

201324149A

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症候群の臨床研究および
基礎研究のための基盤整備に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田 敬 仁

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
ATR-X症候群の臨床研究および基礎研究のための基盤整備に関する研究 和田敬仁	1
図1～4	6
資料1 ATR-X症候群 診断基準	8
資料2 ATR-X症候群 治療・管理指針	10
資料3 第4回 ATR-X症候群 勉強会 スライド資料	15
資料4 第4回 ATR-X症候群 勉強会 塩田倫史先生 ご講演資料	23
資料5 ATR-X症候群 日本人患者さんの遺伝子変異のまとめ	26
II. 分担研究報告	
1. ATR-X症候群の神経学所見に関する研究 岡本伸彦	29
2. ATR-X症候群の分子遺伝学的診断に関する研究 小坂 仁	32
3. バイオアナライザーを用いたX染色体不活化解析 黒澤健司	35
4. 3D-FISH法を用いたATRX遺伝子と α グロビン遺伝子の空間配置の 解析によるATR-X症候群の病態解明に関する研究 田辺秀之	39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	43
V. 班構成員名簿	49

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究報告書

ATR-X症候群の臨床研究および基礎研究のための基盤整備に関する研究

研究代表者 和田敬仁 京都大学大学院医学研究科

研究要旨

臨床研究においては、全国の医療機関から確定診断あるいは鑑別診断としてATR-X症候群の責任遺伝子ATR_Xの解析依頼を受け、診断に貢献し、現在までに80例の分子遺伝学および臨床的情報を蓄積している。診断基準、管理指針を作成し、今後の診療に役立つことが期待される。また、患者・ご家族および関係する医療者を含む多職種に対する勉強会を開催し、最新の情報を共有している。基礎研究においては、従来方法では解析できなかった女性保因者における体細胞モザイクの解析方法を確立した。また、3D-FISH法を用いた病態解析により、将来の治療薬の効果判定に役立つ可能性が示された。今後の臨床および基礎研究推進のためのバイオリソース基盤整備を進め、現在、病態解明および治療薬の開発のため、国内外との共同研究を進めている。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター 部長

小坂仁 自治医科大学 教授

黒澤健司 神奈川県立こども医療センター 部長

田辺秀之 総合研究大学院大学 准教授

A. 研究目的

精神遅滞(MR/ID:mental retardation/intellectual disability)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 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X:X-linked α -thalassemia/Mental Retardation)症候群は、重度精神遅滞、特異顔貌、・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 RJ 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。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。そのメカニズムは不明だが、少しずつ解明されてきている。

ATR-X症候群は、日本国内には約80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。

平成21-23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により研究班を立ち上げ、臨床的研究および基礎的研究をすすめてきた。

平成25年度以降は以下を目標とした。

- ✓作成した臨床診断の妥当性の評価
- ✓患者の臨床情報のデータベース化の継続
- ✓家族会の開催による臨床情報をの共有化
- ✓わが国のエビデンスに基づいた診断・診療および治療指針の作成
- ✓患者検体のリサーチリソースの構築と病態解明の基礎研究を推進

B. 研究方法

全国の主治医から臨床的にATR-X症候群と診断あるいは疑われる患者をご紹介頂き、分子遺伝学的解析を行い、確定診断するとともに、臨床情報を収集した。

具体的内容に関しては、事項 3. 研究結果を参照。

(倫理面への配慮)

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した。

本研究に際して、「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」、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」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確認した。

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、研究代表者が、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。

C. 研究結果

患者の臨床情報解析のための臨床的研究

1. 患者臨床情報の収集およびデータベースの作成 (和田、黒澤、岡本)

2. 患者データベースの管理 (和田)

現在までに、全国の医療機関から紹介された80名の患者の医療情報を登録している。より有効な活用のためのデータベースを構築中である。(図1)

3. 診断基準(案)の妥当性の検討 (和田、黒澤、岡本)

診断基準(案)を作成・発表(アメリカ人類遺伝学会、2010年)した。症例数が増えると共に、非典型的な症例が増えることが予想され、医療者が効率的に診断するための診断基準(案)を改訂した。(資料1)

4. エビデンスに基づいた診療手引きの作成と健康管理方法の検討 (和田、黒澤、岡本)

個々の患者の医療情報データベースをもとに、本疾患の自然歴を検討し、診断基準を確立し、個々の患者の健康状態にそった管理方法を検討し、より客観性の高い診療(診断・治療・支援)の手引きを作成した。(資料2)

5. 患者・家族や医療者を対象にした情報提供 (和田、黒澤、小坂)

本症について有用で正確な情報をアクセスしやすく、かつ利用しやすい形で提供するために、ホームページ(ATR-X症候群 ネットワーク ジャパン <http://kcmc.jp/ATR-X/index.html>)を作成し、医療情報を医療者および患者・家族と共有することにより、疾患の認知度を高めている。

また、平成21年度より開催してきた、X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群(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25年度は、平成26年3月1日に特定非営利活動法人 希少難病患者支援事務局(SORD)の主催するR-7000 Live&Marketに協力して、第4回勉強会を京都市勧業館『みやこめっせ』で開催する。東北大学大学院薬学部 塩田倫史先生によりAtrxモデルマウスを用いた基礎研究に関してご講演(『ATR-X症候群モデルマウスの評価と症状改善薬の探索』)いただき、将来の治療研究の可能性について、患者・家族間と情報交換を共有した。(資料3、4)

ATR-X病態解析のための基礎的研究

6. 細胞および分子遺伝学的解析 (和田、小坂、黒澤)

現在までに、全国の医療機関から紹介された80名の患者の分子遺伝学的診断をおこなっている。25年度中は、10例の検体を依頼され、うち4例でATR-X遺伝子の変異を同定し、分子遺伝学的に確定診断した。(図2、資料5)

7. 患者検体の保存とリサーチリソースとしての活用 (和田、黒澤、岡本)

本疾患の病態解明のための基礎研究の推進のため、患者検体の保存と共に、研究者に検体を提供するためのリサーチリソースの基盤整備を行っている。

現在までに患者の皮膚線維芽細胞からiPS細胞の作成(熊本大学 発生医学研究所幹細胞部門 幹細胞誘導分野 江良 択実教授)を行い、樹立(1例)あるいは樹立中(2例)である。

11. 病態解明のための3D-FISH法を用いた細胞分子遺伝学的な検討 (田辺)

エピジェネティクス破綻のメカニズム解明のため、3D-FISH法を用いた細胞機能学的解析を行い、ATR-X遺伝子と標的遺伝子の一つである α グロビン遺伝子との空間配置を解析し、患者由来細胞においては正常者由来細胞とは異なる挙動を示した。今後、治療薬の効果判定に有用であるか、検討する予定である。

12. Atrxモデルマウスを用いた病態研究と患者さんへの臨床応用の検討 (和田)

東北大学大学院薬学部塩田倫史先生がAtrxモデルマウスを用いて病態解析をされている。特にゲノム上のGカルテット構造とATR-Xタンパクの関連に注目し、ある化学物質がAtrxモデルマウスの認知症状の改善に有効であるデータを蓄積中であり、現在、患者さんへの臨床応用にむけて、準備中である。また、本研究により樹立されたiPS細胞を用いた病態解析が始まっている。(図3)

【国際的共同研究】

12. 海外研究グループとの情報交換および国際的な診断基準作成 (和田)

ATR-X 症候群の研究の第一人者である

Oxford大学RJ Gibbons教授の来日に伴い、”Understanding the role of the chromatin remodeling factor ATRX in health and disease”のタイトルでご講演いただき、臨床および基礎的研究における情報交換を行った(平成26年3月21日)。(図4)

D. 考察

臨床研究においては、現時点で、すでに80名の患者を登録しており、これは、日本で診断されている症例の9割以上の分子遺伝学的診断に関わり、かつ、ほとんどの症例の医療情報を把握していると推定される。

また、今年度のみで00症例の患者でATR-X症候群が疑われ、紹介されいており、年々、その数が増加していることから、ATR-X症候群が医療関係者に周知され、鑑別診断として検討される機会が増えてきていることが想像され、論文発表、勉強会、ホームページが有効に働いていると考えられる。一方、日本国内では年間に、約5-10名の患者が出生していることを考慮すると、まだ、診断されていない症例が少なくないことが推測され、当疾患の更なる周知が必要である。

患者の医療情報のデータベース化は順調に進んでいるが、医療情報が不十分な症例もあり、今後の確認作業が必要である。

基礎研究においては、iPS細胞の樹立により、これを用いた病態解析が始まったばかりであり、今後の研究の進展が期待される。

東北大学大学院塩田倫史先生によるAtrxマウスを用いた研究により、病態解明とともに、治療法の可能性が出てきたため、患者のネットワークを介して、患者への投与に関する臨床研究の準備を進めている。

E. 結論

1) 達成度について

臨床研究においては、上述したように日本国内の患者の9割以上を把握していると推定され、そのデータベースは充実しつつあると評価される。

基礎研究に関しても、病態解明に関するデータが蓄積され、また、それを検証するiPS細胞の樹立も進んでおり、今後の基礎研究の推進が期待される。

とくに、ある化学物質(すでに食品サプリメントとして販売されているものが)が治療法の候補となっており、患者への投与に向け、準備が進められている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ATR-X症候群に関する臨床研究は世界では数少ないが、第一人者であるOxford大学RJ Gibbons教授とは定期的に情報交換し、今後国際的なデータを発表していくことが期待される。

また、ATRXタンパクが先天奇形症候群ではなく、悪性腫瘍の進展に関わる報告が増えてきていることから、本研究で樹立したiPS細胞の病態解析への利用が期待される。

3) 今後の展望について

臨床、基礎研究とも一層の充実が期待される。

4) 研究内容の効率性について

臨床研究を進める上での全国の主治医からの患者の紹介や医療情報の収集を今後も継続していく。

基礎研究に関しては、本研究による検体数の充実、iPS細胞化が進められており、また、基礎研究者との共同研究も継続しており、来年度以降の研究の進展が期待される。

F. 健康危険情報

本年度2次募集による、後期からの研究開始ではあるが、来年度への研究継続へ向けて、順調に進んでいる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 海老島優子、三崎貴子、大和謙二、奥野毅彦、和田敬仁、末廣豊. 喉頭軟化症による無呼吸発作を繰り返したX連鎖αサラセミア・精神遅滞(ATR-X)症候群の1症例. 脳と発達 45:44-48, 2013.

2. 和田敬仁, 小杉真司遺伝子診断の指針. 内分泌・糖尿病・代謝内科37:474-478, 2013.

3. 三宅 英由, 和田敬仁. 【クローズアップ 新しい子どもの病気】奇形症候群 新しく発見された疾患 クロマチン異常症(CHARGE症候群、Cornelia de Lange症候群、Coffin-Siris症候群). 小児内科4:1053-1055, 2013

4. 岡本伸彦「臨床医が知っておきたい先天異常」Coffin-Siris症候群 小児科臨床66:1383-1388, 2013

5. 岡本伸彦「Coffin-Siris症候群とSWI/SNFクロマチン・リモデリング複合体」小児科診療 76:1137-1141, 2013

6. 黒澤健司 先天異常の疫学 小児科臨床 2013;66:1201-1208.

7. 黒澤健司 ヒストン修飾酵素異常症 特集:エピジェネティクスと病. 遺伝子医学MOOK Vol. 25 pp217-222, 201

8. Wada T*, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic features in X-linked α-thalassemia/mental retardation syndrome. Am J Neuroradiol 34:2034-8,2013

9. Wada T*, Haddad MR, Yi L, Murakami T, Sasaki A, Shimbo H, Kodama H, Osaka H, Kaler SG. A novel two-nucleotide deletion in the *ATP7A* gene associated with delayed infantile onset of Menkes disease. Pediatr Neurol. (in print)

10. Ohshiro-Sasaki A, Shimbo H, Takano K, Wada T*, Osaka H. A three-year-old boy with glucose transporter type 1 deficiency syndrome presenting with episodic ataxia. Pediatr Neurol 50,99-100, 2014.

11. Kato H, Miyake F, Shimbo H, Ohya M, Sugawara H, Aida N, Anzai R, Takagi M, Okuda M, Takano K, Wada T*, Iai M, Yamashita S, Osaka H. Urine screening for patients with developmental disabilities detected a patient with creatine transporter deficiency due to a novel missense mutation in SLC6A8. Brain Dev. 2013 Sep 14. [Epub ahead of print]

12. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. Clin Genet. 2013 [Epub ahead of print]

13. Shimbo H, Ninomiya S, Kurosawa K, Wada T. A case report of two brothers with ATR-X syndrome due to low maternal frequency of somatic mosaicism for an intragenic deletion in the *ATRX*. J Hum Genet. (in press)

14. Watanabe T, Arai K, Takahashi M, Ohno M, Sato K, Fuchimoto Y, Wada T, Ida S, Kawahara H, Kanamori Y. Esophago-gastric motility and nutritional management in a child with ATR-X syndrome. Pediatrics International. (accepted)

2. 学会発表

1. 和田敬仁、伴紘文、松藤まゆみ、岡本伸彦、榎本啓典、黒澤健司、相田典子. 白質異常症としてのATR

- X症候群. 第20回日本遺伝子診療学会 (2013. 7. 18. 浜松)
2. 和田敬仁. クロマチン病とATR-X症候群. 第63回関西ディズモルフォロジー研究会 (2013. 9. 28. 大阪)
 3. 岡本 伸彦 先天異常とエピゲノム (オーバービュー) シンポジウム 第58回日本人類遺伝学会 (2013. 11. 20-23. 仙台)
 4. 黒澤健司, 黒田友紀子, 大橋育子, 田上幸治, 高野亨子, 和田敬仁, 井合瑞江, 松井潔, 小坂仁 自閉症・発達遅滞病因検索としてのマイクロアレイ染色体検査. 第55回日本小児神経学会学術集会 2013. 5. 30-6. 1 大分
 5. 黒澤健司 小児病院における次世代シーケンスの臨床応用 (シンポジウム) 第53回日本先天異常学会学術集会 2013. 7. 21-23. 大
 6. Wada T, Tachikawa M, Ito S, Ohtsuki S, Shimbo H, Osaka H. A molecular genetic study of Japanese families of Creative Transporter Deficiency. 63th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (2013.10.22-26.Boston)
 7. Naruto T, Kuroda Y, Ohashi I, Kurosawa K. Clinical application for gene disorders in children using bench top sequencer. 63rd American Society of Human Genetics, (2013.10.22-26.Boston)
 8. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Application of targeted next-generation sequencing in the diagnosis of pediatric neurological disorders. 63rd American Society of Human Genetics, (2013. 10.22-26.Boston)
- 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

図1

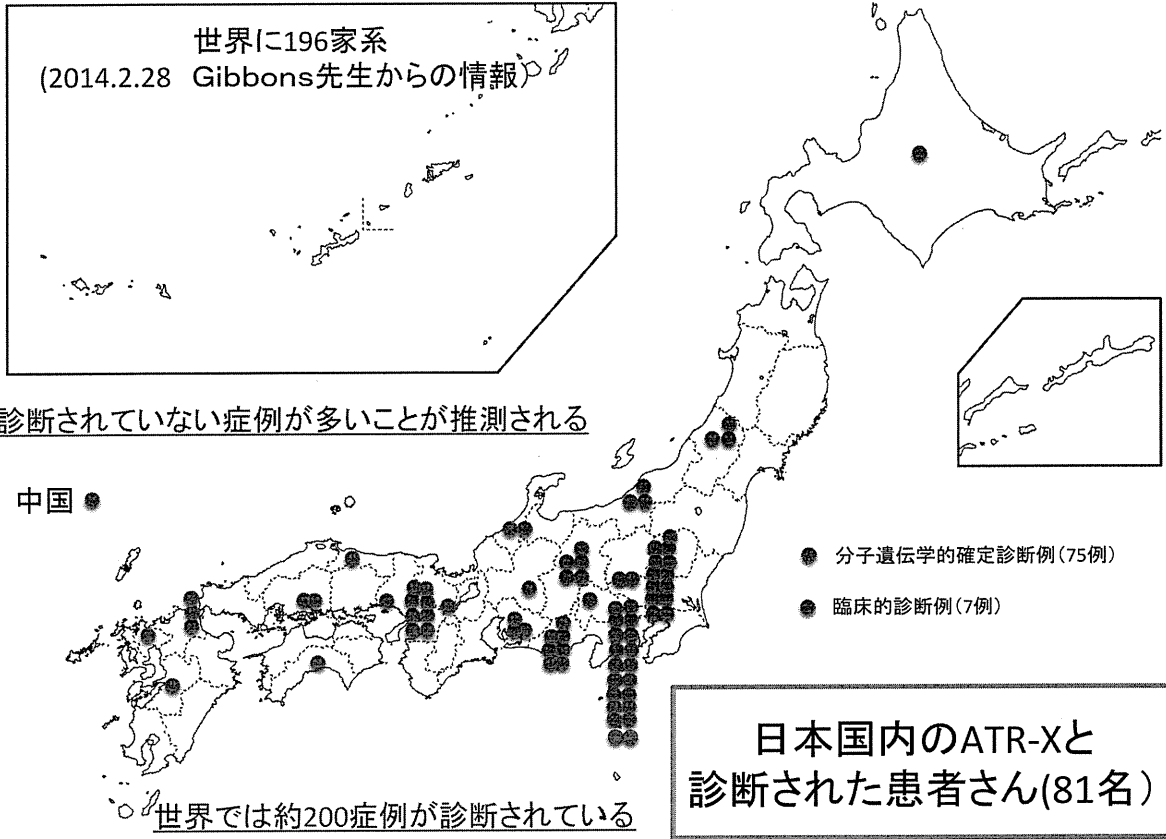


図2

ATR-X症候群の日本人患者67例の ATR_X 遺伝子変異

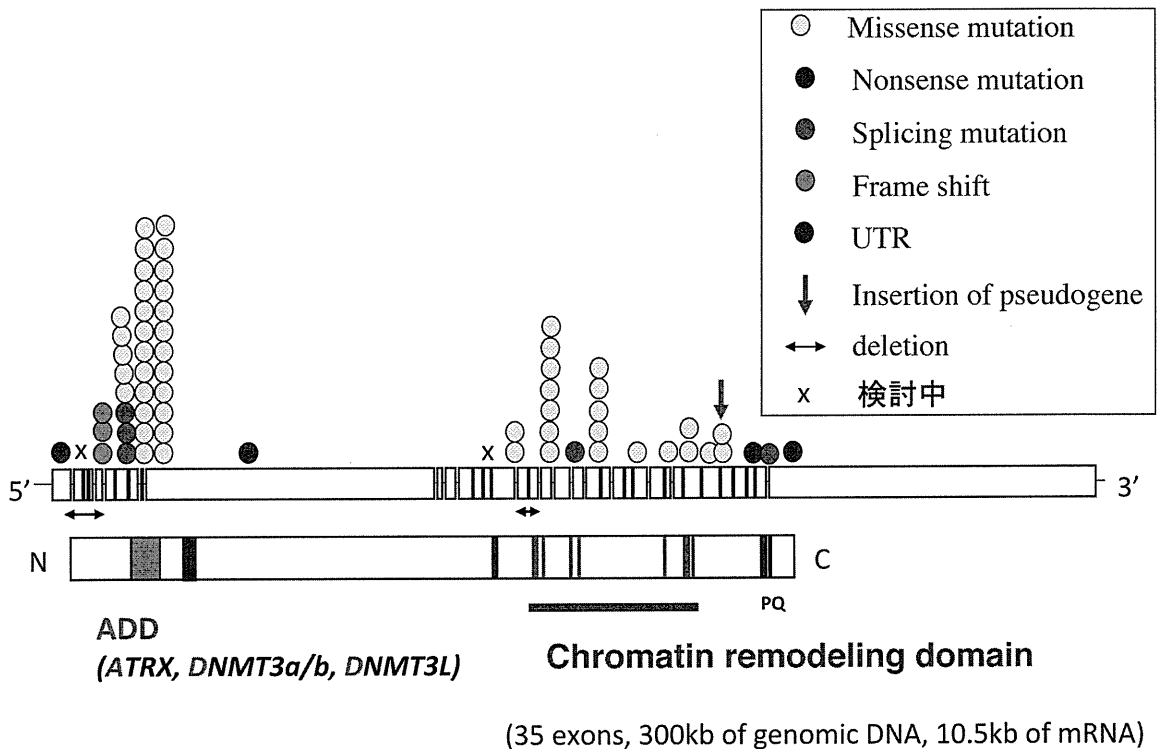


図3

ATR-X症候群
治療薬の開発

平成26年度

基礎研究

臨床研究

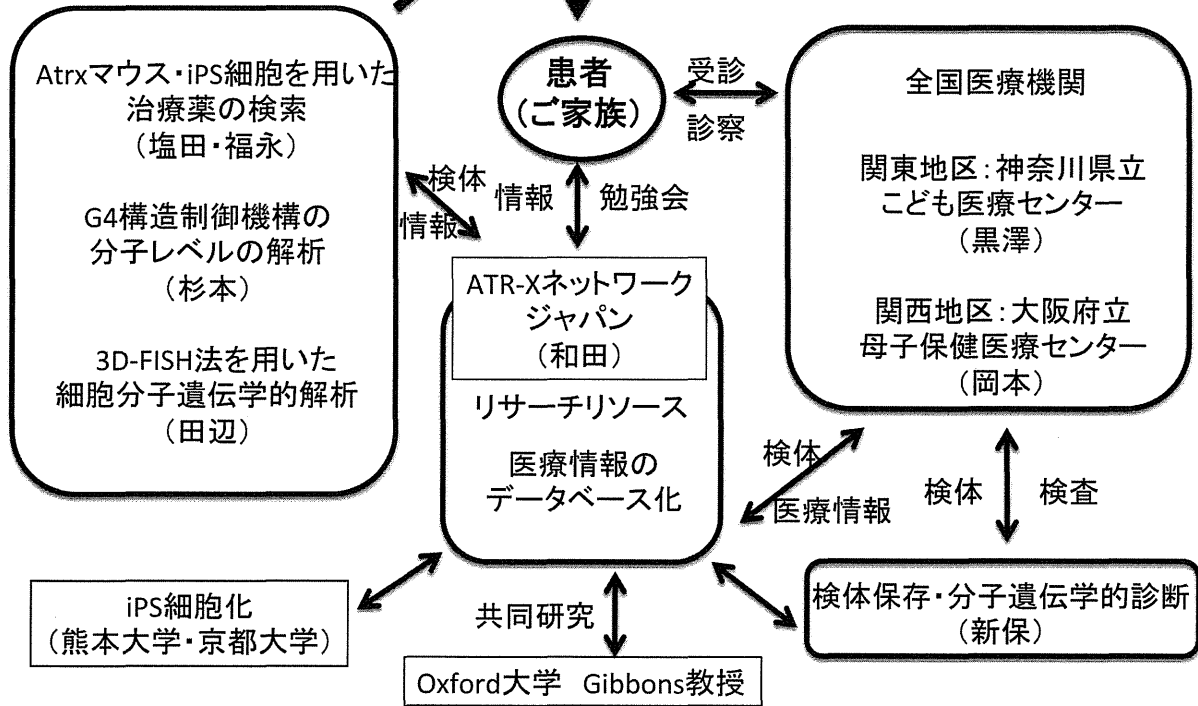


図4

講演会

“Understanding the role of the chromatin remodelling factor ATRX
in health and disease”

講師: Richard Gibbons教授(英国Oxford大学)

Professor of Clinical Genetics
Hon Consultant Clinical Geneticist
MRC Molecular Haematology Unit
Weatherall Institute of Molecular Medicine
John Radcliffe Hospital

日時: 平成26年3月20日(木曜日)

午後6時から7時半

場所: 京都大学医学部付属病院 第二臨床講堂

【連絡先】京都大学大学院医学研究科 医療倫理学・遺伝医療学分野
京都大学医学部付属病院遺伝子診療部
和田敬仁 (wadataka@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

ATR-X (X連鎖 α サラセミア・精神遅滞) 症候群

診断基準

(平成 25 年度版; 試案 改訂中)

【診断基準】

必発症状・所見 (>90%) (5 つ揃えば、ATR-X 症候群を強く疑う所見)

1. 男性患者
2. 重度精神運動発達
3. 特徴的顔貌
顔面中心部の低形成 (鼻孔が上向き、厚い下口唇、鼻根部が平低、三角口、すき間の空いた門歯)、小頭、耳介低位
4. 消化器系の異常
空気嚥下症、嘔吐、胃食道逆流、便秘、イレウス、流涎過多
5. 特異的症状・行動
手を口に突っ込み嘔吐を誘発
突然の笑い発作、感情の高ぶり
自閉症様：視線を合わそうとしない、常同運動 (指をこする、など)
姿勢：斜め上を見上げる、手のひらを上に向けて、顎を突き上げる、あるいは首をしめる仕草
自傷行為

高頻度に認める症状・所見(50%以上)

- 新生児期
哺乳障害(経管栄養を必要とする)、筋緊張低下
- 外性器の異常
小精巣、停留精巣、小陰茎、女性外性器様
- 消化器系の異常
空気嚥下症、嘔吐、胃食道逆流、便秘、イレウス、流涎過多
- 骨格の異常
先細りの指、第 5 指短指症、指関節の屈曲拘縮
- 発育 低身長
- 姿勢・運動の異常
自閉症様：視線を合わそうとしない
常同運動：指をこする(pill-rolling),
姿勢：斜め上を見上げる、顎を手のひらを返して突き上げる、あるいは首をしめるような仕草
自傷行為

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

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 80%）

頭部 MRI；脳の構造異常(脳萎縮、脳梁欠損症)、白質の信号異常、髄鞘化遅延、白質脳症、進行性の脳萎縮

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

【注意点】

症状は年齢、成長、発達とともに変化するので経時的な観察が必要。

ATR-X (X 連鎖 α サラセミア・精神遅滞) 症候群の

治療・管理指針

(平成 26 年度版 改訂中 試案)

A. 成長および摂食

乳児期の筋緊張低下がきわめて一般的であり、吸引のかかなりの困難性と関連している。十分な栄養を保証するために、細管（経鼻胃管）栄養法が数週間必要となることがある。持続的な栄養法の問題は、一部の小児に影響を及ぼし、胃食道逆流に関連することがある。栄養が重度に障害されている場合は、栄養胃瘻造設術が必要となることがある。

低身長症が、罹患者の 3 分の 2 にみられる。成長遅延が生涯を通じて明らかな症例や、思春期の成長スパートの時期に出現し始める症例もいる。

飲食物の拒絶のエピソードが生じることがあるが、原因は明らかではない。

【評価】

- ・摂食能力の妥当性を、診断された乳児において評価するべきである。
- ・定期的に身長や体重を評価し、成長曲線にプロットするべきである。

【治療】

- ・十分なカロリー摂取量を保証するための栄養コンサルテーションが必要となることがある。標準的な栄養法または経鼻胃管栄養法では十分な栄養が可能ではない場合は、胃瘻造設術を検討するべきである。
- ・飲食物の拒絶のエピソードは、入院および静脈内輸液が必要となることがある。消化性潰瘍または潜在性の酸逆流および食道炎の可能性を考慮するべきである。

B. 発達および行動

幼児期では、すべての重要な段階が遅延する。情報が入手可能であった罹患者 83 例のコホートでは、45%が 9 歳までに歩行ができるようになった。最終的に歩行ができた症例では、15 歳までに獲得された。わずかな言葉またはサインを示す者も何例かいるものの、ほとんどが発語することができない。これらの小児は、状況の理解しかできず、日常生活のほぼすべての活動に関して、介護者に依存する。部分的な排便および排尿の管理だけ達成することがある。有意語を話せない小児は、欲しい食物の所まで親を手で誘導したり、テレビをつけたりすることがあり、または、DVD プレーヤーの操作ができる症例もいる。小児期および成人期にかけて、新たなスキルが継続して習得される。

最近の報告を考慮すると、これまでに考えられていたよりも知的障害の程度が広範である可能性がある。

行動に関する系統的研究は、まで十分ではないが (Kurosawa ら, 1996; Wada ら, 1998)、これが診断的価値がある。罹患者は通常、満足し幸せな傾向にあると両親に記述される。罹患者は、通常自らの環境に適した幅広い感情を示す。しかし、持続性の笑いまたは泣きを伴う刺激によるものではない感情的爆発が報告されている。ほぼ躁病様の興奮または激越から引きこもりおよびうつ状態への突然の切り替えを伴う感情的変動が存在することが

ある。いくつかの症例において、泣きのエピソードは、おそらく胃腸管系に由来する疼痛と関連していると考えられている。

罹患者の多くは、介護者に優しく、身体的接触を好むが、自閉症様の行動を示す者もいる。そのような罹患者は、自分自身の世界に閉じこもっているように見え、ほとんど興味を示さないか、自分の周囲にいる者をほとんど認識しないことすらあり、視線交錯を避ける。後者の行動は、異常で持続性の姿勢と関連することがある。

罹患者は、落ち着きがなく、舞踏アテトゼ様の動作を示すことがある。しばしば、手を口の中に入れ、嘔吐を誘発することがある。時折、自分自身をかんだり、たたいたりする自傷行動をとる。自らの手で自身の首をたたいたり、押したり、しめつけたりして、チアノーゼの状態になることがあり、また、息こらえによりその状態になることもある。反復性の常同運動が出現することがあり、これは、丸まるめ運動または手の羽ばたき運動から、光を眺めながらの 1 つの場所での回転運動までさまざまであることがある。これらの特徴的な行動は、アンジェルマン症候群との鑑別で注意が必要である。

ATR-X 症候群患者は、大部分が社会的であり、他者、特に近親者または主介護者によく交流する。にもかかわらず、例えば同胞などの他者に対して、髪を引っ張る、つねる、ひっかくなどの攻撃的行動が生じることがある。これは、他者に注意が向かっているときに生じることが多い。

罹患者は、運動過剰になるとき、非常に動揺するとき、よく発声するとき、エピソードを示すことがある。これらのエピソードは、日中絶叫が続くというように非常に長引くことがあり、叩頭またはその他の自傷行動を伴うことがある。この原因は不明である。

【評価】

- ・乳児期から発達のスキルを定期的に評価することが必要である。

【治療】

- ・乳児刺激、早期介入、および特殊教育が、能力を最大限にするために重要である。
- ・個別化された教育および治療が、特にコミュニケーションの促進において必須である。
- ・罹患者は、一対一の治療により、社会化における改善を示すことがある。
- ・プロクロルペラジンなどの抗精神病薬は、重度の行動的問題の治療に有効であることがある。

C. 胃腸管

反復性嘔吐、逆流や、胃食道逆流が、特に幼児期においてよくみられる所見である。罹患した二卵性双生児 1 組の報告では、偶発的な偽性の胃捻転であったことが明らかとなった (Martucciello ら, 2006)。この病態では、胃は、腹膜靭帯が正常なシステムではなく、胃自身に巻きつくようにねじれる傾向があり、胃流出路閉塞および続発性の胃食道逆流に

至る。明らかに嚥下を嫌う様子が、数名の親から報告されており、非協調性嚥下を反映している。誤嚥は、通常、幼児期における死因として意味付けられる。

罹患者は消化性潰瘍であることが、証拠から示唆されている。食道炎、食道狭窄、および消化性潰瘍が、それぞれ内視鏡的に認められている。5 例において、上部消化管出血がみられ、そのうち 1 例が輸血（ヘモグロビン、5 g/dL）を必要とした (Gibbons ら, 1995a; Martucciello ら, 2006)。消化性潰瘍または食道炎に起因する疼痛は、多数の親から報告された持続性の泣きおよび拒食のエピソードを説明するものである可能性がある。

流涎は、ATR-X 患者、特に幼児において非常によくみられる。多くの母親が、息子が 1 日の間にいくつものよだれ掛けをぬらすと述べる。顔面の筋緊張低下に関連する開口は、間違いなく重要な因子であり、口が唾液で一杯であるときでさえ、嚥下をしたがらない。

便秘がしばしば生じることがあり、これは、一部の者において、主な管理問題である。Martucciello ら (2006) は、罹患者 2 例において、ultrashort 型のヒルシュスプルング病および結腸の神経節細胞減少を示した。著者らは、ATR-X 症例 128 例を検討し、イレウスの再発による入院が 2 例に報告され、4 例において腸管運動性の低下が放射線学的に認められたことを見出した。これは、腸管神経系における広範な異常が、異常な腸管運動性をもたらした結果である場合がある。2 例が、小腸の虚血を発症した後、回腸の部分切除を必要としたが、これは、1 例は腸捻転に起因するものであった。腸捻転は、別の症例にも報告された。1 例が、13 日齢において、壊死性腸炎のエピソードの後に結腸右半切除を必要とした (Martucciello ら, 2006 において検討)。

【評価】

- ・食物を拒む場合、または持続性の泣きのエピソードがあるなど、痛み状態にあるように見える場合は、報告された問題の頻度および重症度を考慮して、胃または胃腸が原因である可能性を徹底的に調べるべきである。
- ・反復性嘔吐の評価を標準とするべきである。この病態が疑われる小児において、上部消化管の 24 時間 pH モニタリングおよびバリウム検査が必要である。
- ・便秘が保存管理に抵抗性である場合は、超短区域型のヒルシュスプルング病および結腸の神経節細胞減少を除外するために、直腸生検を検討するべきである。直腸生検のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) に対する組織化学的評価が必要である。

【治療】

- ・胃食道逆流に対する初期治療を標準とするべきである。ヘリコバクター・ピロリ感染の適切な治療、もしくは H2 受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬を用いた適切な治療を推進するべきである。
- ・胃食道逆流の重症例では、フンドブリークによる外科的治療が必要となる場合がある。偽性の胃捻転が生じている場合は、さらに前方の胃腹壁固定を検討するべきである。

・流涎を管理するために、多数の方法が試みられている。その他の病態では、唾液の生成を減少させるために、抗コリン薬が通常使用される。しかし、抗コリン薬は、胃腸管運動の低下（これは、ATR-X 男性においてすでに異常である）を引き起こすことが多く、便秘を悪化させることがあるため、ATR-X 症候群においては慎重に使用するべきである。唾液腺の A 型ボツリヌス毒素（ボトックス）注射を試みてもよいが、報告は乏しく、この治療は繰り返す必要がある。顎下腺管の方向転換、または唾液腺自体の除去という外科的選択肢を検討してもよい。

・便秘に対する初期治療を標準とするべきである。食事に膨張性薬剤を使用することや、ラクツロースなどの浸透圧性緩下剤を常用することと同様に、十分な水分補給が、便秘予防に重要である。

・超短区域型のヒルシュスブルング病が同定される場合は、内括約筋の拡張では効果がみられないならば、最適な治療は括約筋切除である。

D. 神経学

頭囲は通常出生時に正常であるが、出生後に小頭症が通常発症する。大頭症は報告されていない。

軽度の大脳萎縮がみられることがあるが、コンピュータ断層撮影または磁気共鳴画像法では一般に目立たない。2 例において、脳梁の部分的なまたは完全な無形成が報告された。3 例の剖検報告が存在している。それぞれ脳が小さく、2 例においては、形態は正常であり、1 例においては、右脳の側頭回が不明瞭であり、大脳白質の低形成が認められた。

1 例の報告において、脳波の変化が、脳炎と一致していた (Donnai ら, 1991)。Holmes と Gang (1984) により最初に報告された家族は、その後、ATR-X 変異を有することが示された (Stevenson ら, 2000a)。この家族の罹患者 3 名全員が、小児期に死亡し、1 名の死亡は脳炎に起因していた。

罹患者の年齢とともに、痙縮が生じる傾向がしばしばみられる。1 例の報告では、ATR-X 変異を有する家族を記述しており、罹患者は、出生時から痙性対麻痺を有していた (Lossi ら, 1999)。

約 3 分の 1 の症例に発作が生じ、最も頻繁にみられるものは、実際には間代性/強直性発作またはミオクローニ発作である。概して、発作は標準的な治療法によく反応する。一部の罹患者は痙縮を呈するが、これは、発作のようにみえるが、EEG 上でのてんかん様活動とは関連していない。

【評価】

- ・定期的な神経学的評価が必要である。
- ・理学療法を中心とした定期的な評価が必要である。
- ・てんかん性発作と異常運動との鑑別のため、発作時脳波の実施が必要となることがある。

【治療】

- ・進行中の理学療法は、痙縮を回復させることがある。
- ・発作コントロールに対する治療が標準である。

E. 血液学

最初、α サラセミアの存在はこの症候群の決定的要素の 1 つであったが、ATR-X 変異に関連する血液学的徴候においてかなりの変動があることが明らかとなっている。多数の家族が同定されているが、その罹患者の一部または全員において、α サラセミアの徴候はみられなかった (Villard ら, 1996b, 1996c)。ATR-X 変異の同定により診断が確認されている 118 例のうち、15% が検出可能な HbH 封入体を持っていなかった (Gibbons ら, 2008)。にもかかわらず、α サラセミアは簡便であり、陽性であるとき、迅速に診断を確立できる。最も感度の高い検査では、光学顕微鏡を使用して、HbH 封入体を含有する赤血球を検出している。大部分の ATR-X 患者において、電気泳動により検出できる HbH は不十分であることに注意することが重要である。血液学的検査は、α サラセミアの存在を考慮すると、驚くほど正常であることが多い。ヘモグロビン濃度と平均赤血球ヘモグロビンのいずれも、α グロビン複合体におけるシス作用変異に関連する α サラセミアの古典的な型と同程度に重いものではなく、これはおそらく、この病態の異なる病態生理を反映している。

【評価】

- ・赤血球指数を含む全血球数を得て、低色素性小球性貧血があるかどうかを確認する。
- ・プリリアントクレシルブルー溶液中でのインキュベーション後、赤血球中の HbH 封入体に対して染色を依頼する。陽性の結果は、α サラセミアが ATR-X 症候群に一致することを意味する。
- ・α サラセミアが存在する場合、親の血球数を調べる。ATR-X では、親の全血球数は正常である。いずれの親も低色素性小球性貧血ではない場合は、α サラセミアが独立した形質として遺伝されている可能性を考慮する。

【治療】

- ・ATR-X 症候群では、貧血は軽度であり、治療を必要としない。鉄貯蔵が低く示されない限り、鉄による治療は必要ではない。

F. 尿生殖器

性器異常が、罹患者の 80% にみられる。この異常は、停留辜丸または包皮欠損など、きわめて軽度であることがあるが、異常の範囲は、尿道下裂や小陰茎から、外性器形成不全または女性の外生殖器まで及んでいる。男性仮性半陰陽と臨床的に定義された最も重度の

罹患児は、たいてい女性として育てられる。そのような症例では、ミューラー管構造はみられず、異発生の辜丸または線状性腺が腹腔内に認められている (Wilkie ら, 1990; Ion ら, 1996)。特に興味深いことは、これらの異常が家族内で遺伝するという所見である (McPherson ら, 1995)。思春期は遅れることが多く、数例においては止まっているようにみえる。不思議にも、早発副腎皮質性第 2 次性徴が 2 例に認められている。

判別不明性器の症例では、通常、ATR-X の診断がされる前に性別が決定されている。

腎臓および尿管の構造的異常は、十分に記述されており、尿路感染症の素因となることがある。腎臓の異常 (水腎症、腎形成不全または腎欠損、多発性嚢胞腎、および膀胱尿管逆流) が、反復性尿路感染症とともに発現することがある。腎不全による死亡が 2 例に生じており、以前の尿路感染症の結果であると考えられた。

【評価】

- ・全罹患児において、停留辜丸の可能性を評価するべきである。
- ・診断時に、泌尿器系を超音波で画像化するべきである。
- ・発熱や排尿痛などの全身症状がある場合は、尿を培養するべきである。

【治療】

- ・標準的な年齢において、精巣固定術を必要に応じて実施するべきである。
- ・腹部停留精巣は、通常、異発生のものであるが、悪性腫瘍の長期的リスクのために、除去するべきである。
- ・尿路感染症は、標準的な方法で治療する。
- ・尿路の奇形がみられる場合は、腎臓への長期損傷を防ぐために、予防的抗生物質が必要である。

G. 筋骨格

広範な比較的軽度の骨格異常が認められており、その一部は、おそらく筋緊張低下および寡動に続発する (Gibbons ら, 1995a)。特に手指の屈曲拘縮変形がよくみられる。その他に認められている手指および足指の異常は、斜指、短指、手指の先細り、ばち状の指節骨、皮膚性合指症、指の重なりであり、二分母指が 1 例にみられている。足部変形が 29% に生じ、それには、扁平足、内反尖足、外反踵足が含まれる。

約 3 分の 1 の罹患者が、脊柱後彎症や脊柱側彎症であり、胸壁の奇形が 10 例に認められている。仙骨の凹みが 3 例にみられ、X 線による脊椎披裂が 2 例に、その他の椎骨の異常が 5 例にみられた。数例のみが、徹底的な放射線学的検査を受けている。検査を受けた者において、最もよくみられた所見は、骨年齢の遅延および外反股であった。

【評価】

- ・診断時に慎重な筋骨格の検査を行い、定期的な健康診断を実施するべきである。これには、脊柱側彎症/脊柱後彎症に対する臨床検査を含めるべきである。

【治療】

- ・必要に応じて、筋骨格の変形の治療を標準とする。

H. 耳および聴覚

感音難聴は、以前から、ATR-X 症候群を Juberg-Marsidi 症候群と区別する特徴であると考えられたが (Saugier-Weber ら, 1995)、感音難聴が確認された 13 例のうち、7 例が α サラセミアを呈し、ATR-X 症候群と診断された。

【評価】

- ・疑わしい場合は、聴性誘発反応を実施するべきである。

【治療】

- ・他の乳児と同じく、難聴を管理するべきである。

I. 心血管

以下のように、広範な心血管異常が認められている。中隔欠損 (10 例)、動脈管開存症 (6 例)、肺動脈弁狭窄症 (3 例)、大動脈狭窄症 (2 例)、ファロー四徴症 (2 例)、ならびに、大血管転位症、右胸心、大動脈弁逆流、各 1 例である。

【評価】

- ・心雑音を聴き取るための慎重な聴診が適切である。
- ・診断時に心エコーを検討するべきである。

【治療】

- ・心臓欠陥の管理は、いずれの罹患者でも同じである。

J. 皮膚

流涎と手を口の中に常時入れることが組み合わさると、皮膚軟化薬を定期的に塗布しても、皮膚の解離や潰瘍化の発症に至ることがある。

【評価】

- ・解離が生じた場合、皮膚科学的助言を行う。

【治療】

- ・繰り返し行動は、特に変更することが困難であり、低年齢の小児においては、皮膚の回復を早めるために、腕副子の一時的使用が必要となることがある。
- ・皮膚を落ち着かせて潤いを与えるために、皮膚軟化薬を使用するべきである。

K. 眼

屈折異常、特に近視がよくみられ、症例によっては、強度近視 (> -10 ジオプター) となることがある。斜視が出現することがある。円板蒼白または視神経萎縮が頻繁に認められる。まれに盲目となることがある。

【評価】

- ・眼科的評価が診断時に適切であり、その後定期的に行う。

【治療】

- ・一般集団と同じように、眼科的問題を扱うべきである。

(Gibbons RJ. ATR-X: a-Thalassemia Mental retardation-X Linked. In: Cassidy SB & Allason 編 Management of Genetic Syndromes 3rd Edition. を翻訳。一部改変)

第4回
X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群
(ATR-X症候群)
患者さんに関わる皆さんのための勉強会
in Kyoto with R-7000@LIVE&MARKET

平成26年3月1日
京都市勧業館「みやこめっせ」
地下1階 特別展示場
京都府京都市

直前に日程を変更し、誠に申し訳ありませんでした。

R-7000 LIVE & MARKET
Donation Partyとは

- 7000種類あると言われる希少難病(Rare Diseases)のうち、国の支援対象疾患は約5%。
- 95%に及ぶ公的支援のない希少難病の患者活動と疾患研究を民間で支援していくためのチャリティーイベントです。
- エベレスト世界最年長登頂成功の三浦雄一郎氏、元サッカー日本代表岩本輝雄氏他、憧れのプロ野球選手、有名漫画家出品のレアなオークションを始め、旅のHIS特設ブースや1万点スーパーバザー、さらに、巨大鉄道模型、宮大工による工作教室、海外旅行が当たるオリエンテーリングなど、誰でも楽しめ、誰もが来場する事で社会貢献できる、熱い3000人の6時間！

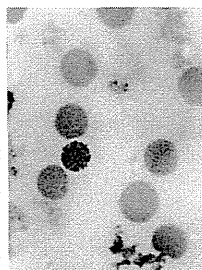
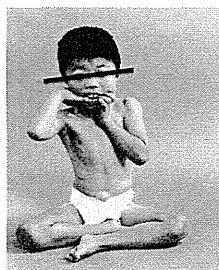
R-7000 LIVE & MARKET
Donation Party2つの目的

- イベントの開催により希少難病(Rare Diseases)を取り巻く問題や現状を広く社会に広報し、同病患者や患者団体の情報を知らないことで全国に潜在・孤立してしまっている患者・家族の呼びおこしと患者間のネットワーク作りに繋げたいと考えます。また、イベント当日は患者と一般市民が接点を持ち理解を深める機会となることも期待します。
- イベントの収益金はすべて、国の支援対象となっていない希少難病(Rare Diseases)の患者支援活動として、以下の内容に活用します。
 - 国の疾患研究費や民間の助成金などの獲得が困難な希少難病患者会およびコミュニティーへの活動助成(同病患者を募りながら疾患情報の収集・蓄積などに取り組む際の活動費として各患者会に助成します。)
 - 積極的に活動を推進する患者会と協働して国の支援対象外希少難病の研究に取り組む研究者の研究資金
 - 希少難病患者、研究者をコーディネートするSORDの活動資金

ATR-Xネットワークジャパンをふり返る

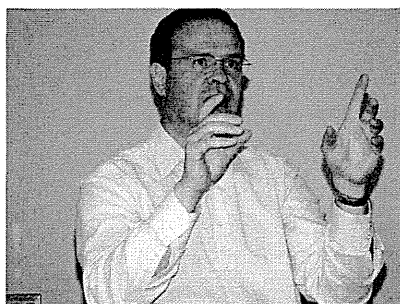
ATR-X症候群とは?

X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome
X連鎖 α サラセミア 発達の遅れ 症候群



- 男性
- 発達の遅れ
- HbH 病(サラセミア)
- 特徴的な顔たち
- 外生殖器異常
- 骨格異常
- 特徴的行動
 - 自閉症的

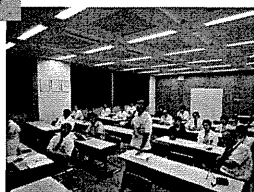
(和田、脳と発達、1998年から)



Richard Gibbons教授 特別講演会

“Exploring the function of the ATR-X syndrome protein”

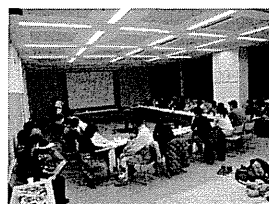
神奈川県立こども医療センター
2011年9月14日



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

ネットワークの目的

- 自分たちのお子さんのATR-X 症候群を理解しましょう
- ATR-X症候群の正しい診断が出来る様に、医療者に働きかけましょう
- みんなで集まり、大きな力にしていきたいと思います
- 治療や療育につながる研究を応援していきましょう
- 個性を理解していきましょう
- みんなで発信していきましょう(2014)



第1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22年2月20日
神奈川県立こども医療センター 講堂

1. 医療スタッフによる講演
 2. 情報交換会
- 参加者数 60名
患者さん・ご家族 15家族
患者さん関係者
認定遺伝カウンセラー 6名
当センタースタッフ
医師・看護師・PT



第1回勉強会のメニュー

- ATR-X症候群ネットワークジャパンとは
- 神奈川県立こども医療センター 神経内科 和田敬仁
- ATR-X症候群はどんな病気かな？
- 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司
- 情報交換会
- 参加されている皆さんが主役

今日のテーマ

まずは、ATR-X症候群のことを
理解しましょう

1人でも集まれば
大きな力になるかもしれない

第2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22年9月18日
神奈川県立こども医療センター 講堂



1. 医療スタッフによる講演
2. 情報交換会

参加者数 70名
患者さん・ご家族 14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

第2回勉強会のメニュー

- ATR-X症候群ネットワークジャパン昨年度の報告
- 神奈川県立こども医療センター 神経内科 和田敬仁
- ATR-X症候群における健康管理
- 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司
- ATR-X症候群における嚥下機能と消化器運動の問題点
- 長野県立こども病院 リハビリテーション科 笛木 昇
- ATR-X症候群を理解するために一ネズミを使った研究の紹介
- 富山大学大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学講座 北島 勲
- 情報交換会

今日のテーマ

みんなちがって みんないい

ATR-X症候群だって、みなそれぞれ

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

In KANSAI
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

第3回勉強会のメニュー

午後1時～

- ATR-X症候群ネットワークジャパン昨年度の報告
- 神奈川県立こども医療センター 神経内科 和田敬仁
- 大阪府立母子保健総合医療センターでのATR-X症候群の経験から
- 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
- ATR-X症候群の消化器系合併症と栄養管理
- 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分分泌科 位田 忍
(休憩15分)

午後3時00分～

- 情報交換会

今日のテーマ

ATR-X症候群の仲間を広げていこう
臨床研究や基礎研究を応援していこう