

氏 名 (本 籍)	あ 有	な 波	た 忠	お 雄	(新潟県)
学 位 の 種 類	医	学	博	士	
学 位 記 番 号	博	乙	第	388	号
学 位 授 与 年 月 日	昭和62年 5 月31日				
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 5 条第 2 項該当				
審 査 研 究 科	医学研究科				
学 位 論 文 題 目	Frequency of the fragile X syndrome in Japanese mentally retarded males (日本人精神遅滞男性集団における脆弱X症候群の頻度)				
主 査	筑波大学教授	医学博士	小	泉	準 三
副 査	筑波大学教授	医学博士	小	田	晋
副 査	筑波大学教授	医学博士	東		恵 彦
副 査	筑波大学教授	医学博士	牧		豊
副 査	筑波大学教授	医学博士	眞	崎	知 生

論 文 の 要 旨

〈目 的〉

常染色体上の fragile site と特定の疾患との関係は不明であるが、X染色体の長腕q27.3部の脆弱性 (fra (X) (q27.3)) は精神遅滞を主症状とするX連鎖性遺伝性疾患 (fragile X症候群) の特徴として注目されている。この疾患の頻度はダウン症候群のそれのほぼ 1/2 と推定され、かつ、男性患者のほとんどは社会的に自立ができないため、生涯にわたって福祉施策の対象になることから、医学のみならず、社会経済的にみても、きわめて重要な疾患である。しかし、日本人における本症候群の実態は明らかでなかった。そこで日本人における本疾患の頻度及び症状を明らかにすることを目的として研究を行った。

〈対象と方法〉

まず、種々の fragile X検出のための染色体検査法を試みた。牛胎児血清15%を加えた TC199培養液を PH7.6に合わせた培養液に精神遅滞者の末梢血液を加えて培養をスタートさせ、収穫24時間前にメソトレキセート $10 \mu\text{g/ml}$ になるように添加する培養法が最も高頻度に fragile X染色体を検出し得ることを確認した。この方法を用いて精神薄弱施設である茨城県立コロニーあすなろに入所中の精神遅滞者で既知の染色体異常患者を除いた446名を対象として fragile X染色体検査を行った。

〈結 果〉

男性243名の調査の結果、5.3%に本症候群が発見された。この頻度は、欧米・オーストラリアにおけるそれと変わりなく、また、症状も白人のそれと差がなかった。よって、この疾患が日本人においても極めて重要なものであることが理解されたばかりでなく、これが白人以外の人種での初めての集団記査であることから、本症候群が民族差の少ない遺伝性疾患の一つであることを示唆している結果を得た。

一方、fragile X女性キャリアは、これまで知能障害があっても軽度であると考えられていたが、家族歴からは、重度遅滞女性も散見されていたので、重度遅滞女性集団の調査も行った。その結果、約1%に本症候群が認められた。よって重度の精神遅滞女性においても、本症候群はその原因疾患として重要であることが示された。

更に、既知の先天異常が診断されている場合、fragile X染色体検出のための検査は敢えて行わないのが通例であるが、この研究を行っている間、ダウン症候群の疑いで染色体検査の依頼を受けた症例が、症状及び家族歴より、fragile X症候群をも疑わせたので、fragile X検出のための培養条件にて検査を行ったところ、21トリソミーかつ fragile X染色体が共に証明された。患者は両症候群の身体的特徴を共に持ち、かつ、極めて重篤な発達障害を示していた。そして既知の染色体異常を持っている症例にも症状・家系図などから本症候群の可能性を疑われた場合には、fragile Xのための検査も併せて行う必要のあることを強調した。また、『母親の fragile X染色体が、成熟分裂における不分離の頻度を増す』という仮説があるが、本例では、過剰21番染色体の起源を記べた結果、第一成熟分裂起源であったが、高齢の母親からの出生であることから、必ずしもこの仮説を支持するものではないとの結論を得た。

〈考 察〉

fragile X症候群はそれまで日本で発見された例が少なかったために、日本人には本症候群患者が少ないのではないかと推測もなされていたが、著者の一連の研究発表により、日本人でも白人の場合と同様、頻度の高い遺伝病であることが認識された。

なお、本症候群は、精神遅滞ばかりでなく、自閉症の発症要因としても重要視されており、自閉症患者における本症候群の頻度、症状や治療に関する特徴を明確にすることは、自閉症研究における新たな展開を期待させるものであることから、著者は現在自閉症集団の調査を実施している。

〈結 論〉

本症候群は、①頻度が高い、②遺伝相談が可能である、③出生前診断が可能である、また、④治療に関しても、葉酸投与により多少とも改善する可能性があることが示唆されている、などの特徴があることから、遺伝性の精神遅滞の発生予防・治療という観点から重要な位置を占める症候群である。今後、fragile X染色体検出のための検査は精神遅滞を中心とする発達障害児に対する臨床検査の必須項目として普及していくことが望まれる。

審 査 の 要 旨

著者は、日本人精神遅滞男性集団における脆弱X症候群の頻度について研究した結果、日本人精神遅滞男性集団においても従来日本人では極めて低いとされていた本症候群の頻度は欧米・オーストラリアなどの白人におけるそれと差がないことを発見した。この新知見は遺伝性精神遅滞の病因解明に多大な寄与をなし、日本における精神遅滞の予防と治療に大きな貢献をなすものとして高く評価されるものである。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。