

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Research on clinical foundation for fragile X syndrome and fragile X associated tremor/ataxia syndrome development toward promoting treatment.
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人鳥取大学 生命機能研究支援センター  
教授・センター長 難波 栄二
- 所属 役職 氏名： (英語) Research Center for Bioscience and Technology, Tottori University,  
Professor, Eiji Nanba
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) 臨床情報の収集と解析、ガイドラインの策定、候補薬の検索  
開発課題名： (英語) Collection and analysis of clinical information, development of guidelines,  
search of candidate drugs
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人筑波大学 医学医療系 准教授 石井 一弘  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Division of Clinical Medicine, Faculty of  
Medicine, University of Tsukuba, Associated Professor, Kazuhiro Ishii
- 分担研究 (日本語) FXTAS の CGG リピート不安定性と DNA ミスマッチ修復遺伝子発現  
開発課題名： (英語) Somatic FMR1 CGG repeat instability and DNA repair gene expression  
levels in Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人自治医科大学 医学部内科学講座神経内科学部門  
教授 松浦 徹

所属 役職 氏名： (英 語) Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University,  
Professor, Tohru Matsuura

分担研究 (日本語) 遺伝子検査ならびに患者登録

開発課題名： (英 語) Genetic testing of FMR1 gene and registration of patient

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人鳥取大学 生命機能研究支援センター 助教 足立 香織

所属 役職 氏名： (英 語) Research Center for Bioscience and Technology, Tottori University,  
Assistant professor, Kaori Adachi

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

日本神経学会代議員 553 名、および重症心身障害児施設等 220 施設を対象に行った脆弱 X 症候群関連振戦/失調症候群 (FXTAS) の患者についてのアンケート調査の結果、FXTAS と診断がついている患者はわずか 4 名であった。

平成 27 年 (2015 年) 7 月 1 日より、脆弱 X 症候群 (告示番号 206)、脆弱 X 症候群関連疾患 (告示番号 205 : FXTAS を含む) として難病指定されており、より多くの患者を把握するためには、その診断の普及が課題となっていた。平成 28 年度 (2016 年度) の診療報酬改定に伴い、これらの疾患の遺伝学的診断が保険収載 (D006-4) された。脆弱 X 症候群は症状特徴が乏しく遺伝学的検査以外の確定診断がないことから、原因不明の知的障害児すべての検査が必要となる。さらに、FXTAS は神経核内封入体病、パーキンソン病などとの鑑別が必要となり、多くの検体に対応できる遺伝学的検査体制が必要となる。しかし、日本の現状では、この検査体制は不十分であり、全国の病院からの多くの検体を臨床検査会社が受託して診断できる体制を早急に整える必要がある。そのために、本年度は PCR 法を用いたキットの中で、臨床検査会社の受託検査として妥当であり脆弱 X 症候群、FXTAS 患者の *FMR1* 遺伝子の延長 CGG リピートを確実に診断できる方法を確定した。さらに、検査会社での再現性も確認し、平成 29 年度秋には受託検査として開始できるように準備を進めた。

A questionnaire survey on patients with fragile X syndrome tremor / ataxia syndrome (FXTAS) was performed on 553 deputies of Japanese Society of Neurology and 220 facilities for severely handicapped children. But we found only 4 patients with FXTAS.

Since July 1, 2015, it has been designated intractable disease as fragile X syndrome (notification number 206), fragile X related disorder (notification number 205: including FXTAS) by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. The promotion of the molecular testing should be necessary to detect more patient. The genetic testing for fragile X syndrome and related disorders (D006-4) has been covered by Japanese National Health Insurance from 2008. For diagnosis of fragile X syndrome, the genetic testing for every children with unknown intellectual disability should be necessary. In addition, the genetic testing for neuronal intranuclear inclusion disease, Parkinson disease and other neurodegenerative disease is necessary for diagnosis of FXTAS. However, the system of providing

genetic testing is inadequate and the system should be established in clinical laboratories for the specimens from many hospitals nationwide. We can select a commercially available reagent kit using PCR technology for detecting every expanded CGG repeat of *FMR1* gene. We confirmed the reproducibility as laboratory testing. The genetic testing will be provided widely for Japanese hospital from autumn in 2017.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Collaborate study of fragile X syndrome and its related disorders for promoting clinical research in Japan, poster, Kaori Adachi, Yuji Nakayama, Kazuhiro Ishii, Tohru Matsuura, Yu-ichi Goto, Eiji Nanba. 15<sup>th</sup> International Fragile X Conference, 2016/7/20-24, 外国（San Antonio, USA）
2. A Collaborated Study of Fragile X syndrome and Fragile-X-Associated Tremor/ataxia Syndrome (FXTAS) for promoting clinical research in Japan. poster, Kaori Adachi, Tohru Matsuura, Kazuhiro Ishii, Yuji Nakayama, Yu-ichi Goto, Eiji Nanba. the 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-7, 国内（京都）
3. An integrated chromosomal omics approach to decipher molecular mechanism of CGG repeat expansion in fragile X syndrome. poster, Yuji Nakayama, Naohiro Sunamura, Kaori Adachi, Akiko Kashiwagi, Daigo Inaoka, Mitsuo Oshimura, Hiroyuki Kugoh, Eiji Nanba, the 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-7, 国内（京都）
4. 脆弱 X 関連振戦/運動失調（FXTAS）脳での FMR1mRNA および FMRP 発現について、口頭、石井一弘、石原慎矢、小出拓也、松浦徹、足立香織、難波栄二、富所康志、玉岡晃、2016/5/18-21,国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし