

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の遺伝カウンセリング体制構築に関する研究

研究分担者 足立 香織
国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター 助教

研究要旨

脆弱X症候群および脆弱X症候群関連疾患は指定難病となっており、保険診療による遺伝学的検査が可能となっている。遺伝学的検査の実施に向けた基礎資料として、日本人脆弱X症候群症例の臨床的特徴についての検討を行った。従来より知られている、知的障害、顔貌の特徴、行動異常は日本人脆弱X症候群でも認められる。しかしながら、知的障害以外に目立った特徴を認めない場合があることも念頭に置き、原因不明の知的障害患者に対して、保険診療による遺伝学的検査を積極的に実施することが望まれる。

A. 研究目的

脆弱X症候群（FXS）は、知的障害、自閉的
症状、細長い顔、大耳介などの症状をもち、
Xq27.3に存在する*FMRI*遺伝子の5' 非翻訳領域
にあるCGG繰り返し配列が延長（全変異、200
リピート以上）することにより発症する。先行
研究では、日本における本疾患の疾患頻度は男
性1万人に1人と推測されており、数千人の患者
がいると推定される。しかし、本疾患では知的
障害以外の特徴が目立たない例が多く、実際に
診断されている患者は少ない。

脆弱X症候群関連疾患には、脆弱X随伴振戦/
運動失調症候群（FXTAS）、脆弱X関連早期卵
巣不全（FXPOI）がある。*FMRI*遺伝子のCGG
繰り返し配列が延長（前変異、55～200リピ
ート）をもつ方のうちの一部に発症する。海外で
は、前変異（女性）のうち16%、前変異（男
性）のうち40%で発症するとの報告もある。

FXTASは小脳失調、企図時振戦、パーキンソ
ニズムなどを示し、パーキンソン病、核内封入体
病などの鑑別が必要である。本疾患は脆弱X
症候群家系に一定の頻度で発症する。日本では
脆弱X症候群の診断が少ないこともあり、実際
にFXTASと診断されている患者は少ないと考え
られる。

脆弱X症候群関連疾患（告示番号205）ならび
に脆弱X症候群（告示番号206）は、平成27年7
月1日に指定難病となり、平成28年度からは保
険診療による遺伝学的検査が可能となってい
る。本研究では、これらの疾患に対して必要な

遺伝カウンセリング体制を検討することを目的
とする。

B. 研究方法

遺伝カウンセリング体制の検討にあたり、日
本人脆弱 X 症候群症例の臨床的特徴について検
討を行った。

2009～2011年に鳥取大学で実施したアンケ
ート調査（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾
患克服研究事業「日本人脆弱 X 症候群および関
連疾患の診断・治療推進の研究」班、研究代表
者 難波栄二）により、二次調査への同意が得
られた5家系7症例について、主治医から提出
された臨床情報について集計を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、既に診断の付いた患者さんの臨
床情報および*FMRI* 遺伝子のCGG繰り返し回
数の情報を使用する可能性があることから、ヒ
トゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を
遵守して研究を行った。鳥取大学医学部倫理審
査委員会にて事前に審査・承認を受けた後に研
究を開始した。

C. 研究結果

7症例についての集計結果は以下の通りであ
った。

【確定診断における検査法】

葉酸培地を用いた染色体検査	4例
PCR法	3例

【周産期歴】

7症例とも特記事項なし

【既往歴】

先天性内反足	1例
川崎病	1例
滲出性中耳炎	1例
気管支喘息	1例
尿道下裂	1例

【歩行開始時期】

～1歳6ヶ月	5例
1歳7ヶ月	1例
2歳6ヶ月	1例

【有意語獲得時期】

1歳6ヶ月	1例
3歳	1例
4歳	1例
6歳	3例
有意語なし（9歳時）	1例

【発達指数/知能指数】 平均30.5

（診断基準では、知的障害は必須症状）

DQ 17	1例
DQ 20	2例
IQ 29	1例
DQ 37	1例
DQ 43	1例
IQ 48	1例

【身長、体重】

7症例とも異常なし

【顔貌・身体の特徴】

（●は診断基準に記載されているもの）

●大耳介	5例
●長い顔	5例
下顎突出	4例
大頭	1例
●巨大睾丸	0例
●関節の過伸展	不明
●扁平足	不明

【行動面の特徴】

（●は診断基準に記載されているもの）

●多動	5例
●自閉傾向	4例
●学習障害	不明
けいれん	1例

D. 考察

脆弱 X 症候群と診断された 5 家系 7 症例の臨床情報の検討により、従来知られている知的障害、顔貌の特徴、行動異常といった特徴は日本人症例においても認められることが確認できた。一方、脆弱 X 症候群では知的障害以外の症状が目立たない場合もあるとされ、原因不明の知的障害症例では鑑別に挙げる必要がある。知的障害症例に対しては、脆弱 X 症候群の疑いを考慮し、遺伝学的検査を積極的に実施することが望ましいと考えられる。また、確定診断後には家系内のその他対象者への遺伝カウンセリングも重要となり、家系全体へのフォローアップ体制が必要である。

また、葉酸培地を用いた染色体検査では偽陰性となる場合があることが知られている。PCR 法によるリピート解析は精度が高く、現在は保険診療による衛生検査所での遺伝学的検査が可能となっている。確実な診断のために、適切な遺伝学的検査を実施することが重要と考えられる。

E. 結論

従来より知られている、知的障害、顔貌の特徴、行動異常は日本人脆弱 X 症候群でも認められた。しかしながら、知的障害以外に目立った特徴を認めない場合があることを念頭に置き、原因不明の知的障害患者に対して、保険診療による遺伝学的検査を積極的に実施することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 足立香織、岡崎哲也、松浦徹、石井一弘、後藤雄一、難波栄二. 脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患の治療推進に向けた臨床基盤整備. 第 60 回日本小児神経学会学術集会. 2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日.
- 2) 難波栄二、足立香織、岡崎哲也、井上知愛、田所健一. 保険診療で実施可能となった脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患の遺伝学的検査の実施状況. 日本人類遺伝学会 第 63 回大会. 2018 年 10 月 10 日-13 日.
- 3) 岡崎哲也、野瀬まどか、白幡恵美、阿部敏明、長谷川毅、毎原敏郎、前垣義弘、足立香織、難波栄二. 日本人脆弱 X 症候群症例

の臨床的特徴の検討. 第41回日本小児遺伝学会学術集会. 2019年1月11日-12日.

G. 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