、コミュニケーションが可能な患者さんもいらっしゃいます。自分で歩くことが困難な患者さんが多く、歩き始めが 10 歳代と遅れることがほとんどですが、3 歳くらいから歩き始める方もいらっしゃいます。  
アルファサラセミア（血液のなかの酸素を運ぶグロビンというタンパク質が十分には作られていない。）
3. 消化器の症状：特に、嘔吐を繰り返す、空気を飲み込んでお腹が張ってくる、腸管の動きが悪くなる（イレウス）、便秘を繰り返す、などが頻度が多い症状です。周期的に繰り返す患者さんもいらっしゃいます。乳児期には、経管栄養が必要な患者さんが多いですが、乳児期を過ぎると経口可能となるかたが多いです。
4. 骨格。背骨が曲がる（側弯症）、指の関節がまっすぐ伸びにくい、といった症状を認めることがあります。
5. 外性器：精巣が降りきらない（停留睾丸）、小さい（小精巣）、ペニスが小さい、などの症状を認めることがあります。
6. 特徴的な顔立ち
7. 特徴的な行動：いつも口に手を入れている、手のひらを上にして首を絞める、手を口に入れて嘔吐を誘発する。常同運動（指をこねる、など）。周期的に、意識が悪くなる、元気がなくなる、何も食べなくなるといった発作（てんかん発作とは異なります）
8. サラセミア：検査で判る所見です。貧血の原因の一つですが、健康上の問題となるこ

とはほとんどありません。患者さんの20%では見つかりません。

9. てんかん：脳波異常を伴うてんかん発作を認める患者さんが3割ほどいらっしゃいますが、通常、お薬で改善しやすい、と考えられています。

Q. どうして、そのようなことが起こるのですか？

A. X染色体にある、ATRX遺伝子（設計図）が上手く働かないことにより、発症することが分かっています。

生まれつき持っているこの仕組みの設計図（遺伝子）が、上手く書かれていないことにより発症します。ですから、「妊娠中にこうしておけば良かった、こうしておけば防ぐことが出来た」という疾患ではありません。設計図が上手く書かれていなかった、ということは、偶然の出来事です。

Q. 染色体、遺伝子って何ですか？

A. ひと、みんな、お父さん、お母さんから設計図（遺伝子）をもらいます。

ヒトの設計図（遺伝子）の数は約3万種類あります。

ATRX遺伝子はその一つです。

「遺伝子＝設計図＝音楽の曲」「染色体＝カセットテープ」と考えるとわかりやすいです。お父さん、お母さんから曲（遺伝子）を渡す方法は、それぞれ、3万曲を23本のカセットテープ（染色体；第1～22巻と付録XあるいはY）に分けて、お子さんに伝えます。ですから、お子さんは、46本のカセットテープ（第1～22巻を2本ずつ、付録XとY、あるいは付録XとX）を受け取ります。

付録XとYをもらえば男の子、付録XとXをもらえば女の子ということになります。

3万曲は、お父さん、お母さんからそれぞれ受け取るので、同じ曲を2つずつもらうことになります。

ATRX遺伝子(曲)は付録Xのテープ(染色体)に載っています。

Q. どうして、男の子だけに発症するのですか？

A. それは、ATRXという設計図が、男性か女性かの性別を決める設計図と関連した場所にあるからです。

今注目している、ATRXという曲（遺伝子）は付録Xというテープ（染色体）に載っています。つまり、男の子（XとY）ならATRXという曲を1曲、女の子（2つのX）なら2曲持っていることになります。

女の子は2曲持っているので、1曲が上手く書かれていなくても、もう一つは問題ないので症状がありません。しかし、男の子の場合は、一曲しか持っていないので、これが上手く書かれていないと、正常な設計図を持たないことになり、病気になってしまいます。

これが、男の子だけで発症する理由です。

Q. どうして、設計図（遺伝子）が上手く書かれていないのですか？

A. 2つの場合があります。

(1) お母さんの2つの ATRX 遺伝子のうちの 하나가上手く書かれていなかった。（一般的に、遺伝するといわれているタイプ）

(2) お母さんの ATRX 遺伝子は2つとも正常だが、お子さんが作られる早い段階（受精卵）で、設計図の異常が起こった。（遺伝しないといわれているタイプ）

一般的に、お母さんが保因者（1のタイプ）である確率は2/3、保因者でない（2のタイプ）確率は1/3といわれています。

もし、お母様の男の兄弟、お母様の姉妹の男のお子さん、あるいは、お母様の母方のおじさんが同じ疾患を発症しているとする、お母様自身は（1）の保因者であることが確実となります。また、ご兄弟が2人以上で発症している場合（兄弟例）は、お母様が保因者である可能性は高くなります（まれに、性腺モザイクとよばれるタイプがあります。）

Q. もし、保因者と診断された場合、何か注意することはありますか？

A. お母さんが保因者であっても、健康であることには、今までと同様です。

次のお子さんを希望される場合は、いくつかの点を考慮しなくてはなりません。

もし、男の子だと、2分の1の確率で健常児、2分の1の確率でATR-Xの患者さんであると予想されます。女の子だと、皆、健常児ですが、保因者である確率は2分の1となります。

Q. 保因者かどうかは調べなくてはならないのですか？

A. かならずしも、明らかにする必要はありません。なぜなら、お母さんが保因者であるかどうかは、患者さんであるお子さんの医療には全く関係ないからです。もし、ご自分が保因者かどうかを調べたいとお考えだしたら、いろいろなことを考えなくてははいけません。十分な遺伝カウンセリングが必要です。

(1) なぜ、調べようとするのか？

(2) 結果が出た時に、誰にとって、役に立つ情報となるのか。

(3) 知らなくてもいい情報を知ってしまうことにはならないか？

(4) 検査自体が可能なのかどうか？

一方で、保因者であると診断されれば、次子を授かることを希望される場合、大切な情報となります。また、お母さん方に親族がいらっしゃる場合、必要な情報を親族に伝える必要があるかどうか、慎重に検討する必要があります。

特に、患者さんの、通常未成年である姉妹の保因者診断を行うことには、十分慎重である

べきで、通常、診断を受けようとする者が成人に達してから、自分の意思で受けることが原則です。

ここで、注意が必要です。X連鎖性の疾患で、お母様の保因者診断をすることは、決して、「犯人捜し」をしているのではないことに注意しなければなりません。

遺伝子の変化による疾患は、偶然の出来事です。お父様も、お母様も誰でも3万個の遺伝子のうち十数個は異常であると推定されています。皆健康でいられるのは、それぞれ2個ずつある遺伝子のうちの一方が壊れていても、何ら支障がないからです。ただし、お子様で偶然、壊れた遺伝子同士が出会った場合、発症することになります。X連鎖性の場合、上に述べた理由で、男子のみ発症することになり、女子は発症せずに、保因者となる可能性があります。

Q. 治療はありますか？

A. 現段階では、根本的な治療方法はありません。

しかし、イギリスや日本を中心に患者さんの情報が次第に集まってきているので、どのようなことに気をつければよいか、使わない方がいい薬があるか、など、少しずつ分かってきています。

Q. これからどうすればいいですか？

A. 症状は、患者さん一人一人皆違います。

主治医の先生を中心に、定期的に診察してもらうことが大切です。また、適切なリハビリテーションを行って、手足を十分動かさないことで関節が硬くならないようにすること、は大切です。

ATR-X 症候群は、未だ余り知られておらず、医学的な情報が十分ではありません。お父様、お母様方が一番の主治医です。情報を交換しながら、お子さんと共に皆さんで頑張っていきましょう。

(作成：神奈川県立こども医療センター 神経内科 和田敬仁、平成24年3月1日)

連絡先：twada@kcmc.jp

## Abstract/Session Information for Program Number 351

[Print](#) [Close window](#)**Session Information****Session Title:** 59. Neurogenetics and Brain Development **Session Type:** Platform**Session Location:** Ballroom B, Level 3, Convention Center **Session Time:** Fri Nov 5, 2010 04:30PM-07:00PM**Abstract Information****Program Number:** 351 **Presentation Time:** 05:30PM-05:45PM**Keywords:** Clinical Genetics and Dysmorphology, KW106 - MENTAL RETARDATION, KW046 - DYSMORPHOLOGY, KW076 - GENETIC TESTING, KW119 - NATURAL HISTORY, KW134 - PHENOTYPE**Abstract Content**

**Clinical and Molecular genetic study of ATR-X syndrome Patients in JAPAN and proposal of clinical diagnostic criteria of ATR-X syndrome.** T. Wada<sup>1</sup>, H. Shimbo<sup>1</sup>, T. Mitani<sup>1</sup>, H. Osaka<sup>1</sup>, K. Kurosawa<sup>2</sup>, N. Okamoto<sup>3</sup> 1) Division of Neurology, Kanagawa Children's Med Center, Yokohama, Kanagawa, Japan; 2) Division of Genetics, Kanagawa Children's Med Center, Yokohama, Kanagawa, Japan; 3) Department of Medical Genetics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan.

X-linked  $\alpha$ -thalassemia/ mental retardation (ATR-X) syndrome (OMIM301040) is among X-linked mental retardation syndromes, which is due to mutations of ATRX gene. More than 200 patients in the world, including more than 60 Japanese cases, have been diagnosed as ATR-X syndrome. ATR-X syndrome seems a rare disease, however, more patients should remain to be diagnosed. In 2010, we have established ATR-X syndrome Japan Network for patients and their families, and we have surveyed ATR-X syndrome patients in Japan. Molecular genetically, we have found ATRX gene mutations in 56 patients from 45 families in JAPAN, which include 35 missense mutations, one nonsense mutation, 2 splicing mutations, one nonsense mutations, 4 frame shift mutations, one exonic deletion, and one large insertion. As reported previously, most mutations reside in two functionally important regions, ADD domains and chromatin remodeling domain, but some mutations are out of these domains. A nucleotide, IVS34+4A>G, leading to skipping of exon 34. Interestingly the patient with this mutation showed no severe genital abnormalities, whereas previously reported patients with mutations around this C-terminal region showed severe genital abnormalities. Clinically, from the medical information of more than 60 Japanese ATR-X patients registered in our database, we propose a diagnostic criteria of ATR-X syndromes to assist the clinician in making a timely and accurate diagnosis. This criteria consists of four clinical features; consistent (>90%), frequent (>50%), associated (<50%), and other supporting features. The consistent feature includes male patient, severe mental retardation, hypotonic facies, gastrointestinal abnormalities (gastroesophageal reflux, aerophagia, ileus, constipation, etc), and characteristic behavior (autistic behavior, self-vomiting, avoiding eye contact, stereotype movement, etc). We hope that this criteria will 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 validity of this criteria, and update the consensus for it in the near future.

[Print](#) [Close window](#)

*The American Society of Human Genetics*  
 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD  
 Phone: 301-634-7300, Fax: 301-634-7079  
 Questions and Comments: [ashqmeetings@asha.org](mailto:ashqmeetings@asha.org)

**Clinical and Molecular Genetic Study of ATR-X syndrome Patients in JAPAN and Proposal of Clinical Diagnostic Criteria of ATR-X syndrome**

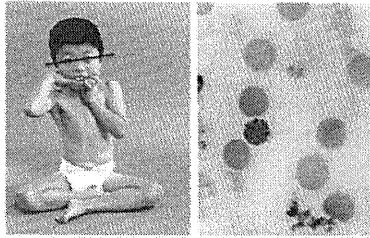
Wada T<sup>1</sup>, Shimbo T<sup>1</sup>, Mitani H<sup>1</sup>, Osaka H<sup>1</sup>, Kurosawa N<sup>1</sup>, Okamoto N<sup>2</sup>

1. Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, JAPAN  
 2. Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, JAPAN

60<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Washington DC, 2010 Nov. 5th

### ATR-X syndrome

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

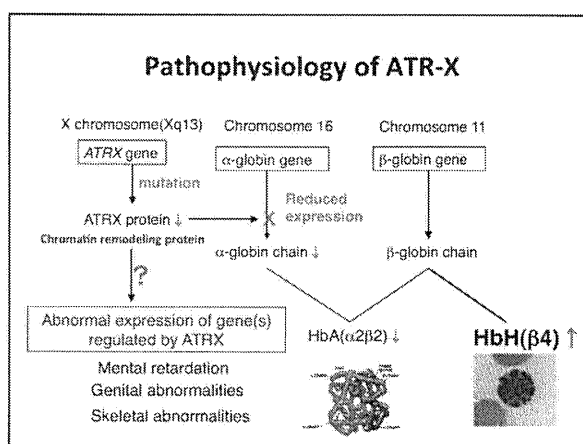


- Male patients
- Severe mental retardation
- HbH ( $\alpha$ -thalassemia)
- Characteristic facies
- Genital abnormalities
- Skeletal abnormalities
- Characteristic behavior
- Mutation of *ATRX* gene on Xq13.3
- More than 200 patients in the world, including 40 Japanese patients [Gibbons RJ, Wada T, et al. Hum Mut, 2008]

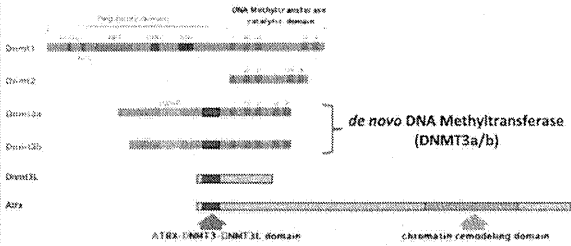
### ATRX gene mutation causes both Syndromic and non-specific X-linked mental retardation

- Syndromic X-linked MR
  - ATR-X
    - ATR-X in female [Badens C, Am J Med Genet, 2006]
  - X-linked MR with spastic paraplegia
    - Juberg-Marsidi syndrome
    - Carpenter-Waziri syndrome
    - Holmes-Gang syndrome
    - Smith-Fineman-Myers syndrome
    - Chudley-Lowry syndrome
- Non-specific MR in male [Guerrini R. Ann Neurol, 2000; Yntema HG. Am J Med Genet, 2002]
- Non-specific MR in female [Wada T. Am J Med Genet, 2005]

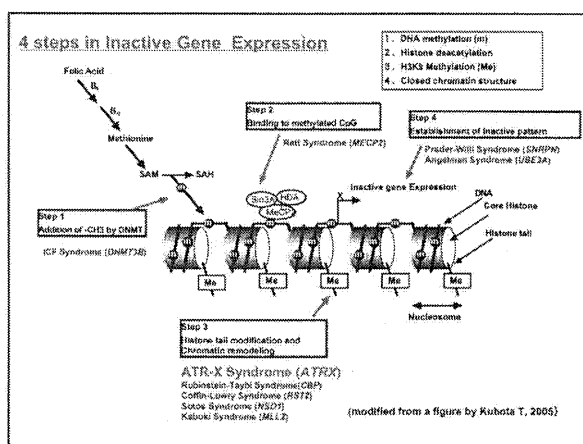
⇒ ATR-X syndrome



ATRX protein is a chromatin remodeling protein, which share the domain with *de novo* DNA Methyltransferase (DNMT3a/b)



ATRX is involved in the establishment or maintenance of DNA methylation [Gibbons RJ, 2000]





ATR-X症候群 ネットワーク ジャパン Only in Japanese

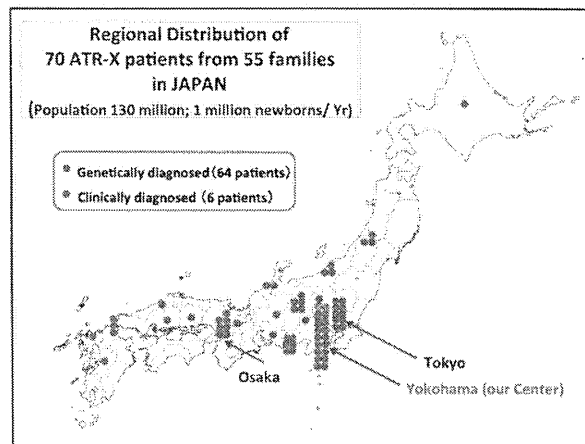
### ATR-X syndrome Network Japan

**\*For patients & families, and all involved in ATR-X syndrome**

- To provide clinical information to patients and families
- To exchange information between families
- To make ATR-X syndrome known to doctors
- To register patients, and collect clinical information
- To offer molecular genetic testing
- To do clinical and basic study for ATR-X syndrome

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

ATR-X Meeting in Yokohama, 2010 Feb



### Estimation of the prevalence of ATR-X syndrome

Down syndrome	V.S.	ATR-X syndrome
1599 patients for 25 years		11 patients from 9 families for 25years

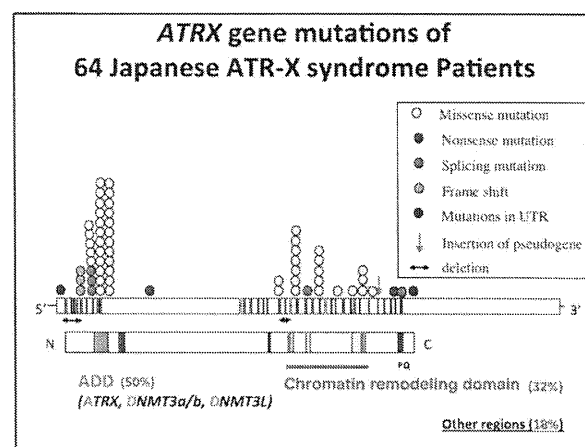
**Down syndrome : ATR-X syndrome=145:1**

Down syndrome	ATR-X syndrome
10-12 patients / 10,000 newborns	1 patients / 60,000-70,000 newborn boys

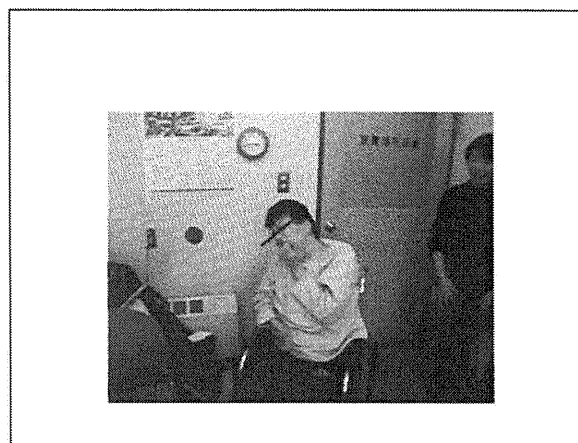
**1 million Newborn in JAPAN => 7 - 9 New ATR-X Patients every year**

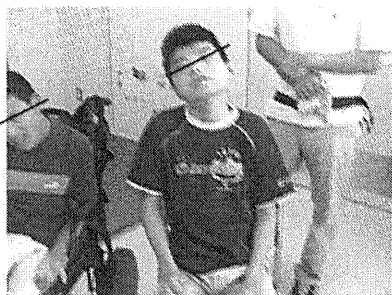
Considering the probability of substantial under-ascertainment, the prevalence can be much higher; 1 patients / 30,000-40,000 newborn boys ?

(from data of Dr. Kurosawa, Div. of Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, JAPAN)



- III-2; 1Yr4Mo, boy
- Clinical course
  - At birth
    - G.A. 39w3d, Wt3025g, HC31.7
    - Asphyxia (-)
  - Neonate
    - Poor feeding, poor weight gain
  - Infant
    - Monthly attack of poor feeding and dehydration
- Delayed development
  - Head control, 9mo; Sitting, not yet
  - No meaningful words
- Physical features
  - General hypotonia
  - Characteristic facies; hypotonic facies
  - Genital abnormalities
    - Small and andescended testis
  - Skeletal abnormalities
    - Contracture of fingers
  - Eye contact is rare





### Diagnostic criteria of ATR-X syndrome (extracts)

#### Consistent & Diagnostic signs and symptoms (>90%)

1. Male patients
2. Severe mental retardation  
no meaningful words
3. hypotonic facies  
Microcephaly, Upswept of the frontal hair, hypertelorism, depressed nasal bridge, small triangular nose, tented upper lip, prominent lower lip, open mouth,
4. Gastrointestinal abnormalities  
feeding difficulty (need gavage feeding), vomiting, gastroesophageal reflux, aerophagia, ileus, constipation, excessive drooling
5. Characteristic behavior and/or posture  
Autistic behavior: avoiding eye contact, stereotype movement  
Emotionally labile; bouts of prolonged crying or laughing  
Looking up obliquely with his chin up, Tilting his head  
Self injury or self-vomiting; pushing up his jaw or throttling his neck with his palm upward

#### Frequent signs and symptoms (>50%)

Neonate: general hypotonia

Abnormal External genitalia; small or undescended testes, micropenis, hypospadias

Skeletal anomalies; tapered digits, joint contracture, kyphosis or scoliosis

Growth; short stature

Testing: HbH inclusions in erythrocyte by Brilliant cresyl blue staining (80%)

#### Associated signs and symptoms (<50%)

CNS; epilepsy, abnormal brain MRI (cerebral atrophy, abnormal signal of white matter, agenesis of corpus callosum)

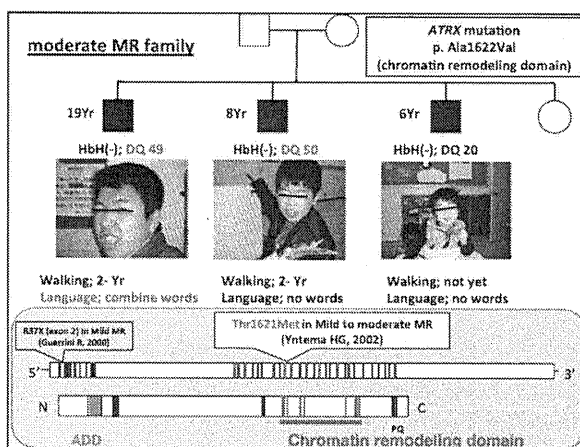
Congenital Hear disease;

Kidney; anomaly

Eye; strabismus, cataract

Miscellaneous; periodic attack of poor activity and/or feeding for several days, apnea or cyanosis attack

Others; X-linked suspected family history (*de novo* -30%)



### Discussion (1/2)

- We should evaluate the validity of this criteria
  - We have analyzed patients, whose phenotypes are relatively typical (selection bias).
  - ATRX mutation can cause wider clinical spectrum.
  - We should do ATRX mutation analysis for mental retardation patients, and re-evaluate their clinical phenotype as ATRX gene mutation "positive".
- The prevalence of ATR-X syndrome may be much higher than expected.
  - 1 patients / 30,000–40,000 newborn boys?
  - Many patients remains to be diagnosed.

### Discussion (2/2)

- No apparent genotype-phenotype correlations
  - Mutations in chromatin remodeling may cause milder phenotypes.
- We should analyze ATR-X-LIKE patients who have no ATRX mutations.
  - Are their diagnosis other syndromes, just similar to ATR-X syndrome, with other gene mutations ?
  - Do they have ATRX mutations, which cannot be detected by our method?
  - Are they ATR-X patients, whose mutated gene product work with ATRX protein?
- All patient should be registered and further and long-term study needed.

## Acknowledgement

I thank patients & their families, and their doctors.

- Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford, UK
  - Gibbons RJ
- Kanagawa Children's Medical Center
  - Kurosawa K, Enomoto K, Nishikawa T
  - Osaka H, Shimbo H, Mitani T, Wada T
- Hokkaido University
  - Saitoh S
- Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
  - Okamoto N
- Shinshu University
  - Fukushima Y
- Yokohama City University,
  - Matsumoto N
- The Graduate University for Advanced Studies
  - Tanabe H
- National Center of Neurology and Psychiatry
  - Goto Y

The research grant for Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan supports this work



By Ms Chiaki Sakuyama,  
Kanagawa Children's Medical Center

## 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.