

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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と患者レジストリの充実」

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、患者レジストリの充実を図ることを目的とした。本年度は、解析キット（FragileEase）の製造販売の中止のための対応について検討し、遺伝学的検査の継続の目処が立った。さらに、行動異常などの客観的評価を充実するために臨床心理学の専門家と連携を図った。「脆弱 X 症候群（FXS）と診断された方とご家族のみなさんへ」のタイトルで患者・家族のための小冊子を作成しデジタルブックとして Web にも掲載した。第 1 回 FXS ミーティングを Web で開催し 30 名以上の参加を得た。患者レジストリの登録として新たに 5 例（脆弱 X 症候群 3 例、脆弱 X 症候群関連疾患 2 例）の症例を加えた。今後も、これらの活動を充実させていく。

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、核内封入体病などと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、患者レジストリの充実を図ることを目的としている。診断基準は昨年度に見直しを図ったところである。

本年度は遺伝学的検査についての検討を行った。さらに、行動異常などの客観的評価を充実するために脆弱X症候群の研究にも参加経験のある臨床心理学の専門家との連携を図った。さらに患者・家族の情報提供や連携の体制を構築するために小冊子やデジタルブックならびにオンラインミーティングを行った。

B. 研究方法

1. 遺伝学的検査の解析キットについての検討
2021年10月29日に、試薬の提供会社、検査を実施している登録衛生検査所、我々の関係者が Web 検討を行った。

2. 患者・家族のための情報提供・オンラインミーティング

脆弱 X 症候群と診断された患者さんやそのご家族のために、イラストを入れた小冊子ならびにホームページで公開するためのデジタルブックを作成した。また、患者・家族に直接情報を提供し悩みなどについてお聞きできる体制構築のために第1回 FXS ミーティングを2022年1月26日に Web で開催した。

3. 患者レジストリ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(17A036)を得ている。

C. 研究結果

1. 遺伝学的検査の解析キットについての検討

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比較的簡便なFragilEase/バイオアナライザ法の製造が中止になることから、登録衛生検査書において別の方法の検討を開始している。本方法は世界的には広く用いられている方法であり、検査に支障をきたさない期間で方法を変更することが可能との見込みである。

2. 患者・家族のための情報提供・オンラインミーティング

1) 患者・家族向けの小冊子とデジタルブックの作成

「脆弱X症候群(FXS)と診断された方とご家族のみなさんへ」のタイトルで、脆弱X症候群と診断された患者ならびに家族、主治医へ向けた小冊子を作成した。平易な言葉を用いて疾患概要・症状・療育・遺伝などを説明し、疾患への理解と周知を促すことを目的としている。本小冊子は印刷物として関係者へ配布したほか、デジタルブックとしてホームページで公開した。<http://fragile-x.med.tottori-u.ac.jp/ebooks/36398/#page=1>



5. 第1回FXSミーティングの開催

患者レジストりに登録された患者・家族のほか、関係する医療関係者も対象として2022年1月26日にオンラインミーティングを開催した。プログラムは疾患概要の説明、情報を得るためのウェブサイトならびに4の小冊子の紹介などとした。脆弱X症候群では初めての取り組みであり、当日は30名を超える参加があった。参加者アンケートでは高い満足度を示し、今後も継続してほしい、他の家族と連絡したいといった要望が寄せられた。



3. 患者レジストリの登録

新たに5例(脆弱X症候群 3例、脆弱X症候群関連疾患 2例)の症例を加えた。

D. 考察

遺伝学的検査については、FragilEase/バイオアナライザ法に代わる遺伝学的診断の方法について一定の目処は立った。

本年度は、新たに脆弱 X 症候群の研究にも参加経験のある臨床心理学の専門家との連携を図り、患者・家族のための情報提供や相談窓口などの体制の構築を開始した。今回作成した小冊子・デジタルブックは脆弱 X 症候群と診断された患者さんやそのご家族のために役立つことを目的としており、全国的な周知を図ってゆく。また、患者家族のための Web ミーティングを開始した。患者さんやそのご家族からは、患者・家族での連絡を行いたいなどの希望もあり、今後も定期的を開催することになっている。これらの活動を元に、米国の National Fragile X Foundation (NFXF) などを参考に患者・家族の会などが設立されることが望まれる。

E. 結論

1. 遺伝学的検査の解析キットについての検討

試薬の提供会社、検査を実施している登録衛生検査所、我々の関係者が検討を行い、検査が継続できる目処が立った。

2. 患者・家族のための情報提供・オンラインミーティング

患者・家族のための小冊子・デジタルブックを作成し周知を図った。さらに、第 1 回 FXS ミーティングを Web で開催し 30 名以上の参加を得た。今後も、これらの活動を充実させてゆく予定である。

3. 患者レジストリの登録

新たに 5 例（脆弱 X 症候群 3 例、脆弱 X 症候群関連疾患 2 例）の症例を加えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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