

201510004A

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）

脳クレアチン欠乏症候群の臨床研究

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 和田 敬仁

平成28（2016）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
脳クレアチン欠乏症候群の臨床研究 和田敬仁 資料1、2	1
II. 分担研究報告	
1. 脳クレアチン欠乏症の脳MRI/MRSに関する研究 相田典子	17
2. 脳クレアチン欠乏症候群の病態解明に対する研究 小坂 仁	20
3. 脳クレアチン欠乏症候群の診断基準作成および疫学調査に関する研究 後藤知英	27
4. 脳クレアチン欠乏症候群の分子遺伝学的診断に関する研究 新保裕子	29
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	35
V. 研究班構成員名簿	41

I. 総括研究報告

脳クレアチン欠乏症候群の臨床研究

研究代表者 和田敬仁 京都大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨

脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs)は、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症、アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)欠損症、クレアチン輸送体(SLC6A8)欠損症の3疾患からなり、知的障害・自閉症・てんかんを主症状とする。CCDSsの特徴は、脳内クレチンの改善が治療法となる点である。SLC6A8欠損症は欧米において最も頻度の高い遺伝性精神遅滞症候群の一つと考えられているが、日本における診断症例は限られている。本研究は日本におけるCCDSsの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成し、臨床家に周知させ、症例を登録し、近い将来の治療のための基盤整備を進めることを目的とする。

【研究分担者】

相田典子・神奈川県立こども医療センター
一放射線科・部長

小坂仁・自治医科大学小児科・教授

後藤知英・神奈川県立こども医療センター
一神経内科・部長

新保裕子・神奈川県立こども医療センター
一臨床研究所・臨床研究員

【研究協力者】

加藤秀一・神奈川県立精神医療センター
一・医員

黒澤裕子・立命館大学・研究員

高野亨子・信州大学医学部・助教

露崎悠・神奈川県立こども医療センター
一神経内科・医長

(症例紹介)

秋山倫之・岡山大学病院小児神経科・講師

絹笠英世・筑波学園病院・科長

野崎章仁・滋賀県立小児保健医療センター・医員

(患者登録システム)

倉田真由美、樋野村亜希子、深川明子、
平田誠、松山晃文・国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

(ハンドブック作成協力)

大槻純男 熊本大学大学院生命科学研究部・教授

伊藤慎悟 熊本大学大学院生命科学研究部・助教

立川正憲 東北大学大学院薬学研究科・准教授

A. 研究目的

知的障害(intellectual disability:ID)は人口の1-3%を占める頻度の高い病態であり、エビデンスに基づいた治療あ

るいは療育を行うためには、IDの病態
解明は他の疾患と同様に必須である。

[和田敬仁 神経研究の進歩、2006]

遺伝学的要因によるIDのなかで代謝異常症は治療可能なIDとして、早期診断・治療の重要性が指摘されている。[van Karnebeek, 2012]本研究は、IDを主症状とする脳クレアチン代謝異常の臨床研究である。クレアチン/リン酸クレアチン系は、脳や筋における化学的エネルギーの細胞質貯蔵の緩衝系として働く。脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs)は、クレアチン生合成や輸送の障害により脳内クレアチン欠乏をきたし、知的障害・自閉症・てんかんを主症状とし、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症、アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)欠損症、クレアチン輸送体(SLC6A8)欠損症の3疾患からなる。(図1、2)

CCDSsにおいて、臨床上重要な点は、
(1) クレアチンの早期投与により症状の改善が期待される治療可能なIDである
(2) 特にSLC6A8欠損症は欧米においては、男性ID全体の0.3-3.5%、アメリカには42000人、世界では100万人以上と推定され頻度が高い、の2点である。

本年度の目標は、診断基準の作成と疾患の周知、および、基礎研究推進のためのリサーチリソースの基盤整備にあり、近い将来、アメリカを中心に準備が進められている臨床治験に遅滞なく参加するための体制を整備する。

B. 研究方法および結果

(倫理面への配慮)

本研究は、本学における医の倫理委員会で承認を受け(G693)、「臨床研究に関する倫理指針」「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」などに則って行われる。

1. 脳クレアチン欠乏症の脳 MRI/MRS に関する研究(相田)

(目的) クレアチン欠乏症候群の臨床症状は非特異的であり、中枢 MRI 所見の報告も少ない。一方脳 ¹H-MR spectroscopy (以下 MRS) では、クレアチンピークの減少が明らかなが知られている。発達遅滞を示す児に MRS を施行し、クレアチン欠乏症の早期診断をはかるとともに、診断確定例の脳 MRI 所見を解析し、その特徴を明らかにすることを目的とした。

(方法) 当センターで診断された4例の脳クレアチン欠乏症の脳MRI所見とMRSによる代謝物絶対濃度との関連を解析した。

(結果) 臨床的重症例においては深部灰白質の信号異常(1例)と小脳萎縮(2例)を認め、全例で程度の差はあるが脳梁の薄い所見を認めた。いずれも非特異的所見であり、脳内クレアチン濃度とMRI所見との関連は明らかではなかった。

来年度以降は、当センターの4例に加えて、他院での確定例の画像所見、MRS所見、病型との対比を行い、早期診断に寄与できる方法をさらに検討し、診断体制の構築を目指したい。

2. 脳クレアチン欠乏症候群の病態解明に関する研究（小坂）

小児期遺伝性疾患は、機能喪失により発症する疾患が多く、原因蛋白の発現増加により機能回復を見るため、ウイルスベクター治療の良い適応となる。現在有効な治療法のない脳クレアチン欠乏症候群クレアチントランスポーター欠損症も、この治療対象となることが考えられる。今年度は、同じく小児期発症のトランスポーター疾患である、グルコーストランスポーター1型欠損症（GLUT1DS）の治療研究を行った。

（研究）Glut 1（SLC2A1）の一過性発現により細胞膜表面での細胞内局在を確認し、糖取込試験では、細胞内糖取り込みが上昇し、取り込み能と重症度との間に相関関係を認め、糖輸送評価系を確立した。また9型 AAV- SLC2A1 ベクターを作製し、Glut1 (+/-)への腹腔内投与を行い、脳内での SLC2A1 蛋白発現を確認した。

（考察）本研究における AAV ウイルスベクターを用いた遺伝子導入による治療は、同じトランスポーターの異常であるクレアチントランスポーター欠損症にも応用できることが期待される。

3. 脳クレアチン欠乏症候群の診断基準作成および疫学調査に関する研究（後藤・和田）

（方法）脳クレアチン欠乏症候群は発達遅滞やてんかんといった非特異的な臨床像を呈する。よって、本症候群の診断

には尿のグアニジノ化合物（クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸）の解析を積極的に行い、脳 MRI 検査機器による脳 magnetic resonance spectroscopy (MRS) で異常所見を検出し確定診断することが重要である。我が国では、脳 MRS の実施は限られており、未診断となっている脳クレアチン欠乏症候群症例が多数存在していると推定される。

本研究においては、患者を集積し診断基準を作成するとともに、本邦における有病率を推定することが目的である。

（結果）

神奈川県立こども医療センター神経内科では2015年度に506件の新規紹介受診があり、このうち発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含むものは309件であった。これらの症例に対して、ほぼ全例で脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査を実施した。その結果、2015年度はクレアチン輸送体欠損症が強く疑われる症例を1件見出し、現在診断を進めている。また、2014年度に MRS で同疾患が強く疑われた症例で SLC6A8 遺伝子の塩基配列解析を行い診断が確定した。

（考察）過去に報告された有病率と2015年度の対象者数から推測される、当院で遭遇すると期待されるクレアチン輸送体欠損症の症例数は年間0.46～5.4人であり、この予測値の範囲内であった。来年度も引き続き MRS 検査による患者スクリーニングを進めていく予定である。

4. 脳クレアチン欠乏症の分子遺伝学的診断に関する研究（新保）

(方法)脳クレアチン症候群はGAMT欠損症、AGAT欠損症、SLC6A8欠損症の3疾患からなるため、その鑑別診断は治療法を選択に重要である。また、尿を用いたグアニジノ化合物の解析による診断方法は、SLC6A8欠損症の女性患者においては有効ではないことが知られている。よって、尿の解析や脳MRSによる診断とともに、分子遺伝学的診断による確定診断が極めて重要である。本年度は、臨床学的、尿中のクレアチン/クレアチニン比率、MRS検査よりクレアチン代謝異常症(SLC6A8欠損症)が疑われた1症例(男児)について、確定診断のため分子遺伝学的解析を行った。

(結果) exon1に12塩基重複(c.196_207dup, p.(Val66_Ala69insVGFA))が認められた。既知の報告はなく、新規変異と考えられる。クレアチンの取り込みを検討するため、患者由来の皮膚由来線維芽細胞を用いた機能解析を進めている。

(結果)

特にSLC6A8欠損症はX連鎖性の遺伝形式をとるが、男性のみならず、女性も発症しうるため、男性患者が診断された場合、その母親の保因者診断は、遺伝カウンセリングの立場からも重要である。遺伝子変異解析だけでは、発症と関連あるか判定が難しいケースもあり、線維芽細胞を用いた機能解析は病態解明および確定診断のために必要である。

5. 患者さんの検体登録システムと将来の治験を目指した体制整備(和田)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養

研究所 創薬資源部 難病資源研究室のご協力により、患者さんの検体登録システムを確立し、研究参加支援サイト“CURE Path”(http://raredis.nibio.go.jp/cure/index.html)を開設した。本年度は、クレアチントランスポーター欠損症が疑われた1家系に対して、登録を進めていたが、再検査の結果、本疾患が否定されたため、現時点で、本サイトへの登録症例は0件である。また、将来の治験に備えて臨床研究と基礎研究を進めていくための整備を進めていく。

6. 診断基準およびハンドブックの作成(和田)

臨床家への本疾患の周知を目的として、診断基準(平成27年度暫定案)および臨床家を対象としたハンドブックを作成した。(資料1, 2)

C. 考察

脳クレアチン欠乏症の患者は知的障害・自閉症・てんかんの非特異的症状を呈するため、患者に対しては、負担の少ない尿検査によるスクリーニングが必須で有り、そのためにはまず臨床現場における本疾患の周知が重要である。

現在までに本邦で診断が確定しているのは7家系であり、未診断例が多数存在することが推定される。

来年度は診断基準(平成27年度暫定案)およびハンドブックの内容の妥当性の評価と改訂作業を行う。

D. 結論

GAMT欠損症、AGAT欠損症は劣性遺伝性

疾患、SLC6A8 欠損症は X 連鎖性疾患であり、早期治療の有効性も考慮すると、適切な遺伝カウンセリングは極めて重要である。本邦における診断症例数は少なく、未診断例が存在すると考えられる。臨書科における本疾患の周知が急がれる。

E. 健康危険情報

特に報告すべき事項はない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 野崎 章仁、熊田知浩、柴田実、藤井達哉、和田敬仁、小坂仁. 尿中クレアチン/クレアチニン比と家族歴より診断に至ったクレアチントランスポーター欠損症の1家系 本邦3家系目. 脳と発達47; 49-52、2015.
2. 和田敬仁 脳クレアチン欠乏症候群 小児科臨床 79;290, 2016

2. 学会発表

1. 和田敬仁 「精神遅滞は治らない」のか? 第9回東北大学学際科学フロンティア研究所セミナー、第457回東北大学大学院薬学研究科セミナー、薬学送達学分野・薬理学分野主催講演会、2015年8月7日、東北大学、仙台。
2. 和田敬仁, 小坂仁, 相田典子, 後藤知英, 露崎悠, 新保裕子, 加藤秀一, 高野亨子, 大槻純男, 伊藤慎悟, 立川正憲, 黒澤裕子. 「脳クレアチン欠乏症候群の臨床研究班」の取り組み. 57回日本小

児神経学会 平成27年5月28-30日 大阪

3. H. Shimbo, H. Osaka, M. Tachikawa, S. Ohtsuki, S. Ito, T. Goto, Y. Tsuyusaki, N. Aida, K. Kurosawa, Y. Kurosawa, H. Kato, K. Takano, T. Wada. Molecular genetic study and urine analysis of Japanese patients with cerebral creatine deficiency syndromes. 65th American Society of Human Genetics 2015. 10.6-10 in Baltimore

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許第5662182号

発明の名称: 生体試料中のアミン測定方法およびその方法を用いる患者のスクリーニング方法

特許権者: 地方独立行政法人神奈川県立病院機構

発明者: 和田敬仁、新保裕子、小坂仁

出願番号: 特願2011-019561

出願日: 平成23年2月1日

登録日: 平成26年12月12日

資料1

「脳クレアチン欠乏症候群」の診断基準(平成 27 年度暫定案)

A. 症状

1. 知的障害
2. てんかん
3. 言語発達遅滞
4. 発達障害(女性の場合)

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

【SLC6A8 欠損症】

尿中クレアチン(mg/dl)／クレアチニン(mg/dl)比 \uparrow (2.0 以上)

血清クレアチン \rightarrow or \uparrow 、髄液クレアチン \rightarrow

(注;女性では正常値を呈することもある)

【AGAT 欠損症】

尿中クレアチン／クレアチニン比 \rightarrow

尿中グアニジノ酢酸 \downarrow or \rightarrow 、尿中クレアチン／クレアチニン比 \rightarrow

【GAMT 欠損症】

尿中クレアチン／クレアチニン比 \rightarrow

尿中・血清・髄液 グアニジノ酢酸 $\uparrow\uparrow$

2. 画像検査所見:脳¹H-MRSにおけるクレアチンピークの低下

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

知的障害を呈するすべての疾患。

1. 染色体異常症(微細欠失・重複症候群を含む)
2. 先天性代謝疾患(アミノ酸、有機酸、乳酸・ピルビン酸、血液ガス、生化学検査など)
3. 重度精神遅滞や自閉症を呈する遺伝性知的障害症候群

D. 遺伝学的検査

1. グアニジノ酢酸メチル基転移酵素欠損症 GAMT 遺伝子
アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素欠損症 AGAT 遺伝子
クレアチン輸送体欠損症 SLC6A8 遺伝子

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち項目2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのうち項目1および2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

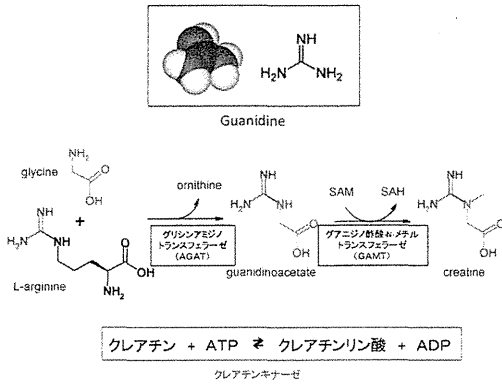
Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち項目2のみを満たしているもの。

脳クレアチン欠乏症 ハンドブック2016

クレアチントランスポーター欠損症を中心に

クレアチンの役割

グアニジノ化合物



脳クレアチンの役割

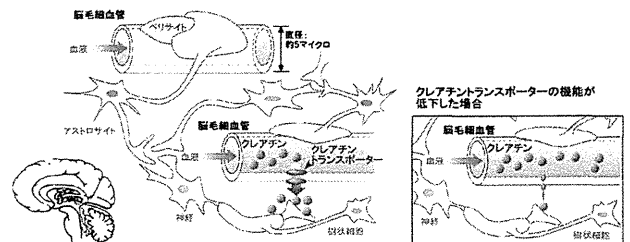
- エネルギー通貨ATPをタイムリーに届ける^[1]
 - ミトコンドリアで産生されたATPをクレアチンリン酸として貯蔵
 - 必要とする細胞内の部位でATPとして取り出す
- 神経伝達の調節作用^[1]
 - GABA受容体や、NMDA受容体の調節
- 抗酸化作用^[2]
- 神経細胞生存増強^[3]

【解説】

- > エネルギーの通貨であるATPを主として、ミトコンドリアに電子伝達系で作られます。このATPを利用して細胞は細胞内の物質輸送を行い、また細胞膜を介したイオンなどの出入れを行います。ATPが必要な場所はミトコンドリアの近くばかりではありません。ATPが必要な場所に、届けるためにクレアチン・リン酸として一旦貯蔵し、必要な細胞内の場所で、必要なタイミングでATPを産生するためにクレアチン・リン酸の原料としてクレアチンは必要です。
- > また神経細胞の膜上には、GABAやグルタミン酸を受け取り、電気活動に変換する受容体がたくさんありますが、クレアチンはGABA受容体の働きを弱め（アンタゴニスト・阻害作用）、グルタミン酸受容体特にNMDA受容体に対して働きを強める作用があることが知られています。
- > また細胞内には、特にATP産生の過程で多くの活性酸素種（ヒドロキシルラジカル HO \cdot ；スーパーオキシドアニオンラジカル O $_2^{\cdot-}$ ；ヒドロペルオキシラジカル HO $_2\cdot$ ；過酸化水素 H 2 O $_2$ ）が存在し、酸化反応により細胞を損傷することが知られており、クレアチンはこれらの除去に関係することがわかっています。
- > またクレアチンを投与したマウスでは、脳梗塞による神経細胞死を抑えることが知られています。ミトコンドリアによる細胞死に関与した、VDAC複合体に作用することにより、この働きを發揮すると考えられています。

1. Joncquel-Chevalier Curt, M., et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie*, 2015, 119: p. 146-65.
2. Wallimann, T., M. Tokarska-Schlattner, and U. Schlattner. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*, 2011, 40(5): p. 1271-96.
3. Brosnan, J.T. and M.E. Brosnan. Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. *Annu Rev Nutr*, 2007, 27: p. 241-61.

血液から脳へのクレアチン供給



【解説】

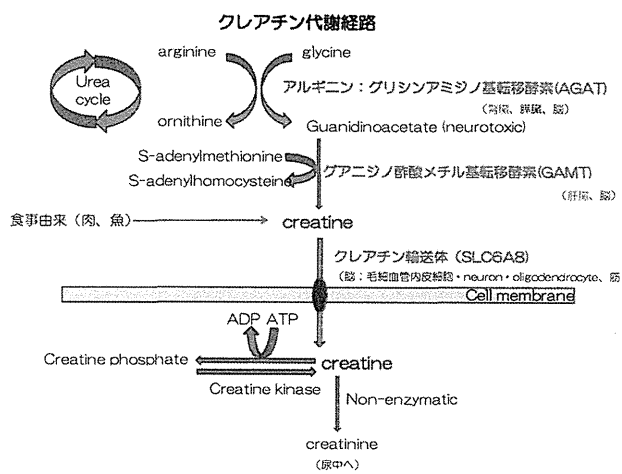
- 脳内には神経をはじめとしたさまざまな細胞が存在し、中枢機能を担っています。
- その機能を維持するために血液から栄養物質等が供給されます。
- 血液から効率よく供給するために脳内には脳毛細血管と呼ばれる細い血管が網の目状に走っています。
- 脳毛細血管の壁（血管内皮細胞）によって血液中の物質は脳へ入れません。
- しかし、脳毛細血管には「トランスポーター」と呼ばれるタンパク質が存在し、脳が必要とする物質を選び、脳へ供給します。
- このように脳が必要とする物質を選択して供給し、一方で、その他の物質を脳へ入れない仕組みを「血液脳関門」と呼びます。
- クレアチンは、脳毛細血管に存在するクレアチントランスポーターによって血液から脳内へ供給されます。
- しかし、クレアチントランスポーターの機能が低下してしまうと、血液からのクレアチン供給が低下します。
- その結果、脳内のクレアチン量が低下してしまいます。

脳クレアチン欠乏症

脳クレアチン欠乏症候群

cerebral creatine deficiency syndromes (CCDSs)

- ・ 脳内クレアチンの代謝異常により発症
 - クレアチン・リン酸クレアチン系は脳や筋における化学的エネルギーの総貯蔵庫の糧源系として働く[Brosnan and Brosnan, 2007]
 - ・ 体の2%を占める脳が、全エネルギーの20%を消費している
 - ・ 脳に対する高エネルギーの燃料・シグナル伝達には、非常に高いATPの消費量が必要
- ・ 共通の臨床症状
 - 精神遅滞（軽度～重度）、言語発達障害、てんかん、自閉症
- ・ 常染色体劣性
 - アルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)欠損症 (MIM 602360)
 - ・ AGAT遺伝子 (15q15.3)
 - ・ 治療：クレアチン400mg/kg/day
 - グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症 (MIM 601240)
 - ・ GAMT遺伝子 (19p13.3)
 - ・ 治療：クレアチン400mg/kg/day, オルニチン, 安息香酸Na摂取, アルギニン摂取制限
- ・ X連鎖
 - クレアチン輸送体 (SLC6A8)欠損症 (MIM 300036)
 - ・ SLC6A8遺伝子 (Xq28)
 - ・ 治療：クレアチン経口投与は効果なし, アルギニン・グリシン大量(？)
 - ・ 頻度が高い
 - アメリカに42,000人, 世界に100万人 [Kurosawa, Y, 2012] => 日本に17,500人
 - Fraefel X症候群が否定された精神遅滞男性の0.3~3.5%
 - ・ 女性保因者も発症しうる
 - 程度は様々；無症状~学習障害や行動異常 [Stockler, 2007]



【解説】

- クレアチンは全身に分布していますが、95%は筋肉に、残りの5%は脳、肝、腎、精巣に分布しています。
- クレアチン(creatine: Crn)は、食事由来のCrnと、アルギニンとグリシン、およびメチオニンの3つのアミノ酸から2つの酵素、アルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)とグアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)により合成される内因性のCrnに分類できます。クレアチンは、細胞膜上にあるクレアチントランスポーターで細胞内に取り込まれます。クレアチンはクレアチンキナーゼによりリン酸化クレアチンと平衡を保ち、また、クレアチンは非酵素的にクレアチニンに変換され、尿として体外に排出されます。
- 腎臓のAGATと肝臓のGAMTは、筋肉に対するクレアチンの供給として主要な働きをしていると考えられますが、脳での役割は小さいと考えられています。
- 脳は、体重の2%を占めるのみですが、全エネルギーの20%を消費していると推定されています。クレアチンキナーゼ-リン酸化クレアチンの系は、脳や脊髄におけるエネルギー代謝に重要な役割を果たしていると考えられています。
- 上の図から、クレアチンの投与が、AGAT欠損症やGAMT欠損症では有効ですが、クレアチントランスポーター欠損症では無効であることがわかります。
- クレアチンは、肉や魚に多く含まれます。(1kgあたり5g程度の含有量)
- 成人(70kg)のクレアチンの体内量は120~140g、1日に代謝されるクレアチンは2g。

クレアチントランスポーター欠損症

クレアチントランスポーター欠損症

知的障害
けいれん
自閉症
ADHD

運動機能障害
(筋緊張低下)

〈遺伝子検査〉
X染色体q28にある
SLC6A8遺伝子の変化による
〈遺伝形式〉X連鎖劣性遺伝

〈病態生理〉
クレアチントランスポーターの
異常により、クレアチンを細胞
の中に取り込めなくなる。

〈患者数〉
日本に約8000人の患者さんが
いると推定されます。
通常、男性が発症します。女性は
遺伝子の変化があっても、通常無症
状ですが、軽度の知的障害や学習障
害を認めることがあります。

【解説】

- ▶ クレアチントランスポーター欠損症では、発達の遅れがみられます。
- ▶ 言葉の遅れがみられることが多く、3歳頃に初めての言葉が出るが多いよう
です。
- ▶ 約60%の方にけいれんを認めます。多くの患者さんでは、お薬によって発作を
コントロールできます。
- ▶ 約50%の方にADHD(注意欠陥多動性障害)、約40%の方に自閉症の症状がみ
られます。
- ▶ 約60%の方に、筋緊張の低下を始めとする運動機能の障害がみられます。筋緊
張の低下は成長とともに改善することが多いです。
- ▶ X染色体のq28に局在するSLC6A8遺伝子の変化により、クレアチントラン
スポーターの機能に異常がでます。
- ▶ すると、クレアチンを脳の細胞の中に取り込めず、脳の細胞の中でクレアチン
を利用できないことで様々な症状が生じると考えられています。
- ▶ 男性の知的障害の0.8-3.5%はクレアチントランスポーター欠損症と考えられ、
頻度の高い疾患です。
- ▶ 約8000人の患者さんが日本にいと推定されます。 [Kamp 2014]
- ▶ 通常、X染色体を1本しか持たない男性に発症する病気で、女性の場合、遺伝子
異常があっても無症状です(保因者といえます)。
- ▶ ただし、女性にも軽度知的障害や学習障害等の症状がみられることがあります。

クレアチントランスポーター欠損症の診断

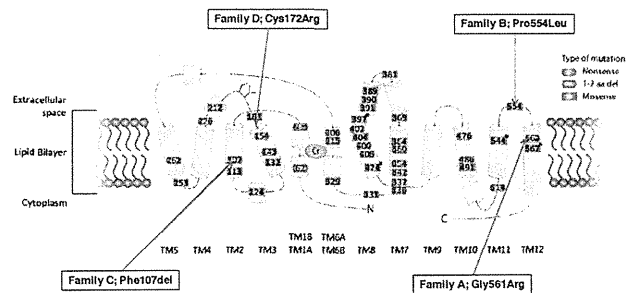
- 遺伝子検査
 - クレアチントランスポーター(輸送体)たんぱくを作るSLC6A8遺伝
子の変異(X連鎖性遺伝)
- 病理
 - 特徴的な所見なし
- 頭部画像検査
 - 通常のMRI検査などでは特徴的な所見なし
 - MRスペクトロスコピーという特殊なMRI検査でクレアチンピークが低
下
- 生化学検査
 - 尿中クレアチンと尿中クレアチニンの比が上昇(3以上)
 - 尿中グアノジノ酢酸は正常

【解説】

- ▶ クレアチントランスポーター欠損症は、クレアチンを脳内
に取り込む輸送体(トランスポーター)の動きが悪いため、
発達の遅れやけいれん、自閉症などの症状が見られます。
ただし、その程度はさまざまで、また、同じような症状を
おこす疾患は他にもたくさんあり、クレアチントラン
スポーター欠損症に特徴的な症状はありません。
- ▶ X染色体の中にあるSLC6A8遺伝子の変異によって起こり
ます。遺伝形式はX連鎖性で男の子に発症する病気で
すが、この遺伝子の変異をもつ女性にも症状が出現する
ことがあります。
- ▶ 通常の脳の画像検査では特徴的な異常がありませんが、MR
スペクトロスコピーという特殊な撮影法では脳内のクレ
アチンが少なくなっていることを知ることができます。

診断方法

患者で検出された変異の位置



大きな欠失を持つ家系Eは省かれている。

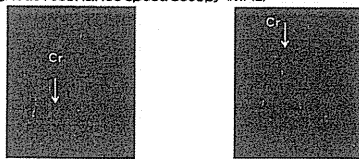
[From Van de Kamp, et al. J Med Genet, 2013]

脳クレアチン欠乏症の診断

deficiency	尿		血清			髄液			
	GAA/C	N	CR/CN	GAA	CR	CN	GAA	CR	CN
AGAT	↓	↓	↓	no data	↓	no data	→	→	→
GAMT	↑	↓	↑↑	↓	↓	↑↑	↓	↓	↓
SLC6A8	male	→	↑	→	?	→	→	→	→
	female	→	→	→	→	→	→	→	→

(GAA: guanidinoacetic acid, CR: creatine, CN: creatinine)

2. ¹H magnetic resonance spectroscopy (MRS)



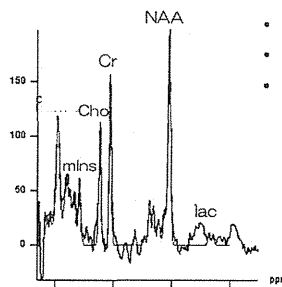
Patient with CTD

control

decreased peak of creatine at basal ganglia

¹H-MR Spectroscopy (MRS)

基底核での正常MRS波形



- 横軸を化学シフトの周波数
- 縦軸を信号強度
- 化学シフトの違いにより
- 脳内の代謝物を測定できる

『Proton MRSの臨床有用性コンセンサスガイド2013年度版』

MRSで測定される代表的な代謝物の意義

代謝物	化学シフト (ppm)	意義
NAA	2.02	神経細胞の高濃度に局在。正常神経細胞密度に相関。
Cr	3.03	クレアチンとリン酸化クレアチンの総量を反映。神経細胞やグリア細胞等の細胞密度に相関。
Cho	3.36	細胞膜代謝に関係するリン脂質の材料となる代謝物
mlins	3.56	アストロサイトにおける濃度が高く、グリア細胞増殖との相関が高い
lac	1.33	嫌気性解糖の結果生じる代謝物 エネルギー代謝障害の指標

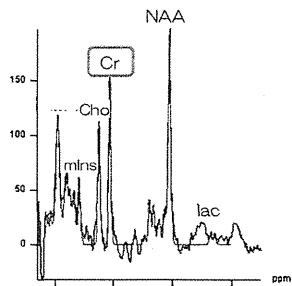
『Proton MRSの臨床有用性コンセンサスガイド2013年度版』より改変

【解説】

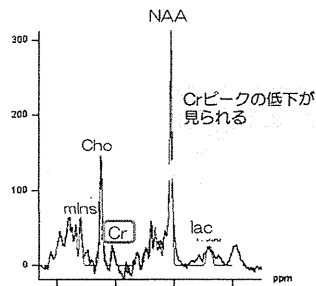
- MRSは磁場をかけた際の代謝物のプロトン原子核からの信号の周波数を解析し、その違いにより脳内の代謝物を測定することができます。つまり、脳の中の物質の量を推定できます。
- MRS波形で代表的なピークとして見られる物質を列挙しています。
- 脳クレアチン欠乏症で重要なクレアチンは神経細胞のエネルギーとして重要です。

脳クレアチン欠乏症のMRS

基底核での正常MRS波形



基底核での患者MRS波形



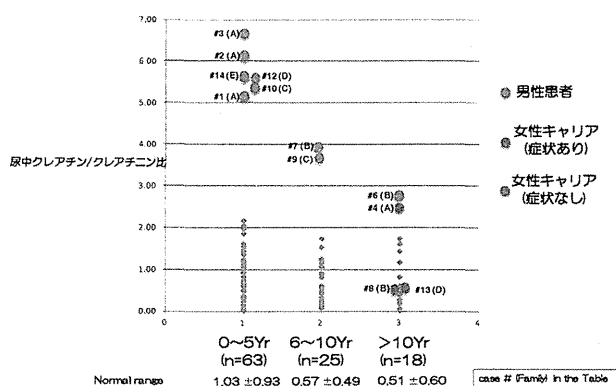
『Proton MRSの臨床有用性コンセンサスガイド2013年度版』

【解説】

脳クレアチン欠乏症で低下する脳内のクレアチン量をMRSにより明らかにすることができます。

Dezortova M, et al. ¹H MR spectroscopy as a diagnostic tool for cerebral creatine Deficiency. Magn Reson Mater Phy 21:327-332, 2008

尿中クレアチン/クレアチニン比106名のコントロール
およびSLC6A8遺伝子変異を持つ男性患者および女性保因者

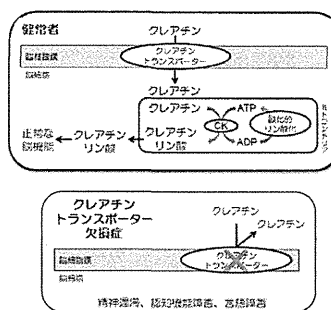


【解説】

- > 4人の女性保因者のうち2名が軽度精神遅滞の症状を呈した。尿中Cr/Crn比は症状を呈した2例中1例は高値、もう一例および症状のない2例は正常値を示しました。
- > 女性における尿Cr/Crn比は臨床症状と関連しませんでした。尿スクリーニングは男性のみで有効な手段であり、女性では注意が必要。 [van de Kamp, Clin Genet, 2011]
- > 男性における尿Cr/Crn比は、臨床症状の重症度とは関連しませんでした。
- > 本研究における尿サンプルは、様々な年齢で測定され、また、食事の影響を受けるため、複数回の計測が必要なることもあります。
- > 本研究では、家族内、および家族間の臨床症状の多様性が示されました。責任遺伝子以外の遺伝要因や、環境要因の関与も指摘されています。 [van de Kamp, J Med Genet, 2013]

将来性のある治療法

クレアチントランスポーター欠損症に対する治療戦略

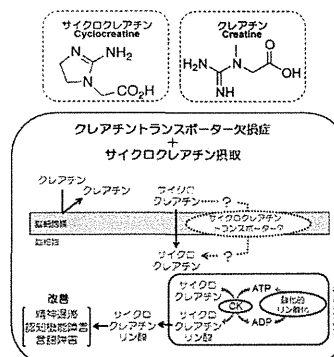


Journal of Clinical Investigation
122: 2837-2846, 2012

ヒトクレアチントランスポーター欠損症に対する治療には、大きく分けて4種類の候補があり、そのいくつかについて報告がなされています。

- 1) **クレアチン経口投与**は、一部を除き、効果が得られていません。その理由は、ニューロンの細胞膜上に発現すべきクレアチントランスポーターの欠損により、循環血液中のクレアチンをニューロン内部に輸送できなかったためと考えられています。効果が認められた一部の患者の特徴は、脳においてクレアチンが検出できるレベルにあること、および低年齢の投与開始が可能だったことです。しかしながら、その場合でも、臨床症状の完全な改善には至っていません。
- 2) **クレアチン類似物質経口投与** 以下の3点がポイントとなります。①クレアチントランスポーターが欠損しているにもかかわらず、何らかの経路を経てニューロン内部に取り込まれること、②ニューロンに取り込まれたのなら、リン酸化されて直接的エネルギー源であるATPを合成する能力を有すること、③ ②の結果、認知機能を含む脳機能の改善につながる物質であることです。さらに、ヒト摂取の安全性が確認されている物質が、より望ましいと考えられます。
- 3) **脳におけるクレアチン合成の促進** ヒトおよびマウスの脳には、2種類のクレアチン合成酵素が発現していることから、正常な脳はクレアチン合成能を有する可能性が指摘されています。しかしながら、¹H-MRSを用いた測定において、ヒト患者の脳クレアチンレベルは検出限界以下を示しているという事実から、必要十分なクレアチン合成は患者脳では難しいことが伺われます。
- 4) **遺伝子治療** 安全性が保障されていない等の理由により、これまでのところ報告されておりません。

クレアチントランスポーター欠損症に対する
サイクロクレアチン治療の可能性



Kurosawa Y, et al. Journal of Clinical Investigation 122: 2837-2846, 2012

【解説】

ヒト患者の動物モデルである“クレアチントランスポーター遺伝子ノックアウトマウス”を対象に実施した、サイクロクレアチン(cyclocreatine) 経口投与試験では、9週間の投与後、ニューロンにサイクロクレアチンが取り込まれていたことが確認されました。さらに、磁気共鳴分光法 (³¹P-MRS) を用いた測定により、そのサイクロクレアチンはリン酸化されていたことがわかり、ATP合成能を有していた可能性が高いと考えられています。また、同一マウスによる各種認知機能検査では、サイクロクレアチンを9週間経口投与した後に、空間認知能力、短期記憶力などに大幅な改善を認め、そのレベルは対照群のマウスと比べても遜色のないものでした。

サイクロクレアチンはまた、悪性腫瘍の治療薬候補と考えられていた時期があり、アメリカ合衆国でヒトを対照としたPhase I Studyが既に終了しており、ヒト摂取の安全性に関するデータが報告されています。また、いくつかの親油性クレアチン類似物質も、ヒト患者線維芽細胞などを用いた試験により、治療薬候補としての可能性が示されています。

現時点においては、クレアチン経口投与が唯一の選択肢であり、サイクロクレアチン等のクレアチン類似物質経口投与が、近い将来における治療の最有力候補と考えられています。

X連鎖性知的障害

X-LINKED INTELLECTUAL DISABILITY

知的障害 (Intellectual disability; ID) とは
定義

A. 全般知的能力の欠陥：概ねIQ (知能指数) < 70

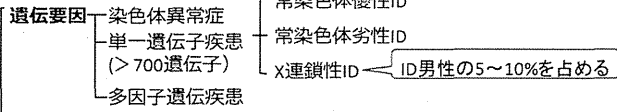
B. 年齢、性別および社会文化的背景が同等の仲間たちと比べて、日常の適応機能が障害されている

C. 発症は発達期の間 (DSM-5)

IQ	
軽度	50~70
中等度	40~50
重度	20~40
最重度	<20

頻度
一般人口における割合1~3%
男：女 = 1.3~1.4 : 1

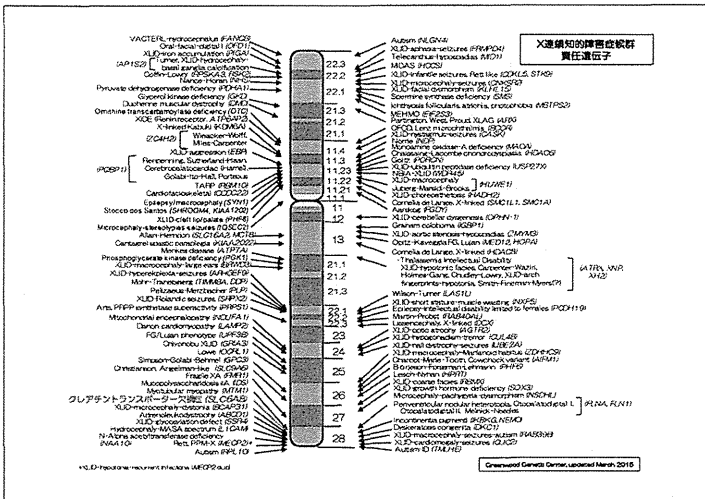
原因



環境・後天的要因 (周産期異常、感染症、頭部外傷など)

【解説】

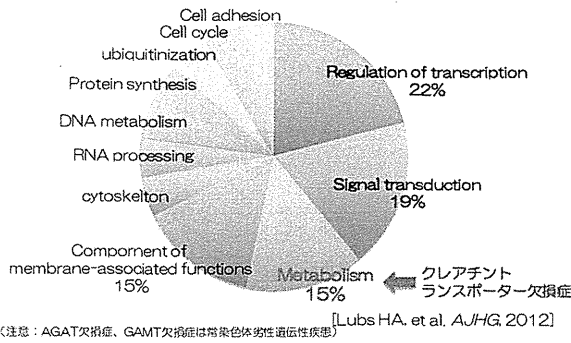
- IDの原因はさまざまですが、少なくとも半数以上の患者さんで原因不明といわれています。
- しかし、重度IDはID患者の0.3~0.5%ですが、その多くが単一遺伝子疾患 (メンデル遺伝病) であると報告されています。
- 一方、軽度IDの原因は多因子遺伝疾患や環境要因が複雑に関与していると考えられています。
- 単一遺伝子疾患の中でも、X連鎖性IDはID男性の5~10%の原因であると報告されており重要です。



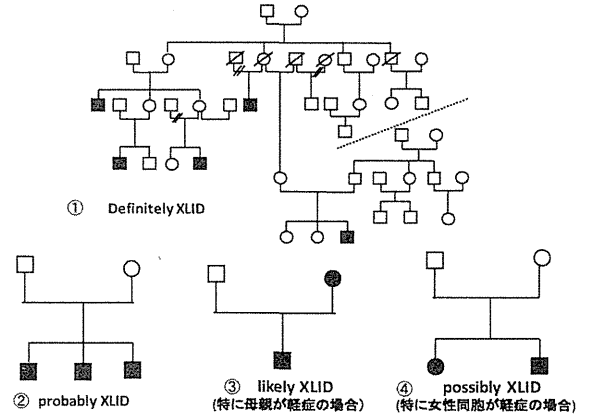
【解説】

- X染色体上に責任遺伝子が存在し、神経学的、身体的、生化学的な特徴を伴う知的障害をX連鎖知的障害症候群といいます。
- 1966年の脆弱X症候群の細胞遺伝学的研究による発見から始まり、X連鎖知的障害症候群研究は発展し、現在では100以上のX連鎖知的障害責任遺伝子が同定されています。

X連鎖性知的障害の責任遺伝子がコードするタンパクの機能分類 (102遺伝子)



X連鎖性知的障害症候群(XLID)を疑う家系図



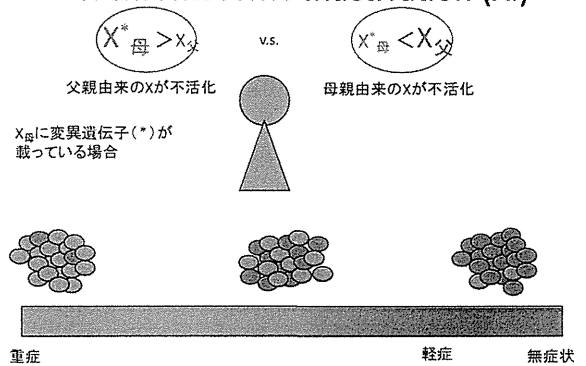
X連鎖性疾患は、ふつう、男性のみが発症します。

次のような家系図の場合、X連鎖性疾患を疑います。

- ① 家系内の複数の男性患者がその母親を介してつながっています。この場合、確実にX連鎖性 (definitely X-linked) と考えられます。
 - ② 複数の男性同胞が患者の場合、X連鎖性の可能性が高い (probably X-linked) と考えます。(注意: 他の遺伝形式の可能性もあります)
 - ③ 男性患者とその母親が軽度罹患の場合、X連鎖性の可能性があります。(likely X-linked)。(注意: 他の遺伝形式の可能性もあります)
 - ④ 男性患者とその女性同胞母親が軽度罹患の場合、X連鎖性の可能性があります。(possibly X-linked)。(注意: 他の遺伝形式の可能性もあります)
- ②~③はX連鎖性が確実というわけではなく、他の遺伝形式の可能性もあります。どのタイプの場合も、ミトコンドリア病の可能性もあります。また、常染色体劣性遺伝の場合、浸透率、表現度などを考慮すると、複雑になります。

X染色体不活化

X chromosome inactivation (Xi)



【解説】X染色体の不活化

女性は2本のX染色体、男性は1本のX染色体をもっています。X染色体上にある遺伝子の変化では、通常、男性が発症します。女性の場合、X染色体上にある1つの遺伝子に変化が起きても、もう一方の遺伝子が正常であれば、機能としては困らないので、発症しない、と考えます。

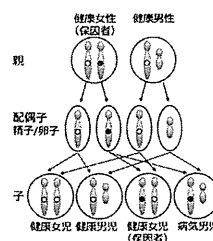
しかし、女性でも、様々な症状で発症することが示されています。これは、2本のX染色体のどちらか一方のX染色体は動いていない状態 (不活化) が原因です。ですから、変化をもつ遺伝子が不活化したX染色体上にあり、もう一方の正常の遺伝子が活性化したX染色体上であれば、正常と同じように機能します。しかし、逆の場合、すなわち、変化をもつ遺伝子が活性化したX染色体上にあり、もう一方の正常の遺伝子が不活化したX染色体上であれば、正常に機能できなくなります。

変化をもつ遺伝子が活性化したX染色体にあるのか、あるいは、不活化したX染色体にあるかは、細胞によって異なっています。ですから、変化をもつ遺伝子が活性化したX染色体に載っている細胞を多くもっている女性では、発症する可能性がある、ということになります。(図の場合、変異をもつ遺伝子は母親由来のX染色体上にあるため、父親由来のX染色体が不活化している細胞を多くもっている女性では発症する、と考えられます。)

クレアチントランスポーター欠損症では、遺伝子の変化自体が X染色体不活化に影響を与えないため、他のX連鎖性疾患にくらべ、女性が発症しやすいと考えられています。また、このことは、無症状の女性でも、遺伝子変異をもっている可能性があることを意味しています。海外の報告では、一般女性の0.024%が遺伝子変異をもつ保因者である、と推定されています。[DesPoches CL. Gene, 2015]

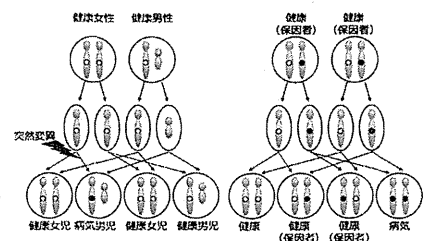
X連鎖劣性遺伝

クレアチントランスポーター欠損症



常染色体劣性遺伝

AGAT欠損症、GAMT欠損症



- : 常染色体
- : X染色体
- ◇ : Y染色体
- : 正常遺伝子
- : 変異遺伝子

【解説】

脳クレアチン欠乏症にはX連鎖劣性遺伝形式のクレアチントランスポーター欠損症と常染色体劣性遺伝形式のAGAT欠損症とGAMT欠損症があります。

X連鎖劣性遺伝

男性の染色体は1本なので、その遺伝子に変異が起こると病気になる。女性は2本持っているため、1本の遺伝子に変異が起きても通常無症状(保因者)です。

しかし、X染色体不活化というメカニズムのため(ページ参照)、女性でも病気になることがあります。通常男性患者より軽症です。母親が保因者の場合(図)、次のお子さんに関して、男児の半分(50%)は病気になる、女児の半分(50%)は保因者になります。母親が保因者ではなく、突然変異の可能性もあり(図)、その場合は次のお子さんが病気になる確率は一般と同じと考えられています。

常染色体劣性遺伝

両親がそれぞれ1つずつ遺伝子の変異をもっており、両方ともお子さんに伝わることで病気になると考えられます。

次のお子さんが病気になる確率は男女関係なく4/1(25%)です。

症例

自験例について：クレアチントランスポーター欠損症

発達の遅れで受診

周産期歴 特記事項なし

発達歴

あやし笑い 2か月 定頭 5か月 寝返り4か月
遅い遅い 10か月 坐位 12か月 つかまり立ち 10か月
つたい歩き 11か月 ひとり立ち・自立歩行 2歳過ぎ
有意語未

発育 体重は-2SDで推移し、1歳に入って正常範囲に入ってきた 身長は正常下限-2SD前後を推移

神経学的所見に異常なし

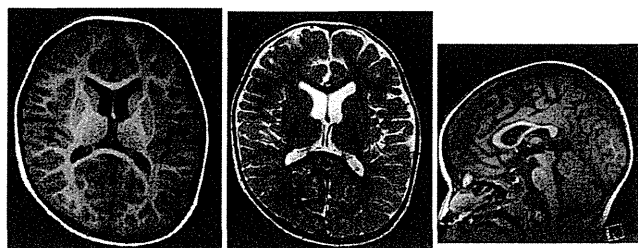
血清Creatinine 2回測って 0.11~0.12 mg/dL

【解説】

脳クレアチン欠乏症では血清クレアチンは正常低値~低値を示すことが知られており、自験例でも低値でした。

Jiddeke M. van de Kamp, et al. X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. J Inherit Metab Dis 37:715-733, 2014

自験例：頭部MRIで異常なし



T1強調画像
水平断

T2強調画像
水平断

T1強調画像
矢状断

【解説】

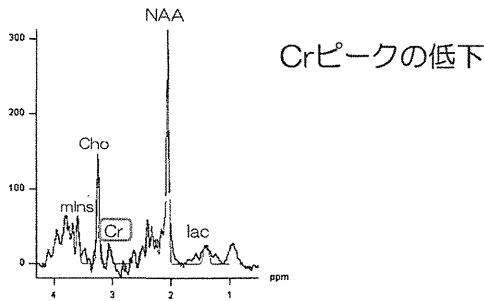
MRIの通常のシーケンスでは異常を検出できませんでした。過去の報告でも、異常がないか、軽度の信号異常や、脳梁が薄い、脳室の軽度拡大など、非特異的所見しかみられません。

尿中クレアチン/クレアチニン比 6以上と上昇を認め、尿中GAA正常から、クレアチントランスポーター欠損症が疑われました。

Jiddeke M. van de Kamp et al. X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. J Inherit Metab Dis 37:715-733, 2014

自験例：MR Spectroscopy

基底核での患者MRS波形



脳クレアチン欠乏症の患者さんやご家族のための社会的資源

- 療育手帳
 - 対象
 - : 認定基準を満たす知的障害をもつ人
 - 内容
 - : 障害の認定、税金の控除や交通費の割引など
- 自立支援医療
 - 対象
 - : てんかんと診断され通院治療を受けている人
 - 内容
 - : 外来医療費の軽減
- 身体障害者手帳
 - 対象
 - : 認定基準を満たす身体障害をもつ人
 - 内容
 - : 障害の認定、器具などの福祉機器の交付、医療費の助成、税金の控除や交通費の割引など
- 高額療養費制度
 - 対象
 - : 医療費が一定額をこえた人
 - 内容
 - : 医療費の払い戻し
- 介護保険
 - 対象
 - : 認定基準を満たす身体障害をもつ人
 - 内容
 - : 障害の認定、器具などの福祉機器の交付、医療費の助成、税金の控除や交通費の割引など
- 特別児童扶養手当（20歳未満）
- 障害児福祉手当（20歳未満）
- 特別障害者手当（20歳以上）
- 障害基礎年金（20歳以上）
 - 対象
 - : 認定基準を満たす障害をもつ人
 - 内容
 - : 手当、年金の支給

【解説】

- 障害の程度や収入などによって、利用できる内容や程度が異なることがあります。
- 詳しくは、通院している病院の医療福祉相談室、お住まいの市町村の担当窓口、保健所などにご相談ください。
- なお、2016年2月の時点では、本疾患は
 - 特定疾患治療研究事業
 - 小児慢性特定疾患治療研究事業
 - による医療助成の対象には含まれていません。

ハンドブック作成に関わった先生

- 神奈川県立こども医療センター 放射線科
 - 相田典子
- 神奈川県立こども医療センター 神経内科
 - 後藤知英
 - 露崎 悠
 - 新保裕子
- 神奈川県立精神医療センター 庁舎病院
 - 加藤秀一
- 自治医科大学 小児科
 - 小坂 仁
- 熊本大学大学院生命科学研究部
 - 大槻純男
 - 伊藤慎悟
- 東北大学大学院薬学研究所
 - 立川正彦
- 立命館大学総合科学技術研究機構
 - 黒澤裕子
- 信州大学医学部遺伝医学社会予防医学講座
 - 高野亨子
- 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野
 - 和田敬仁

敬称略

II. 分担研究報告