

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

令和3年度班会議講演報

脆弱 X 関連振戦/失調症候群(FXTAS)について  
— NIID の指定難病組み入れに向けての対策 —

研究分担者 石井 一弘

要旨

脆弱X関連振戦/失調症候群（FXTAS）は50歳以上から企図時振戦、失調性歩行を主症状として、様々な神経症候を示す疾患でfragile-X-mental retardation 1（FMR1）遺伝子に関連したCGGリピートが50-200回の前変異を起こすことで発症する。脳MRIでは中小脳脚病変（MCP sign）など特徴的な所見を示す。FXTASとの鑑別で重要な疾患は神経核内封入体病(NIID)であり、遺伝子診断が必須である。FXTASは既に指定難病の対象疾患であるが、今回、NIIDは、長期の療養の必要性が不十分であること、関係学会承認の客観的な診断基準等が確立していないことを理由に指定難病への組み入れが叶わなかった。NIIDの指定難病認定を目指して、今後取り組んでいくべき課題について、FXTASを参考に纏め、学会承認の診断基準を作成し、重症度、疾患の自然歴を解明するため実態調査を実施することが至急求められており、さらに遺伝子検査の汎用化、疾患の啓蒙活動、病態解明、治療法の開発を見据えての患者登録システムを構築する必要がある。

A.研究目的

脆弱X関連振戦/失調症候群(FXTAS)は2001年に Hagerman RJら(1) により報告された疾患で、50歳以上から企図時振戦、失調性歩行、認知機能障害、パーキンソン症状、末梢神経障害、自律神経障害など様々な神経症状を示す。脳MRIで両側中小脳脚の高信号病変や大脳白質の散在性高信号病変、大脳の広汎な萎縮が見られる。脆弱X症候群(FXS)の原因遺伝子として知られているfragile-X-mental retardation 1 (FMR1)遺伝子の5'非翻訳領域のCGGリピートが55-200回の前変異(premutation)を生じて、男性保有者の約40%、女性保有者の16-20%で神経症状を主として発症する。一方で、女性で前変異の保有者に早期閉経、精神症状を主とし、発症する場合を脆弱X関連早期卵巣不全(FXPOI)と呼び、これらFXTASとFXPOIを併せて脆弱X症候群関連疾患(FXD)と名付けられた。(2)

FXTASは鑑別疾患として、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症などが挙げられるが、特に神経核内封入体病(NIID)との鑑別は、発症年齢、症状・症候、脳MRI所見などの臨床所見からは困難であり、遺伝子診断が必須である。FXTASは2015年7月から指定難病の対象疾患（指定難病 205）と認められたが、数年前から研究班において、有病率（患者数）などの基本統計データの収集、診断基準・診療ガイドラインの策定、患者登録（レジストリー）システムの構築、さらに臨床研究などで病態機序の解明、診断法の確立、治療薬の開発などの事前準備が行われていた。

今回、第40回厚生科学審議会疾病対策部会 指定難病検討委員会において、NIIDの指定難病の対象疾患とするには、①診断基準及び重症度分類について関係学会の承認を得ること、や ②「長期の療養を

必要とする」との要件を満たしていない、等の検討課題が示された。臨床的に酷似するNIIDが指定難病に認定されるために、解決されなければならない課題を、先に指定難病に認定されたFXTASにおいて、重要であった事項を提示し、NIIDの課題に照らして、課題解決に向けて必須なこと、重要なことを考察し、提言したい。

## B. 研究方法

最初にFXTASの疾患概念、有病率、診断基準、3症例の症例検討、病理所見、鑑別すべき疾患文献的(特にNIIDとの症候的相違点)、想定されて病態と治療法の開発状況を発表した。次にNIIDの課題を示し、FXTASが指定難病に認定されるまでに準備した内容を報告した。その際に平成28年 難治性疾患実用化研究事業 進捗確認ヒアリングの時に使用した発表資料を使い説明した。さらに遺伝子検査の簡便化、汎用化のために商用検査会社との交渉、遺伝子検査の保険収載など発表し、臨床試験を想定した患者登録制度(レジストリー)の構築、指定難病組入後の調査についても言及した。

(倫理面への配慮)

症例発表に際して、個人情報には削除した。

## C. 研究結果

脆弱X症候群関連疾患(FXD)は脆弱X関連振戦/失調症候群(FXTAS)と脆弱X関連早期卵巣不全(FXPOI)の2疾患概念からなり、*fmr-1*遺伝子のCGG伸長が50-200リピートの前変異で起こる。日本での有病率は欧米に比べると低いと考えられている。診断基準はJacquemont S (3)らの診断基準を基本とし一部改変(4)したものを日本語訳して使用した。これによると確定診断には臨床所見大項目の企図時振戦、または失調性歩行の1項目に画像所見大項目である中小脳脚病変(MCP sign)、脳幹の両側性白質、脳梁膨大部病変のいずれか1つ、または脳病理所見の神経細胞、グリア細

胞(オリゴデンドロサイトを除く)の核内封入体を証明することが必要で、遺伝子診断は必須条件である。

次に当科で経験した3症例を発表した。症例1はFXTAS 70歳台、男性で、企図時振戦、小脳失調、失調性歩行がみられ、脳MRIでMCP signがみられ、CGG伸長83リピートで孫の2男児が脆弱X症候群であった症例を発表し、(5) 病理所見として小脳Bergman gliaで多数に、プルキンエ細胞で少数に核内封入体を認めた。

症例2は80歳台、男性、軽度認知機能障害で当科紹介されてきた患者で、記銘力障害のみで脳MRIでMCP signは認めなかったが、CGG伸長 62リピートでありFXTAS疑いとした。症例3は50歳台、男性でも物忘れを主訴に来院した。軽度の小脳症状が見られ、脳MRIでMCP signが見られ、CGG伸長75リピートで 孫の男児がFXSであり、FXTASと診断した。

FXTASの女性に多い症状は片頭痛、慢性筋痛、線維筋痛症、自己免疫疾患、甲状腺疾患などであり、FXTAに伴う臨床症状の出現順や経過、いわゆる自然歴では、最初、企図振戦にて発症し、本態性振戦などと診断された2年後に失調症状、失調性歩行が出現し、この時点でFXTASと診断される。4年後に転倒傾向が見られ、次第に増悪し、9年後に歩行時に補助具を使用、さらに全介助になり、全経過約20年程度と考えられている。(6)

FXTASにおける脳MRI画像所見の出現頻度は、大脳萎縮が100%、小脳萎縮が95%、側脳室周囲の高信号が95%、脳梁膨大部の高信号が68%、中小脳脚の高信号(MCP sign)が64%、DATの線条体での取り込み低下が47%である。(7) このMRI所見の中でMCP signがFXTAS診断基準の大項目の1つで特徴的所見であるが、多系統萎縮症、NIID、橋梗塞、橋出血、Wilson病、chronic acquired hepatocerebral degeneration、橋外髄鞘崩壊(extrapontine my

elinolysis) などの代謝性疾患や脱髄疾患でも見られることがあり、前述したとおりNIIDとは症候で共通する点が多いので、鑑別が重要となる。

次に臨床症候でNIIDとFXTASとを臨床症候上の特徴を比較した。臨床症候ではNIIDに痙攣、認知機能障害、脳炎様症状が多い(8)が、FXTASでは小脳症状、振戦、パーキンソニズムの出現が多い傾向が見られた。(6,7) また、病的に両疾患は核内封入体が脳だけでなく全身の臓器に認められ、核内封入体の分布パターンから両疾患を鑑別することは難しいと思われた。

ノンコーディングリピート病であるFXTASの病態機序として、①RBP枯渇によるRNA毒性、②RAN翻訳によるFMRP-poly Gの細胞毒性、③内因性DNA損傷が想定されている。リピート病ではRNA配列内にグアニン4量体(G4)構造やループ構造など、これらの組合せによる高次構造を取ることが知られている。特にG4構造は隣接する2つのグアニンが水素結合し、4つのグアニン分子が正方形の平面配置を取ること(G4構造)が明らかにされ、さらにG4構造とループ構造の組合せでパラレル型、アンチパラレル型、ハイブリッド型などの多彩な高次構造を取り得ることが判った。これまでの研究により、グアニンリッチ配列の伸長によるリピート病においてG4構造の異常形成が神経疾患発症に関与する事が報告されており(9)、このG4構造による高次構造を防ぐ低分子化合物などが治療薬として、期待されている。(10)

#### D. 考察

指定難病検討委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断され、残念ながら指定難病に組み入れられなかった。指定難病の要件として(難病の患者に対する医療等に関する法律 第1章第1条、難病の患者に対する医療等に関する法律施行規則

附則 第1章第1条第2条から) ①発病の機構が明らかでない、②治療方法が確立していない、③長期の療養を必要とする、④患者数が人口の0.1%程度に達しない、⑤客観的な診断基準等が確立している、とされている。今回の指摘は③長期の療養の必要性が不十分であること、⑤客観的な診断基準等が確立していないこと(当該疾患の診断基準及び重症度分類について、関係学会の承認が必要)である。

脆弱X症候群関連疾患(FXD)の指定難病認定前後に求められていた事項は 研究班において、有病率(患者数)などの基本統計データの収集(患者実態調査)、診断基準・診療ガイドラインの策定、

将来に治療薬の治験実施に向けた患者登録(レジストリー)システムの構築、病態機序の解明、診断法の確立、治療薬の開発であった。

FXDs と NIID の疾患状況の相違点も見過ごせない重要な視点である。FXSは約80年前(11)に臨床記載され、FXTASは約20年前(1)に発見された疾患であり、比較的歴史ある疾患のため、疾患に対する知見が豊富であった。FXDs(成人)は同一遺伝子の変異であるFXS(小児)があり、小児学会主導で指定難病への準備が進んでいた。さらに疫学調査も難波先生を中心に20-30年前から行われおり、これらの疾患状況が有利に働いていたと思われる。また、診断基準に関しても海外で既に策定されており、改訂やValidationも行われ、本邦でそのまま適用し易かったこと、fmr-1 遺伝子CGG伸長検出について様々な遺伝子診断法が検討され、最良の検査キット(FragilEase TM)が開発されていたこと、商用ベースで検査が実施でき、しかも保険収載されていることも有利な点であった。

以上の点を踏まえて、NIIDが指定難病認定を受けられる条件として、①日本神経学会で承認された診断基準を作成する、②重症度、疾患の自然歴などを解明するためのNIID患者実態調査を実施する、が必須

条件であろう。更に必須ではないが、重要な事項は①NIIDの全国実態調査を実施して、正確な患者数を把握する、②商用検査会社に遺伝子検査委託を依頼、さらに保険収載を向けて活動する、③患者登録システム（レジストリー）を構築する、④学会、講演会などで発表を通じて疾患の啓蒙活動を行う、ことが重要であろう。

## E. 結論

NIIDの指定難病の要件を満たすために、日本神経学会で承認を受けた診断基準を作成し、重症度、疾患の自然歴などを解明するためのNIID患者実態調査を実施することが、喫緊の課題であり、さらに中・長期的には遺伝子検査が容易に実施でき、啓蒙活動を通じて、疾患が広く認知されること、そして、病態解明、治療法の開発を見据えての患者登録システムを構築する必要がある。

## F. 文献

1. Hagerman RJ et al.. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology*. 2001;57 (1):127–130.
2. C.C.E. Lieb-Lundell et al. Three Faces of Fragile X. *Physical Therapy* 2016; 96: 11.
3. Jacquemont S et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet*. 2003 Apr;72(4):869-78.
4. Jacquemont S et al. The challenges of clinical trials in fragile X syndrome. *Psychopharmacology*. 2014; 231:1237–1250.
5. Ishii K et al. A Japanese case of fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Intern Med*. 2010;49(12):1205-8.

6. Cabal-Herrera AM et al. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2020 ;21(12):4391.

7. Apartis E et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology*. 2012;79(18):1898-907.

8. 曾根淳, 祖父江元. 神経核内封入体病: 総論. *神経内科*. 2016; 85(6): 585-593.

9. 塩田倫史. DNA・RNA高次構造体「グアニン四重鎖」とリピート病. *実験医学* vol.38, no.13, 2171-2178.

10. Asamitsu S et al. CGG repeat RNA G-quadruplexes interact with FMRpolyG to cause neuronal dysfunction in fragile X-related tremor/ataxia syndrome. *Sci Adv*. 2021; 13;7(3): eabd94.

11. JP Martin, J Bell, A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *Journal of neurology and psychiatry*, 1943