

201128052B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

高グリシン血症の~~実態~~把握と治療法開発に関する研究

(H22-難治-一般-091)

平成22年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 吳 繁夫

平成 24 年 (2012年) 3月

高グリシン血症の実態把握と治療法開発に関する研究  
平成22年度～平成23年度  
総合研究報告書

目 次

|                          |       |    |
|--------------------------|-------|----|
| I. 総合研究報告                |       |    |
| 高グリシン血症の実態把握と治療法開発に関する研究 |       |    |
| 呉 繁夫                     | ----- | 5  |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表       |       |    |
|                          | ----- | 15 |
| VI. 研究成果の刊行物・別刷          |       |    |
|                          | ----- | 23 |

# I . 総合研究報告

## 高グリシン血症の実態把握と治療法開発に関する研究

研究代表者 呉 繁夫 東北大学・大学院医学研究科・教授

### 研究要旨

高グリシン血症は「グリシン脳症」とも呼ばれる小児神経難病の一つで、筋緊張低下、無呼吸、けいれん、などの重篤な中枢神経症状を呈する。本症は遺伝子変異によりグリシン開裂酵素(GCS)の活性が低下し、血中や髄液中のグリシン濃度が上昇することが特徴である。本症の多くは新生児期に発症し、水頭症や脳梁欠損などの脳形成異常を高率に合併する。現在の課題は、患者数の把握と有効な治療の確立である。患者数把握のため、新生児スクリーニングにおける血中グリシン濃度データを合計 96,822 検体分収集し、その濃度分布を明らかにした。確定診断のために、遺伝子診断と安定同位体  $^{13}\text{C}$  呼気試験を取り入れた新しい診断基準を作成した。更に、新しい治療法を見出すためのモデル動物を作成する目的で GCS 活性を全く欠くノックアウト・マウス (KO) を作製し、その表現型を解析した。ホモ接合体 KO マウスには、脳梁欠損、水頭症、脱脳症のような神経管欠損症が高率に発生した。GCS は葉酸代謝に関与するため、妊娠マウスに葉酸やその代謝物の投与実験を行ったところ、葉酸、ヌクレオチドは無効であったが、代謝産物のひとつであるメチオニンを投与すると脳形成異常の発生が有意に低下することを見出し、本症の治療薬として可能性を示した (Narisawa et al, Hum Mol Genet, 2012 ; 21 : 1496-1503)。

#### <分担研究者>

遠藤文夫（熊本大学・教授）  
山口清次（島根大学・教授）  
松原洋一（東北大学・教授）  
大浦敏博（東北大学・非常勤講師）

### A. 研究目的

高グリシン血症は、筋緊張低下、無呼吸、けいれん、などの重篤な中枢神経症状を特徴とする神経難病で、遺伝子変異によりグリシン開裂酵素(GCS)の活性が低下し、アミノ酸の一つであるグリシンが体液中に蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症の一つであ

る。本症の多くは新生児期に新生児脳症様の症状で発症し、水頭症や脳梁欠損などの脳形成異常を高率に合併する。現在の課題は、患者数の把握が十分でないことと有効な治療が確立されていない点である。最近申請者らは、非侵襲的酵素診断を可能にする安定同位体  $^{13}\text{C}$  グリシン呼気試験の開発 (Kure, Ann Neurol, 2006) を行い、呼気試験を取り入れた本症の新しい診断基準の作成を行なった。一連の研究により、本症の診断技術や遺伝的背景の解明に関しては長足の進歩を遂げた。

本研究では①患者数把握、②新治療の開発、という進展が乏しい二点を目的とする。

## ①患者数把握

今までの発生頻度はすべて医療機関への受診者数を基にしている。本症では、新生児期の突然死や、未診断の成人例などが存在するため、医療機関のアンケート調査のみでは、患者数把握は困難と考えられる。そこで、新生児スクリーニングとして最近旧壱国普及しているタンデムマス試験による新生児における血中グリシン濃度の測定を試みた。平成 21-23 年度の 3 年間、解析を実施し、多数の新生児の血中グリシン濃度分布を測定し、その濃度分布を明らかにする。

## ②新治療の開発

本研究では、発生工学的手法を用い GCS 遺伝子をノックアウトし、これを新生児型（古典型）高グリシン血症モデル動物として利用することで研究を進めた。以前、GCS 部分欠損マウスを作成し、これを軽症型モデルマウスとして薬物投与実験を行い、NMDA 型グルタミン酸受容体のグリシン結合部位のアンタゴニストが多動などの症状の改善に有効である事を示した実績がある (Kojima-Ishii, *Pediatr Res*, 2008)。頻度の多い新生児型（古典型）はこれまでの研究により、GCS 残存酵素活性がほぼゼロであり、モデル動物の作成には、null mutation の導入が必要と考えられる。今回は、GCS 活性を全く欠くモデルマウスを作成し、その表現型を明らかにし、その表現型を指標として、前臨床試験を行い、有効な薬剤を見出す。特に、GCS は葉酸代謝酵素として機能している事に着目し、葉酸やその代謝産物の有効性を検討する。

## B. 研究方法

1) タンデムマス試験による新生児スクリーニングにおける血中グリシン濃度解析に基づく患者数把握

タンデムマス試験による新生児スクリーニングは、北海道地方は札幌市衛生研究所の花井潤師（研究協力者）、東北地方は東北大学の大浦敏博（研究分担者）、中国四国地方は山口清次（研究分担者）、九週地方は遠藤文夫（研究分担者）が担当する。平成 22～23 年の 3 年間、新生児期の血中グリシン濃度のデータを収集・解析し、グリシン濃度の平均、標準偏差、ヒストグラムを明らかにする。メチルマロン酸血症やプロピオン酸血症といった有機酸代謝血症においても血中グリシン濃度が上昇することが知られている（二次性高グリシン血症）。有機酸血症の除外のため、各症例で、プロピオニル CoA に由来する C3 値、及び C3/C2 比を同時に測定した。

2) 高グリシン血症のモデルマウスの作成と表現型の解析

GCS のノックアウト・マウスは、構成酵素の一つをコードする Amt 遺伝子をエクソン・トラップ法で作成した。機能喪失を検証するために、変異のホモ接合体を作成し、GCS 残存酵素活性を [1-<sup>14</sup>C] グリシンを用いた脱炭酸法により測定した。脳、肝臓におけるグリシン含量をホモジェネートの遠心上清をアミノ酸分析機にて測定した。変異ホモ接合体マウスを多数作成し、表現型を解析した。

3) 高グリシン血症モデルマウスの薬物治

## 療に関する前臨床試験

3) で作成したホモ接合体をモデルマウスとして、治療実験を行なった。治療の指標には、このマウスで高率に認められる脳形成異常を用いた。具体的には、産仔の脱脳症の発生頻度を観察する。GCS は補酵素として、テトラヒドロ葉酸を利用し、葉酸の活性化反応を行なっている。今回の治療実験には葉酸やその代謝産物(チミジル酸、メチオニン)を妊娠マウスへ投与し、産仔における脱脳症の有無を胎生 18 日に検討した。

### (倫理面への配慮)

高グリシン血症の遺伝子診断は、東北大学医学部倫理委員会の承認を受けている。診断確定のために遺伝子検査が必要な場合は、書面でインフォームド・コンセントを確認後、検査を実施した。モデルマウスに関する実験は、東北大学医学部動物実験施設にて行い、本研究計画は平成 23 年度の東北大学動物実験委員会の承認を受けている。

## C. 研究結果

### 1) 新生児の血中グリシン濃度分布

現在急速に普及しつつあるタンデムマス試験で血中グリシン濃度を測定可能である点に着目し、平成 21~23 年の 3 年間、新生児の血中グリシン濃度データを計 96,822 名分を収集した。平均グリシン濃度は 387.8  $\mu\text{M}$ 、標準偏差(SD)は 126.7  $\mu\text{M}$ であった。新生児 96,822 名分の血中グリシン濃度のヒストグラムを図 1 に示す。血中グリシン濃度は、かなり広範囲に分布し、本症に罹患していなくても 1,000  $\mu\text{M}$  を超す値を示す新生児が少数ながら存在することが判明

した。今回の検索により、平均値の 4 倍以上の高値(+11SD)を示す 4 症例を見出した。これらの症例では C3, C3/C2 は高値を示さず、有機酸血症は否定された。

### 2) 新しい診断基準に基づく診断経験

従来の診断基準は、臨床症状と髄液および血清のアミノ酸分析所見、及び生検肝を用いた酵素活性測定に基づいていた。本研究班では、昨年度、遺伝子検査及び 13C グリシン呼気試験を加えた新しい診断基準を確立した(次頁表)。

### 3) 治療法開発のためのモデル動物作成

GCS 活性を全く欠くノックアウト・マウスを作製した。機能欠失を確認するため、ホモ接合体 KO マウスの GCS 酵素活性を測定し、残存酵素活性が測定感度以下であった。

次に、ヘテロ接合体 KO マウス同士の掛け合わせるによりホモ接合体を産出し、その表現型を解析した。GCS の完全欠損マウスは、血中や脳に多量のグリシンの蓄積を認めた。更に、脳梁欠損、水頭症、脱脳症のような神経管欠損症(NTD)など、種々の脳形成異常が 129sv 系統と C57/B6 系統の雑種において認められた。遺伝的背景を均一にするため、C57/B6 マウスに戻し交配を 10 回行い、コンジェニック・マウスを作成した。このヘテロ接合体 KO マウス同士を交配し、ホモ接合体マウスの観察を行なったところ、脱脳症を 87%に認めた(図 2A と 2B の無処置の項を参照)。脱脳症の程度は様々で、頭蓋の一部のみに認められるものから、顔面~脊椎に及ぶ広範な部位で中枢神経が露出しているもの(脳脊髄破裂)まで存在した。最も高頻度に認められるの

は、頭部に限局した脱脳症であった。

#### 4) 治療法開発に関する研究

GCS ノックアウト・マウスは、図 2A で示す様な脳形成異常を高率に呈し、高グリシン血症の症状に似ることが判明し、本症のモデル動物として優れていると考えた。

そこで、この KO マウスを疾患モデルマウスとして利用し、治療法の検索を行なった。具体的には、ホモ接合体 KO マウスに高頻度

に認められる脱脳症の出現頻度を指標として、治療実験を実施した (図 2B)。投与した薬剤は、GCS は葉酸代謝に関与するため、葉酸やその代謝物 (チミジル酸、メチオニン) を試した。妊娠マウスにこれらの薬剤を投与し、産仔の脱脳症出現頻度を観察すると、メチオニンを投与した場合に、脱脳症の出現頻度が 87% から 58% へと有意に低下した ( $p < 0.05$ )。葉酸やチミジル酸を投与した場合、脱脳症の出現頻度に有意の低下は認められなかった。

### 高グリシン血症の診断基準

(疾患名の別称: 非ケトーシス型高グリシン血症、グリシン脳症)

#### A. 新生児型

以下の 1) ~ 5) の基準を満たすものを確定症例とする。

1) 新生児期に次の一つ以上の症状を呈する。

- ・筋緊張低下
- ・けいれん重積
- ・意識障害 (多くは呼吸障害を伴う昏睡)

2) 脳波所見が、サプレッション・バースト 又はヒプス・アリスミア

3) 髄液/血漿グリシン濃度比が 0.07 以上

4) 1) と 3) の臨床所見が 2 か月齢を超えても認められる

(一過性高グリシン血症の否定)

5) 以下のいずれかの検査で陽性

- ・遺伝子変異検索で、GLDC, AMT, GCSH いずれかの遺伝子に変異を認める
- ・ $^{13}\text{C}$  グリシン呼気試験で、異常低値
- ・肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

#### B. 乳児型

以下の 1) ~ 4) の基準を満たすものを確定症例とする。

1) 乳児期以降に次のいずれかの症状を示す (新生児期は、原則無症状)

- ・筋緊張低下
- ・けいれん
- ・精神発達遅滞
- ・行動異常 (多動など)

2) 脳波異常

3) 髄液/血漿グリシン濃度比が 0.03 以上

4) 以下のいずれかの検査で陽性

- ・遺伝子変異検索で、GLDC, AMT, GCSH いずれかの遺伝子に変異を認める
- ・ $^{13}\text{C}$  グリシン呼気試験で、異常低値
- ・肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

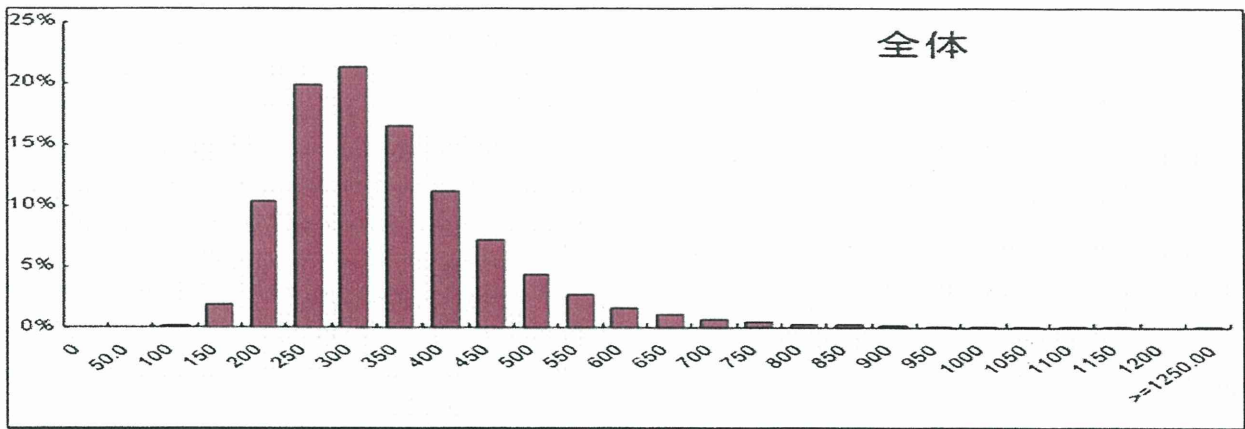


図1 新生児 96,822 名の血中グリシン濃度分布  
 平均グリシン濃度は 387.8  $\mu$ M、標準偏差(SD)は 126.7  $\mu$ Mであった。

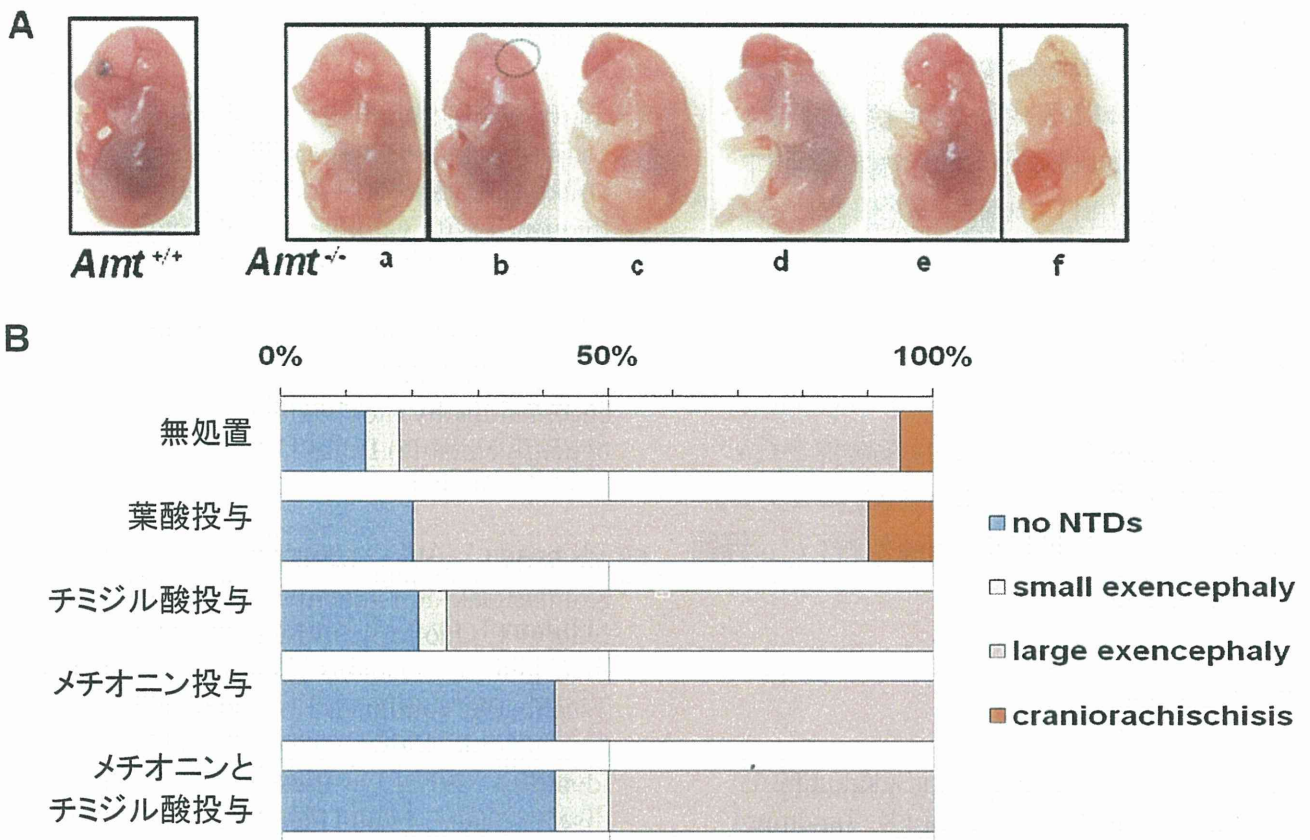


図2 葉酸及びその代謝産物の脳形成異常の発症抑制効果  
 A. GCS ノックアウト・マウスに認められる神経管欠損症. グリシン解裂酵素のノックアウト・マウスのホモ接合体マウスの 87%は脱脳症などの神経管欠損症を示す。  
 B. 妊娠マウスを対象とした全臨床試験. メチオニンの投与で神経管欠損症の発症頻度が有意に低下する事が判明した (メチオニン投与群とメチオニンとチミジル酸群参照)。



## D. 考察

新生児 80,391 名分の血中グリシン濃度の分布を解析すると、1,000  $\mu$ M 以上の値を示す本症に非罹患の新生児が少数ながら存在するなど非常に広範囲であった。今後、高グリシン濃度を示す個体の調査により本症の真の患者数が判明すると期待される。

GCS ノックアウト・マウスは、新生児発症（古典型）に高率に認められる脳形成異常を示すことから、本症のモデル動物として類似性が高いと考えられる。GCS は葉酸の活性化反応に関与するため、妊娠マウスに葉酸や葉酸代謝産物（メチオニン、チミジンなど）の投与実験を行った。その結果、メチオニンを投与するとホモ接合体 KO マウスにおける脱脳症の発生が有意に低下することを見出し、本症治療における有効性が示唆された。

## E. 結論

新生児血中グリシン濃度の検索を行いその濃度分布を明らかにし、更にモデルマウスの作成及び薬剤治療実験を行い、候補薬剤を同定した。

## F. 研究発表

1. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Stanier P, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Copp AJ, Greene NDE, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects. *Hum Mol Genet* 2012;21:1496-1503

- Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito H, M.D., Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, and Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant in *RNF213* is the strong predictor for early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology* 2012;78:803-810
- Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the *SUCLG1* gene. *Pediatr Int* 2011;53:921-925.
- Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T, Iai M, Tsuji M, Yamashita S, Aida N, Kure S, Osaka H. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev* 2011;34:72-75
- Kure S. Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia) *Brain Dev*. 2011;33;753-7.
- Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies *RNF213* as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 2011;56:34-40.
- Suzuki Y, Kure S, Oota M, Fukuda M. Nonketotic Hyperglycinemia: Proposal of a Diagnostic and Treatment Strategy. *Pediatr Neurol* 2010;43:221-4.
- 高柳俊光、呉 繁夫「日齢 2 より筋緊張

低下、無呼吸を呈した男児」症例から学ぶ先天代謝異常、診断と治療社、2009年60-63頁

9. Suzuki Y, Kure S, Oota M, Hino H, and Fukuda M. Nonketotic hyperglycinemia: Proposal of a diagnosis and treatment strategy. *Pediatr Neurol*, 2010;43:221-224.

- G. 知的財産権の出願、登録状況  
該当なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名  | 書籍名                            | 出版社名 | 出版地 | 出版年   | ページ     |
|------|---------|------------|--------------------------------|------|-----|-------|---------|
| 呉 繁夫 | 高グリシン血症 | 五十嵐隆、高柳正樹編 | 見逃せない先天代謝異常症<br>(小児科臨床ピクシス23巻) | 中山書店 | 東京  | 2010年 | 249-251 |

雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名              | 巻号  | ページ     | 出版年  |
|---|--|-------------------|-----|---------|------|
| Tsuyusaki Y<br>Shimbo H<br>Wada T<br>Iai M<br>Tsuji M<br>Yamashita S<br>Aida N<br><u>Kure S</u><br>Osaka H  | Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia                 | Brain Dev         | 34  | 72-75   | 2012 |
| Kikuchi A<br>Arai-Ichinoi N<br>Sakamoto O<br>Matsubara Y<br>Saheki T<br>Kobayashi K<br>Ohura T<br><u>Kure S</u>   | Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13 | Mol Genet Metabol | 105 | 553-558 | 2012 |
| Miyatake S<br>Miyake N<br>Touho H<br>Nishimura-Tadaki A<br>Kondo Y<br>Okada I<br>Tsurusaki Y<br>Doi H<br>Sakai H<br>Saitsu H<br>Shimajima K<br>Yamamoto T<br>Higurashi M<br>Kawahara N<br>Kawauchi H<br>Nagasaka K<br>Okamoto N<br>Mori T<br>Koyano S<br>Kuroiwa Y<br>Taguri M<br>Morita S<br>Matsubara Y<br><u>Kure S</u><br>Matsumoto N | Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease       | Neurology         | 78  | 803-810 | 2012 |

|   |  |               |     |           |      |
|---|--|---------------|-----|-----------|------|
| Uematsu M<br>Haginoya K<br>Kikuchi A<br>Nakayama T<br>Kakisaka Y<br>Numata Y<br>Kobayashi T<br>Hino-Fukuyo N<br>Fujiwara I<br><u>Kure S</u>   | Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome                                 | J Neurol Sci  | 315 | 77-81     | 2012 |
| Narisawa A<br>Komatsuzaki S<br>Kikuchi A<br>Niihori T<br>Aoki Y<br>Fujiwara K<br>Tanemura M<br>Hata A<br>Suzuki Y<br>Relton CL<br>Grinham J<br>Leung KY<br>Partridge D<br>Robinson A<br>Stone V<br>Gustavsson P<br>Stanier P<br>Copp AJ<br>Greene NDE<br>Tominaga T<br>Matsubara Y<br><u>Kure S</u> | Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans | Hum Mol Genet | 21  | 1496-1503 | 2012 |
| Sakamoto O<br>Ohura T<br>Murayama K<br>Ohtake A<br>Harashima H<br>Abukawa D<br>Takeyama J<br>Haginoya K<br>Miyabayashi S<br><u>Kure S</u>   | Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria due to novel mutations in the SUCLG1 gene               | Pediatr Int   | 53  | 921-925   | 2011 |
| <u>Kure S</u>   | Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycemia)       | Brain Dev     | 33  | 753-757   | 2011 |

|   |  |                |    |         |      |
|---|--|----------------|----|---------|------|
| <p>Kamada F<br/>Aoki Y<br/>Narisawa A<br/>Abe Y<br/>Komatsuzaki S<br/>Kikuchi A<br/>Kanno J<br/>Niihori T<br/>Ono M<br/>Ishii N<br/>Owada Y<br/>Fujimura M<br/>Mashimo Y<br/>Suzuki Y<br/>Hata A<br/>Tsuchiya S<br/>Tominaga T<br/>Matsubara Y<br/><u>Kure S</u></p>                                  | <p>A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene</p>        | J Hum Genet    | 56 | 34-40   | 2011 |
| <p>Suzuki Y<br/><u>Kure S</u><br/>Oota M<br/>Hino H<br/>Fukuda M</p>  | <p>Nonketotic Hyperglycinemia: Proposal of a Diagnostic and Treatment Strategy</p>                 | Pediatr Neurol | 43 | 221-224 | 2010 |
| <p>Komatsuzaki S<br/>Aoki Y<br/>Niihori T<br/>Okamoto N<br/>Hennekam RCM<br/>Hopman S<br/>Ohashi H<br/>Mizuno S<br/>Watanabe Y<br/>Kamasaki H<br/>Kondo I<br/>Moriyama N<br/>Kurosawa K<br/>Kawame H<br/>Okuyama R<br/>Imaizumi M<br/>Rikiishi T<br/>Tsuchiya S<br/><u>Kure S</u><br/>Matsubara Y</p> | <p>Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies</p> | J Hum Genet    | 55 | 801-809 | 2010 |

|   |  |           |    |               |      |
|---|--|-----------|----|---------------|------|
| Kobayashi T<br>Aoki Y<br>Niihori T<br>Cave H<br>Verloes A<br>Okamoto N<br>Kawame H<br>Fujiwara I<br>Takada F<br>Ohata T<br>Sakazume S<br>Ando T<br>Nakagawa N<br>Lapunzina P<br>Meneses AG<br>Gillessen G<br>Wieczorek D<br>Kurosawa K<br>Mizuno S<br>Ohashi H<br>David A<br>Philip N<br>Guliyeva A<br>Narumi Y<br><u>Kure S</u><br>Tsuchiya S<br>Matsubara Y | Molecular and Clinical Analysis<br>of RAF1 in Noonan Syndrome and<br>Related Disorders:Dephosphor-<br>ylation of Serine 259 as the Ess-<br>ential Mechanism for Mutant Act-<br>ivation | Hum Mutat | 31 | 284-294       | 2010 |
| <u>呉 繁夫</u>   | アミノ酸・有機酸代謝異常症を<br>見逃していませんか？   | 小児内科      | 42 | 1183-<br>1186 | 2010 |
| <u>呉 繁夫</u>   | アミノ酸代謝異常症（フェニル<br>ケトン尿症、楓糖尿症など）  | 小児科診療     | 73 | 488-489       | 2010 |



## VI. 研究成果の刊行物・別刷

この病気知っていますか？

# 高グリシン血症

日本で確立された  
先天代謝異常症

呉 繁夫

## 概念

- 高グリシン血症（別名，グリシン脳症，以下本症）は，体液中のグリシンの蓄積と重篤な中枢神経障害を特徴とする，先天性アミノ酸代謝異常症の一つである。
- 本症の責任酵素がグリシン開裂酵素系（GCS）であることは，1969年に東北大学のTadaらにより明らかにされた。最も特徴的な所見は髄液中グリシンの蓄積であり，正常の100倍にも及ぶ。
- 中枢神経系においてグリシンは神経伝達物質として働くため，蓄積したグリシンはさまざまな神経障害を引き起こすものと考えられる。
- プロピオン酸血症やメチルマロン酸血症などの有機酸代謝異常症には高グリシン血症を伴うが，髄液中のグリシン濃度の上昇は軽度である。

GCS glycine cleavage system

## 病型と臨床像

- 新生児型，遅発型，新生児一過性の3つの病型がある。

### 新生児型

- 症例の大部分を占める病型で，GCS 残存酵素活性をほとんど認めない予後不良な型である。
- 生後数時間～数日以内に，けいれん，意識障害，呼吸障害など重篤な中枢神経症状で発症する。この症状のため，通常NICUに搬送され診断される。呼吸管理やけいれん重積の対処などの集中治療により救命される例が多くなっている。
- 診断の際，髄液/血清グリシン濃度比が特徴的で，新生児型ではこの比が0.09以上（正常0.02以下）となる。
- 救命しえた患児は，生後2～3週間で自発呼吸が安定し，抜管や経口哺乳が可能となる。
- 多くの症例で，定頸やお座りなどの精神発達は認められず，重度の障害を残す。一部の患児で非常に緩徐ながら発達を認める症例があり，自立歩行が可能となった例もある。

### 遅発型

- GCSの残存酵素活性がある程度存在し，新生児型よりも発症が遅く，新生児型と比べ生命予後が良い。
- 乳児期発症例では，呼吸障害や意識障害などは認められず，精神発達遅延やてんかん発作などが主症状となる。
- 成人例も存在しこの場合には，軽度の精神発達遅延，多動，性格の変容など精神障害が主な症状となる\*。髄液/血清グリシン濃度比は0.04程度の

注意欠陥/多動性障害でフォローされていた症例も存在する。

症例が多い。

### 新生児一過性

- 発症は新生児型とまったく同じで区別がつかないが、生後2週間程度で髄液グリシン濃度が正常化し、中枢神経症状が消失するもの。
- 新生児期の症状は意識障害、筋緊張低下、呼吸障害、けいれん重積などで、新生児脳症と診断される。
- 病初期の髄液/血清グリシン濃度比は0.09以上となり、新生児型の基準を満たす。症状が消失してからのGCS酵素活性は正常であり、病初期の髄液グリシン濃度が測定されていないと診断は難しい。
- 病因はいまだ不明であるが、本症の責任遺伝子のヘテロ接合体変異を認めた症例が存在する。

### 発症頻度

- 発症頻度は、米国では25万出生に1例、カナダのブリティッシュコロンビアでは6万出生に1例との記載がある。フィンランド北部では際立ってその発症頻度が高く、1万出生に1例と報告されている。
- 過去10年間に診断された患児数に基づくと、わが国におけるNKHの発症頻度は30～50万出生に1例と推定される。

### 病因遺伝子と変異

- GCSは肝臓、脳、腎臓などのミトコンドリアに存在する複合酵素で、P、T、H、Lタンパク質とよばれる4つの構成酵素から構成されている。
- 最も頻度の高い障害酵素は、*GLDC* 遺伝子にコードされるPタンパク質であり、全体の約60～70%を占め、次いで*AMT* 遺伝子にコードされるTタンパク質欠損によるものが多い。
- いずれの構成タンパク質の欠損であっても症状や血清グリシン濃度に違いは認められず、臨床的に区別はできない。
- *GCSH* 遺伝子変異は一過性高グリシン血症の1症例で認められている。現在のところ、*GCSL* 遺伝子変異による本症患者の報告はない。

### *GLDC* 遺伝子変異

- NKHの発症頻度の高いフィンランドでは2種類の高頻度変異(S564I, G761R)が存在しており、この2つで約8割の変異アレルが説明できる。またカナダでは、R515S変異が変異アレルの約5%を占めていると報告されている。
- 人種を越えて認められる遺伝子変異は種々の大きさの欠失であり、単一のエクソンから25個すべてのエクソンにわたる欠失が確認されている。欠失は、変異アレル全体の約25%を占める。
- *GLDC* 遺伝子内には、繰り返し配列である*Alu* 配列が高頻度に存在するため、*Alu* 配列を介した相同組み換えが欠失の原因と考えられている。そのほかの高頻度変異は同定されていないが、遺伝子変異の位置には偏りがみられ、エクソン18および19に多くの遺伝子変異がみられる傾向がある。

NKH: nonketotic hyperglycinemia (非ケトン性高グリシン血症)

GLDC: glycine decarboxylase (GCS P protein)

AMT: aminomethyltransferase (GCS T protein)



## AMT 遺伝子変異

- GLDC 遺伝子の場合と異なり、遺伝子変異のホット・スポットがなく、全領域にかなり均等に分布している。カナダでは、R320H 変異が変異アレルの約5%を占めている。
- その他の遺伝子変異は当該家系にしか見出されない、いわゆる private mutation である。

## 自然歴と予後

- 新生児型の患児は意識障害・呼吸障害を示すため、放置すればほとんど死の機転をとる。最近、NICU における治療が進歩し、救命できる患児が多くなってきた。
- 精神発達に関する予後はきわめて不良である。遅発型の生命予後は悪くないが精神発達遅延はさまざまな程度で認められる。
- 成人例は診断例が少なく自然予後は不明な点が多いが、精神疾患として治療されている可能性もある。
- 新生児一過性は、まったく正常な発育をした症例と精神発達遅延を残した症例の両方の報告がある。

## 治療、療育

- 呼吸障害に対する人工換気などの対症療法が救命のために重要である。
- 原因治療は確立していないが、いくつかの試みが報告されている。① グリシンの排泄を増加させる目的で安息香酸ナトリウムの投与、② 抑制性グリシン受容体の拮抗薬としてストリキニーネの投与、③ NMDA 型グルタミン酸受容体の過興奮を抑制する目的でデキストロメトर्फァンの投与、などが試みられている。
- ①により血清グリシン濃度の低下が期待できる。②に関しては有効例と無効例どちらの報告もあり、有効性は確立していない。③に関しては、脳波所見や哺乳力改善などの効果は認められる症例が多いが、長期予後の改善に関するエビデンスはない。最近、遅発型の患児でイミプラミンが有効であったとの報告もある。

NMDA N-methyl-D-aspartate  
(N-メチル-D-アスパラギン酸)

## 参考文献

- 1) Tada K, et al. Hyperglycinemia : a defect in glycine cleavage reaction. *Tohoku J Exp Med* 1969 ; 98 : 289-96.
- 2) Kanno J, et al. Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia. *J Med Genet* 2007 ; 44 : e69.
- 3) Kure S, et al. Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT, and GCSH in nonketotic hyperglycinemia. *Hum Mutat* 2006 ; 27 : 343-52.