

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症候群関連疾患の診療ガイドラインの改定と  
患者レジストリーの作成」

研究分担者 難波栄二  
鳥取大学研究推進機構・教授

**研究要旨**

脆弱X症候群および脆弱X症候群関連疾患は知的障害以外に特徴的な症状が無い場合も多く、確定診断されている患者数は少なく、患者レジストリーの充実が重要な課題となっている。本研究は、これらの疾患の診断基準を整備し、遺伝学的検査の体制を検討し、患者レジストリーの充実を図ることを目的とした。本年度は、診断基準では鑑別診断の内容の修正を行うとともに、遺伝学的検査の内容（*FMR1* 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列数））を世界的標準に合致させるための修正を行った。遺伝学的検査の体制は FragilEase/バイオアナライザ法を衛生検査所へ導入していた。しかし、解析キット（FragilEase）の製造販売の中止情報を入手した（3月）。来年度は新たな方法の検討が課題となる。疾患レジストリーには新たに6例（脆弱X症候群5例、脆弱X関連疾患1例）の症例を加えることができた。

**研究協力者**

足立 香織 鳥取大学 研究推進機構研究基盤センター・助教  
岡崎 哲也 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科・助教

**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*FMR1*遺伝子の5' 非翻訳領域  
にあるCGG繰り返し配列の全変異により発症す  
る。また、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）があり、*FMR1*遺伝  
子のCGG繰り返し配列の前変異により発症する  
神経変性疾患で、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。

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。今までに効率的な解析キットを衛生検査所  
に導入し、遺伝学的検査を全国に提供できる体  
制を整えており、診断される患者数は増加して  
きている。この*FMR1*遺伝子の5' 非翻訳領域に  
あるCGG繰り返し配列前変異の長さについて  
は、多くの知見が集積され世界的に標準化が図  
られている。

脆弱X症候群では世界的に治療研究が進めら  
れており、日本においても治療研究のための患  
者レジストリーを構築している。その登録患者  
数の増加が重要な課題である。

本研究では、世界的な基準に照らし診断基準  
を見直すとともに、遺伝学的検査などの検討を  
行い、患者レジストリーの充実を図った。

**B. 研究方法**

1. 診断基準の見直しについて

*FMR1* 遺伝子の CGG 繰り返し数について、以  
下の参考論文①やその他の論文なども参考に標  
準化を図った。さらに新たに出された参考論文  
②の内容で確認を行った。さらに、鑑別診断の  
内容などの修正を加えた。

参考論文

- ① Monaghan KG, Lyon E, Spector EB;  
American College of Medical Genetics  
and Genomics. ACMG standard and  
Guidelines for fragile X testing: a  
revision to the disease-specific  
supplemental to the Standards and  
Guidelines for Clinical Genetics

Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2013 Jul;15(7):575-86.

- ② Spector E, Behlmann A, Kronquist K, Rose NC, Lyon E, Reddi HV; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 May;23(5):799-812.
2. 遺伝学的検査の解析キットについての検討を行った。
3. 患者レジストリーの新たな症例の追加を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認 (G171) を得ている。

### C. 研究結果

#### 1. 診断基準の見直し

##### 1) 鑑別診断など

脆弱 X 症候群では、広汎性発達障害、注意欠陥多動障害を自閉スペクトラム症としてまとめた。また、プラダー・ウィリ症候群、他の知的障害などの表現を削除した。

##### 2) *FMRI* 遺伝子の CGG 繰り返し配列数

参考文献①②から、CGG 繰り返し数は、正常 (44 以下)、中間型またはグレーゾーン (45~54)、前変異 (55~200)、全変異 (201 以上) が世界的な標準となっている。この標準に合わせるために、脆弱 X 症候群では CGG 繰り返し配列の延長を 200 から 201 に改定した。また、脆弱 X 症候群関連疾患では、50~200 繰り返しを 55~200 繰り返しに改定した。

##### 3) その他、一部の症状名などを修正した。

#### 2. 遺伝学的検査の方法について

平成29年~令和元年までの研究において、正常から全変異までのCGG繰り返し配列を正確に検出できるFragilEase/バイオアナライザ法を導入し、モザイク例の診断まで可能であることを確認している。この方法を衛生検査所に導入し、全国の病院から保険診療にて利用できる体制を構築した。しかし、このFragilEaseキットの製造が中止となるとの情報が入り、2022年以降はこの方法では遺伝学的検査が困難になることが明らかとなった (2021年3月)。来年度は、参考論文②などを参考に新たな方法を衛生検査所へ導入することの検討が必要である。

#### 3. 患者レジストリーの登録

新たに6例 (脆弱X症候群5例、脆弱X関連疾患1例) の症例を加えることができた。

### D. 考察

*FMRI* 遺伝子の変異 (CGG 繰り返し配列数) については、全変異 (200 を超える) では *FMRI* 遺伝子の調節領域がメチル化状態になり遺伝子が働かなくなり脆弱 X 症候群が発症する。前変異 (55~200) の場合には、*FMRI* 遺伝子の mRNA は過剰発現となり神経変性疾患である FAXTAS 等の脆弱 X 関連症候群が発症する。また、この長さのアレルをもつ女性からは脆弱 X 症候群の児が生まれる。また、中間型またはグレーゾーン (45~54) のアレルをもつ場合には症状を示すことはないと言われる。しかし、前変異のアレルをもつ子孫が生まれる可能性が示唆されている。これらの内容に元、診断基準の見直しを行った。

FragilEase/バイオアナライザ法に代わる遺伝学的診断の方法を今後検討してゆく必要がある。中間型 (グレーゾーン) から全変異までのすべてのアレルを検出できる効率的な PCR 法について来年度は検討を行ってゆく予定である。

脆弱 X 症候群等の患者さんは、全国の広い範囲の医療機関にいらっしゃり、倫理委員会の承認を得た上で患者レジストリーを拡大していくことから時間がかかっているが、確実に増加してきている。今後、さらに患者レジストリーを加速する予定である。

### E. 結論

#### 1. 診断基準の見直し

鑑別診断の内容とともに、遺伝学的検査の内容 (*FMRI* 遺伝子の変異 (CGG 繰り返し配列数)) を世界的標準に合致させるための修正を行った。

#### 2. 遺伝学的検査の方法について

遺伝学的検査の体制はFragilEase/バイオアナライザ法を衛生検査所へ導入していた。しかし、解析キット (FragilEase) の製造販売の中止情報を入手した。来年度は新たな方法の検討が課題となる。

#### 3. 疾患レジストリー

新たに6例 (脆弱X症候群5例、脆弱X関連疾患1例) の症例を加えることができた。

### F. 研究発表(1)

#### 1. 論文発表

1) Okazaki T, Adachi K, Matsuura K, Oyama Y, Nose M, Shirahata E, Abe T, Hasegawa T, Maihara T, Maegaki Y, Nanba E. Clinical Characteristics of Fragile X Syndrome Patients in Japan. Yonago acta medica. 2021;64(1):30-3.

2. 学会発表  
なし

**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