

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 随伴振戦/失調症候群の治療推進に向けた臨床基盤整備の研究
2. 研究開発代表者： 難波 栄二（国立大学法人鳥取大学 生命機能研究支援センター）
3. 研究開発の成果

本研究は、脆弱 X 症候群および FXTAS の診療ガイドラインの策定、患者登録体制、臨床研究体制の構築を進めることを最終的な目的とする。そのために、(1) FXTAS に関するパンフレットの作成ならびに全国アンケート調査、(2) 患者会との連携、患者登録システムの構築のための家族会等の発足ならびに国立精神・神経医療研究センターの協力を得た患者登録システムを構築、(3) 遺伝子検査の推進と方法の検討、(4) 治療に関する情報の収集のために国際会議等への出席、(5) FXTAS に関する治療法の検討のため、FXTAS 剖検例の組織などを用いた「RAN translation」の解析およびこの情報を元にした治療薬剤の探索、(6) 臨床症状や検査所見の収集と検討ならびに診療ガイドラインの作成、(7) 最終的にミノサイクリンなどの治療薬の臨床研究実施体制の構築、を目指す。

本年度の成果は以下である。(1) FXTAS を中心としたアンケート調査：日本神経学会代議員、主要診療機関（大学病院、基幹病院、重症心身障害児（者）施設等）をリストアップし、アンケート等を作成し、準備が整った。倫理委員会の承認を得て、平成 28 年度のはじめにアンケートが開始される予定である。(2) 患者会との連携、患者登録システムの構築：患者登録システムは平成 29 年度に構築する予定であるが、事前に厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究」班の平成 27 年度班会議（平成 28 年 2 月 4 日、国立精神・神経医療研究センター）への陪席を行い、Remudy のシステム概要、国際化と連携、標準化など、患者登録システムを構築する上で有用となる多くの情報を得た。(3) 遺伝子検査の推進のための脆弱 X 症候群や FXTAS が疑われる症例の遺伝子検査の実施：平成 27 年度は 37 名の遺伝子検査を実施し、6 名の延長例（4 名：Full Mutation（脆弱 X 症候群）、1 名：Premutation（FXTAS）、1 名：精査中）を確認した。また、効率的な検査方法を導入するために検査試薬を検討し、従来サザンブロット法でしか確認できなかった延長リピートが簡便かつ確実に検出できる FragileEase キット（PerkinElmer 社）の導入を図った。(4) 治療に関する情報の収集のために国際会議等への出席：17th International Workshop of Fragile X and other Early-Onset Cognitive Disorders (2015 年 9 月 27 日～30 日, Strasbourg, France) においてミノサイクリンの臨床研究、世界的に注目されていた mGluR5 阻害剤の第二相の臨床研究の最新の状況、その他脆弱 X 症候群の診断についての有益な情報を得た。(5) FXTAS 剖検例の組織などを用いた「RAN translation」の解析およびこの情報を元にした治療薬剤の探索：74 才膵臓癌で死去した FXTAS 男性剖検例を検体として、RAN translation の機構と密接な関係をもつ FXTAS の体細胞 CGG リピート不安定性解析を FragileEase を用いて実施した。その結果、神経組織間のリピート長は 84～91 リピートで、モザイクがあり安定性は強くなかった。罹患組織とリピート長との明らかな相関も認めなかった。非神経組織では、食道が一番短くて 79、直腸が最長で 95 であった。(6) 臨床症状や検査所見の収集と検討ならびに診療ガイドラインの作成：診断のついた 3 名の脆弱 X 症候群患者については、主治医から臨床情報など詳細な情報の収集を行った。診療ガイドライン作成の準備として、日本医療機能評価機構が開催するワークショップ（第 9 回 診療ガイドライン作成ワークショップ「基礎コース」（平成 27 年 6 月 14 日）ならびに第 10 回 診療ガイドライン作成ワークショップ「システムティックレビューコース」（平成 27 年 8 月 15 日））に参加し、ガイドライン作成の基本的な手法や流れを習得した。(7) ミノサイクリンなどの治療薬の臨床研究実施体制の構築：前述の国際学会にて情報を得た。