

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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
国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 特任教授

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。具体的な成果は以下である。1) 診断試薬の製造販売の中止に対応し遺伝学的検査の継続を図った。2) 臨床心理学の専門家と連携し行動異常の客観的評価について検討した。3) 患者・家族のための「脆弱X症候群（FXS）と診断された方とご家族のみなさんへ」の小冊子とデジタルブックを作成した。4) 患者・家族のための情報提供・情報交換・交流を目的としたFXSミーティングを実施し、3ヶ月ごとに5回実施した。認定遺伝カウンセラーなどがファシリテーターとなり、患者・家族のみの「家族間の交流タイム」を設定し、患者・家族から好評価であった。5) 学会専門医・学会員等を対象として、3,053名に脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査を実施した。遺伝学的検査が保険適応であることを8割以上が把握しているも、提出したことがあるものは45.7%だった。6) 患者レジストリは計13家系21名の登録となった。

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 准教授
岡崎 哲也 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科 助教
青木 智彩子 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科 技術職員
新里 早紀 鳥取大学 大学院医学系研究科 医科学専攻博士前期課程 大学院生
山本 彩 札幌学院大学 心理学部 臨床心理学科 教授
郷司 彩 徳島大学病院 小児科 特任助教

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*FMRI*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、*FMRI*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*FMRI*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、遺伝学的検査についての検討、臨床心理学の専門家との連携による行動異常の客観的評価の充実、患者・家族のための小冊子やデジタルブックならびにオンラインによるFXSミーティング、診断率向上を図るための小児神経の専門家を対象にしたアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

1. 診断基準の見直し

FMRI 遺伝子の CGG 繰り返し数について、既報論文を参考に標準化と確認を行い、鑑別診断についての修正を加えた。

2. 遺伝学的検査の維持

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、我々の関係者が検討を行った。

3. 患者・家族に向けた情報提供

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。

4. オンラインミーティング (FXS ミーティング)

令和3年度から、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として、患者・家族ならびに専門家が Web で交流する FXS ミーティングを定期的に開催した。

5. 脆弱 X 症候群のアンケート調査

国内で脆弱 X 症候群と診断される症例が少ない原因を明らかにし、診断率向上および遺伝カウンセリング体制整備に向けた知見を得るために、日本小児神経学会および日本小児遺伝学会の学会員を対象として、アンケート調査を行った。日本小児神経学会の専門医1,217名および日本小児遺伝学会の学会員367名、さらに小児神経を専門とする医師が参加するメーリングリスト (1,469名) の参加者を対象として、鳥取大学倫理審査委員会の承認を得てアンケート調査を行った (内容は別添に示す)。アンケートの期間は2023年2月1日～3月31日であった。

6. 患者レジストリの充実

各機関の倫理委員会の承認を得ていただき、新たな患者の登録を行った。

(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、17A036、22A006G、22A081) を得ている。

C. 研究結果

1. 診断基準の見直し

a) 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・ウイリ症候群、他の知的障害などの表現を削除した。

b) *FMRI* 遺伝子の CGG 繰り返し配列数

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。

2. 遺伝学的検査体制の維持

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FragileEaseキットの製造が中止になったことから、登録衛生検査所において別の方法の検討を行い、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なった。

3. 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。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>)



4. 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月に第1回オンラインミーティングを実施し、その後も3ヶ月に1回程度の頻度で定期的に開催した。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の紹介、心理・社会支援に関する情報提供などとした。第2回以降は、

Zoomのブレイクアウトルーム機能を使って

「家族間の交流タイム」を設定した。認定遺伝カウンセラーならびに遺伝カウンセラー養成課程の大学院生をファシリテーターとし、ご家族の悩み・心配ごとの共有、情報交換や交流の時間とした。開催日及び参加登録者数は以下の通りである。

	開催日	参加登録者数
第1回	2022年1月26日	32名 (医療関係者20名、患者・家族12名)
第2回	2022年6月17日	20名 (医療関係者13名、患者・家族7名)
第3回	2022年9月16日	21名 (医療関係者12名、患者・家族9名)
第4回	2022年12月9日	16名 (医療関係者9名、患者・家族7名)
第5回	2023年3月10日	16名 (医療関係者9名、患者・家族7名)

我々が作成した小冊子・デジタルブックの紹介、NFXF (National Fragile X Foundation, USA) がウェブサイトで開催している様々な情報をトピックスとして話題提供したほか、心理・社会支援に関する情報提供などを行った。「家族間の交流タイム」は、専門家を外すことで患者家族が発言しやすい環境を整え、患者家族の情報交換ならびに交流を行った。参加者アンケートでは高い満足度を示し、特に家族交流の時間については大変好評であった。また、この交流タイムの時間を使って、研究者や医師などの専門家は別のZoomブレイクアウトルームを用いて、診療や治療などに対する情報交換ならびに今後の研究の推進に関する打ち合わせも行った。

5. 脆弱X症候群のアンケート調査

386件の回答が得られ、現在、結果を分析している。現時点で得られた解析では、遺伝学的検査が保険適応であることを8割以上が把握しているも、提出したことがあるものは45.7%だった。7割近くが「どのような患者さんに検査を行うのかよくわからない」と回答しており、具体的な指針の策定、さらなる啓発活動が必要であると考えられた。一方で、回答者の2割が脆弱X症候群症例の診療経験を有しており、診断される症例の増加が伺えた。今後、さらに詳細に分析を進める。

6. 患者レジストリの登録

新たに13例（脆弱X症候群10例、脆弱X関連疾患3例）の症例を加えた。令和4年度末時点で計13家系、21名の登録となっている。

D. 考察

1. 診断基準の見直し

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って脆弱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 FXTAS 等の脆弱X症候群関連疾患を発症する。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が、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。これらの内容を元に、診断基準の見直しを行った。

2. 遺伝学的検査体制の維持

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ており、さらに遺伝学的検査の件数の増加を図ってゆく。

3. 患者・家族向けの小冊子とデジタルブックの作成

脆弱X症候群の研究にも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。

4. FXSミーティングの開催

患者・家族の方々は、FXSミーティングに参加する時に、ほとんどの方がニックネームを用い、Zoomに顔を出すこともほとんどなく、発言が少なかった。新型コロナウイルス感染予防のために、Face to Faceの会が開催できなかったこともあり、患者・家族とのコミュニケーションが大きな課題であった。

本年度からの新たな試みである「家族間の交流タイム」では、ファシリテーターが入ることで患者・家族間で情報交換や交流を行うことができ、たいへん好評であり、患者・家族とのコミュニケーションの課題を解決する手段の一つになると考えられた。

今後は、さらに患者・家族とのコミュニケーションを充実させるため、個人情報保護法を遵守しながら、患者・家族名簿の作成を行ない、患者・家族間での直接のコミュニケーションを充実させたい。また、Face to Faceの患者・家族との交流会を開催できる状況になってきており、令和5年度はFace to Faceの会も企画し、患者・家族会の設立を目指す。

5. 脆弱X症候群のアンケート調査

脆弱X症候群に関するアンケート調査は、2009年-2011年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」（代表：難波栄二）の研究活動として実施し診断例が65症例あることを把握したが、当時は患者レジストリの構想がなく、その成果を十分に活かすことができなかった。その後、2016年度に本疾患の遺伝学的検査が保険収載され、診断例はさらに増加していると考えられる。

今回の調査の回答については、現在分析中であるが、脆弱X症候群を診断した経験のある医師が2割との結果で、疾患の認知度が向上し診断患者例が増加していると考えられる。本アンケートを通して、診断や患者レジストリの充実に向けての現在の課題を明らかにしたい。

6. 患者レジストリの登録

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やり、倫理委員会の承認を得た上で患者レジストリを拡大してゆ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を加速し、治療研究の体制を構築する予定である。

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. 遺伝学的検査体制の維持

遺伝学的検査の体制は、既存の試薬（FragilEase）の製造販売が中止となったため、新たな検査体制を再構築した。今後も継続的な検査体制を維持できる目処がたった。

3. 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。

4. FXSミーティングの開催

「家族間の交流タイム」も取り入れ、患者家族と専門家によるオンラインミーティングを定期的に開催し好評を得た。今後、家族会の設立が期待できる。

5. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査

関連学会の医師等を対象に、診断のためのアンケート調査を実施し、疾患の認知度が向上し診断患者例が増加していると考えられたが、さらに診断向上に結びつく内容の分析が必要である。

6. 疾患レジストリ

令和4年度末時点で計13家系、21名の登録となっている。

F. 研究発表

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 Med.* 2021;64(1):30-3.

2. 学会発表

1) 岡崎哲也, 足立香織, 難波栄二. 「脆弱X症候群ならびに脆弱X症候群関連疾患のレジストリ」の現状. 第64回日本小児神経学会学術集会, 群馬. 2022.6.2-5, 国内

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