

# 脳クレアチン欠乏症候群 ハンドブック2017

改訂第2版

このハンドブックは、「脳クレアチン欠乏症候群」の患者さんやご家族のために、そして、多くの医療関係者に疾患を知って頂くことを目的として、作成しました。

## 脳クレアチンの役割

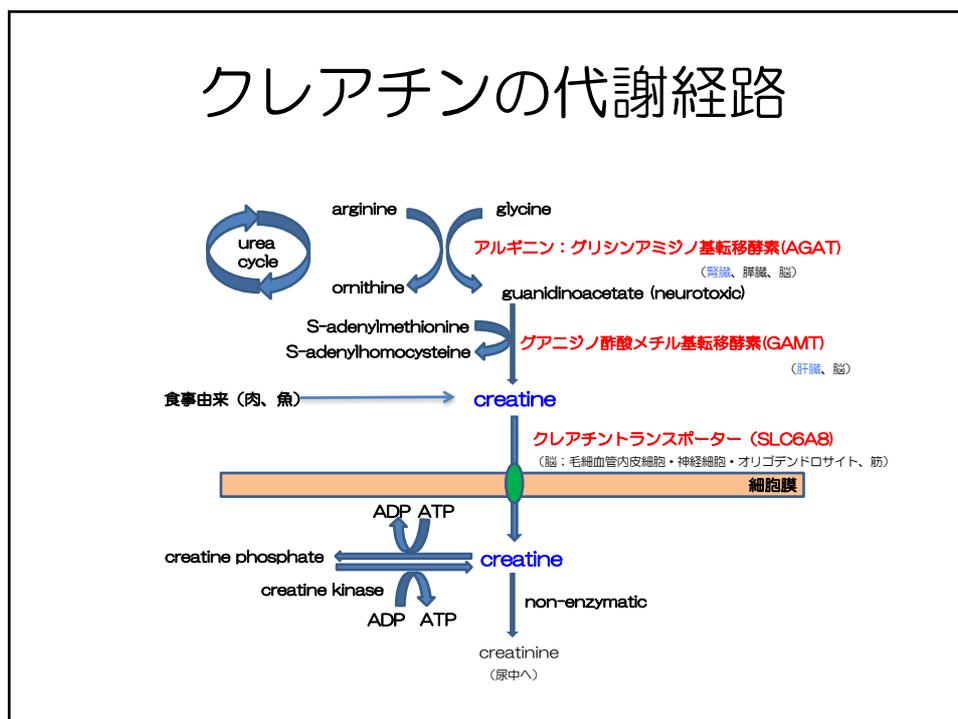
- エネルギー通貨ATPをタイムリーに届ける
- 神経伝達の調節作用
- 抗酸化作用
- 神経細胞生存増強

### 【解説】

- エネルギーの通貨であるATPをは主として、ミトコンドリアにの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し入れを行います。クレアチンは、必要な細胞内の場所で、必要なタイミングでATPを届けるためにクレアチン・リン酸として貯蔵するバッファーとして働きます。
- 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。
- 細胞内には、特にATP産生の過程で多くの活性酸素種が存在し、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。
- 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係した、VDAC複合体に作用することにより、この働きを発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.

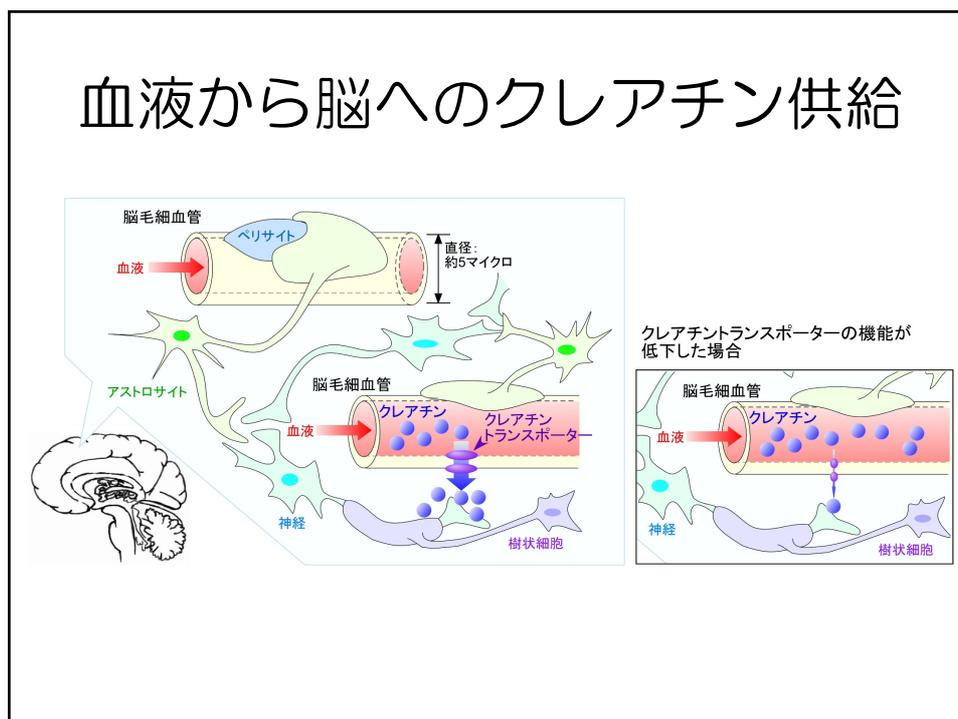
## クレアチンの代謝経路



### 【解説】

- クレアチンは、外部からの摂取（肉や魚）によるものと、体内で生成されるものがあります。
- 体内では、2つの酵素により、クレアチンが生成されます。
  - アルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素
    - L-arginine:glycine amidinotransferase (AGAT)
  - グアニジノ酢酸メチル基転移酵素
    - guanidinoacetate methyltransferase (GAMT)
- 血液中のクレアチンの組織への取り込みやクレアチンの尿細管での再吸収はクレアチントランスポーターを介しています。
- クレアチンは、非可逆的な非酵素的脱水反応によりクレアチニンとなり、腎臓から尿中に排泄されます。
- クレアチンとATPは、クレアチンキナーゼにより可逆的にクレアチンリン酸とADPに変換されます。

## 血液から脳へのクレアチン供給



### 【解説】

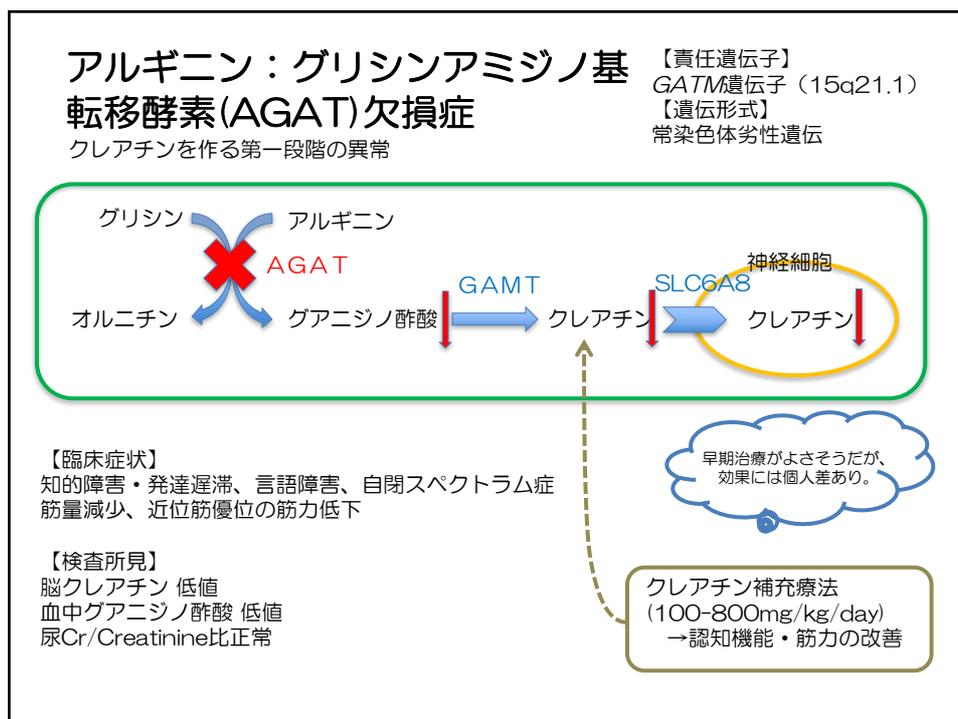
- 脳内には神経をはじめとしたさまざまな細胞が存在し、その機能を維持するために血液から栄養物質等が供給されます。
- 血液から効率よく供給するために脳内には脳毛細血管と呼ばれる細い血管が網の目状に走っています。
- 脳毛細血管の壁（血管内皮細胞）によって血液中の物質は脳へ入れません（血液脳関門(Blood Brain Barrier)）。しかし、脳毛細血管には「トランスポーター」と呼ばれるタンパク質が存在し、脳が必要とする物質を選び、脳内へ選択的に供給します。
- クレアチンは、脳毛細血管に存在する**クレアチントランスポーター**によって血液から脳内へ供給されます。
- クレアチントランスポーターの機能が低下すると、血液からのクレアチン供給が低下し、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候群  
cerebral creatine deficiency syndromes  
(CCDSs)

- 共通の臨床症状
  - 知的障害（軽度～重度）
  - 言語発達障害
  - てんかん
  - 自閉症スペクトラム
  - 筋緊張低下

脳クレアチン欠乏症候群  
cerebral creatine deficiency syndromes (CCDSs)

- クレアチン産生の障害
  - アルギニン：グリシンアミノ基転移酵素 (AGAT) 欠損症
    - (MIM \*602360) ; *GATM* 遺伝子 (15q21.1)
  - 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)
- クレアチン輸送の障害
  - クレアチントランスポーター (SLC6A8) 欠損症
    - (MIM \*300036) ; *SLC6A8* 遺伝子 (Xq28)



## AGAT欠損症の特徴

- GATM遺伝子 (15q21.1) の変化により、クレアチン合成の第1段階(アルギニン：グリシンアミノ基転移酵素)が機能低下し、症状が生じます。
- 遺伝形式は常染色体劣性遺伝です。
  - 男性も女性も発症します。
- 報告数：16名 (2015年の国際共同研究での報告)
  - 日本での報告例はありません。  
Stockler-Ipsiroglu et al., Mol Genet Metab 2015;116:252-259.
- 中枢神経症状 (知的障害・発達遅滞、自閉スペクトラム症)
- 筋症状 (筋量低下、軽度～中等度の近位筋優位筋力低下)
  - 神経毒性を有するGAAの蓄積はなく、クレアチン欠乏症状が主体
- Cr補充療法 (100mg/kg/day) が有効です
  - 10/16名で何らかの認知機能改善
  - 早期開始の方がIQが高い傾向 (境界域～正常範囲へ改善の例も)  
Stockler-Ipsiroglu et al., Mol Genet Metab 2015;116:252-259.

## グアニジノ酢酸メチル基 転移酵素(GAMT)欠損症

クレアチンを作る第二段階の異常

【責任遺伝子】  
GAMT遺伝子 (19p13.3)  
【遺伝形式】  
常染色体劣性遺伝



【臨床症状】  
知的障害、行動異常、けいれん、不随意運動

【検査所見】  
脳クレアチン 低値  
血中グアニジノ酢酸 高値  
尿Cr/Creatinine比正常

早期治療がよさそうだが、  
効果には個人差あり。

クレアチン補充療法  
(100-800mg/kg/day)  
→ 認知機能・筋力の改善

### 【解説】

- GAMT遺伝子 (19p13.3)の変化により、クレアチン合成の第2段階 (グアニジノ酢酸メチル基転移酵素) が機能低下し、症状が生じると考えられています。
- 遺伝形式は常染色体劣性遺伝です。
  - 男性も女性も発症します。
- 世界で約110例の報告があります。
  - 日本では1例のみ報告されています。[Akiyama T, et al. *JIMD Rep* 12, 65-9, 2014]
- 生まれてすぐは症状はありませんが、生後3か月～3歳より症状が現れます。
- 発達の遅れが必ずみられます。
- 大多数に行動異常 (多動、自閉、自傷) がみられます。
- 約80%の方にけいれんを認めます。お薬は効きにくいです。
- 約25～35%の方に、不随意運動がみられます。
- 治療はクレアチンの補充が有効です。
  - 神経毒性の強いグアニジノ酢酸の産生を押さえることも大切です。(オルニチン、安息香酸Na摂取、アルギニン摂取制限)

## クレアチントランスポーター (SLC6A8)欠損症

クレアチンを細胞に取り込む装置の異常

【責任遺伝子】  
SLC6A8遺伝子 (Xq28)  
【遺伝形式】  
X連鎖性遺伝



### 【臨床症状】

知的障害・発達遅滞、言語障害、自閉スペクトラム症  
筋量減少、近位筋優位の筋力低下

クレアチン補充療法は無効！

### 【検査所見の特徴】

脳クレアチン 低値  
尿Cr/Creatinine比の上昇

もっとも頻度の高い遺伝性知的症候群の一つ

### 【解説】

- SLC6A8遺伝子 (Xq28) の変化により、クレアチンを細胞内に取り込むトランスポーターが機能低下し、症状が生じます。
- 遺伝形式はX連鎖性遺伝です。
  - 患者の多くは男性ですが、女性も様々な程度で発症する可能性があります。
- 男性の知的障害の0.3-3.5%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。
- 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人が多いようです。
- 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。
- 有効な治療法がありません。
  - Cyclocreatineの可能性が期待されています。[Kurosawa Y, et al. J Clin Invest 122: 2837-2846, 2012]

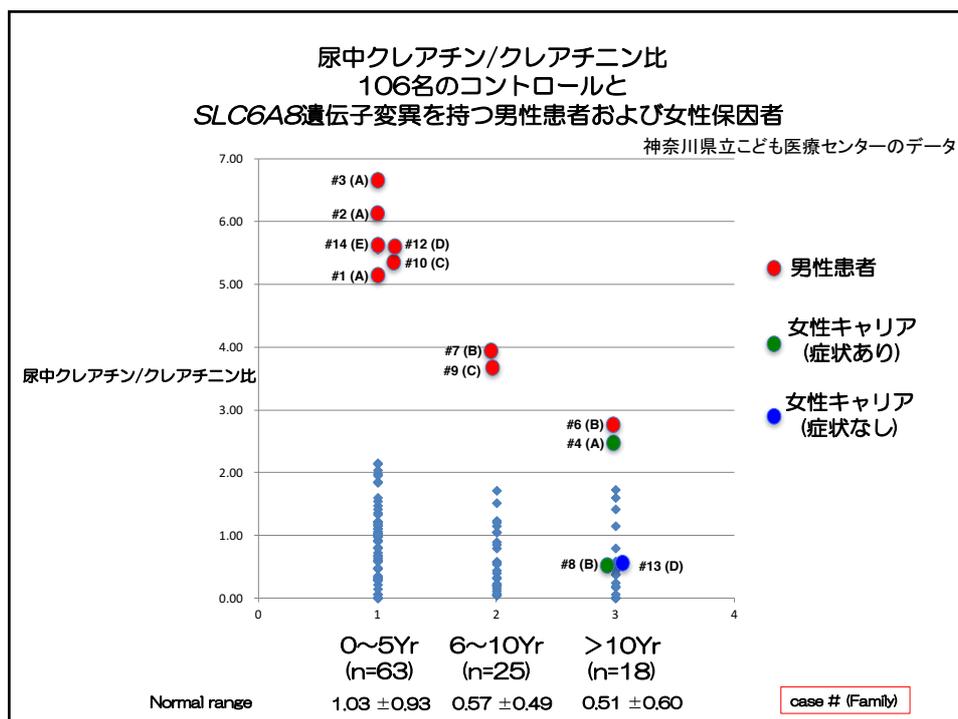
## 脳クレアチン欠乏症候群の診断（1）

欠損症	尿		血清			髄液		
	GAA/CN	CR/CN	GAA	CR	CN	GAA	CR	CN
AGAT	↓	→	↓	no data		no data	→	
GAMT	↑	→	↑↑	↓	↓~→	↑↑	↓	
SLC6A8	男性	→	↑			no data	→	
	女性	→	→~↑	→	?		?	

(GAA: グアニジノ酢酸, CR: クレアチン, CN: クレアチニン)

クレアチンやクレアチニン（尿、血清）の測定は、臨床検査センターへ依頼できます。

- 頻度の高いクレアチントランスポーター欠損症の診断には、尿クレアチン(Cr)／クレアチニン(Crn)比の上昇の所見が診断に有効です。
  - 尿と血清での単位(mg/dl)をそろえて、Cr/Crn比が2以上を異常の目安とします。
    - 海外文献では単位が異なっていることに注意
    - 換算方法；Cr 1mg/dL=78.26μmol/L, Crn 1mg/dL=88.4μmol/L
  - 食事の影響を受け偽陽性を呈する可能性があり、複数回の計測、あるいは、8時間絶食後の採尿により確認することが必要です。
  - 女性患者の診断には、役立ちません。
    - 正常値でも否定できません。
    - 正常値は年齢により異なります。
- GAMT欠損症の診断は、血清でのグアニジノ酢酸値や尿グアニジノ酢酸／クレアチニン比の上昇が特徴的です。



### 【解説】

- 4人の女性保因者のうち2名が軽度知的障害を呈しました。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です。[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]

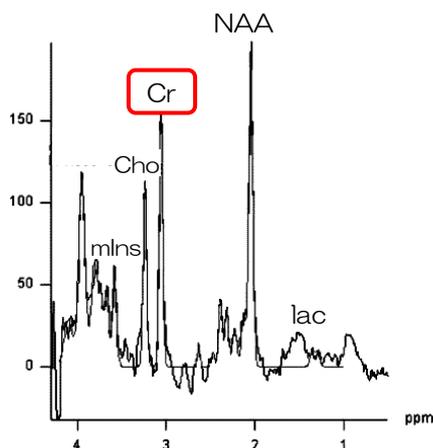
### 【参考文献】

- Osaka H, et al. *Mol Genet Metab* 106: 43-7, 2012  
 Wada T, et al. *Amino Acids*. 43:993-7, 2012  
 Kato H, et al. *Brain Dev* 36: 630-633, 2013  
 野崎章仁、他. *脳と発達* 47: 49-52, 2015

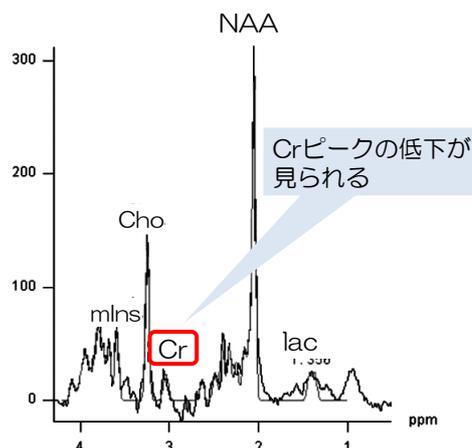
## 脳クレアチン欠乏症候群の診断（2）

### $^1\text{H}$ -MR Spectroscopy (MRS)

基底核での正常MRS波形



基底核での患者MRS波形



#### 【解説】

通常のMRI検査時にMRSの撮像を一カ所追加(約5分)することにより、クレアチン低下の所見があれば、脳クレアチン欠乏症候群を確実に診断出来ます。

Dezortova M, et al. *Magn Reson Mater Phy* 21:327-332, 2008

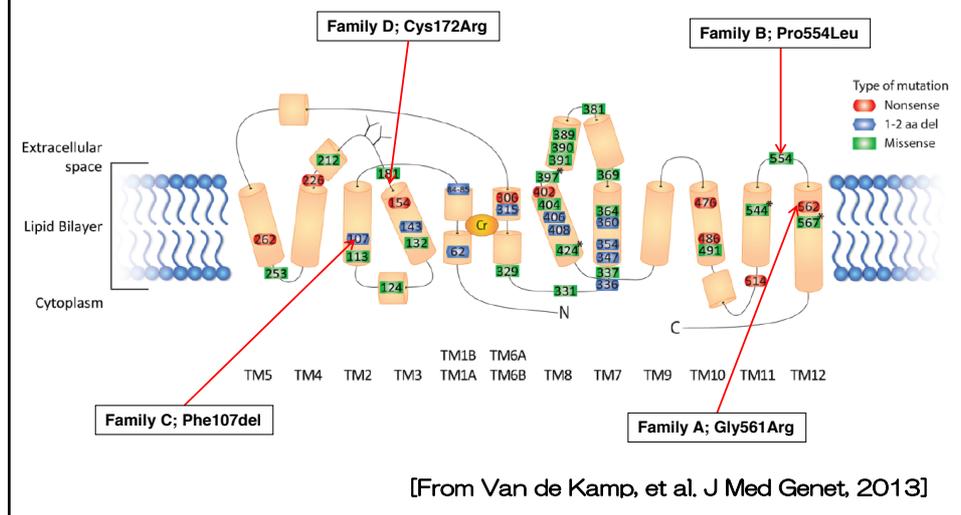
#### MRSで測定される代表的な代謝物の意義

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
mlns	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程度の指標

『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

## 脳クレアチン欠乏症候群の診断（3）

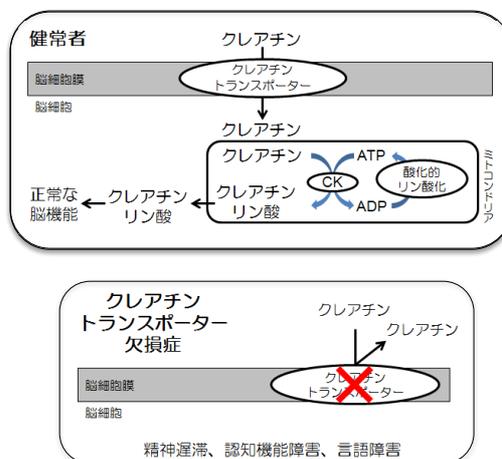
### SLC6A8欠損症の患者で検出された変異の位置



- 脳クレアチン欠乏症候群の診断確定には、遺伝子診断が必要です。
- 特に、症状のある女性患者に対するクレアチントランスポーター欠損症の診断には遺伝子検査が必須です。
  - 女性の場合、遺伝子変異を持っていても、症状の予測はできません。
  - 女性における遺伝子変異の有無や尿中クレアチン/クレアチニン比の値と症状との関連を検討するときには、十分な配慮が必要です。
- 遺伝子変異の変異によるトランスポーター機能への影響は様々です。

[Uemura T, et al. Biol Pharm Bull, 2017]

## クレアチントランスポーター欠損症に対する治療戦略



[Kurosawa Y, et al. J Clin Invest 122: 2837-2846, 2012]

## クレアチントランスポーター欠損症に対する治療の候補

1) クレアチン経口投与 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、一部を除き、効果が得られていません。

2) クレアチン類似物質経口投与 ①クレアチントランスポーター以外の経路をへ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ち、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、そして、ヒトに対する安全性が確認されている物質が求められます。

3) 脳におけるクレアチン合成の促進 ヒトの脳には、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、患者脳では必要十分量の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 これまでのところ報告されておられません。



## 知的障害 (Intellectual disability: ID) とは

### 定義

- A. 全般的知能の欠陥：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	51~70
中等度	36~50
重度	21~35
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

#### 遺伝要因

染色体異常症

単一遺伝子疾患

(>700遺伝子)

多因子遺伝疾患

常染色体優性ID

常染色体劣性ID

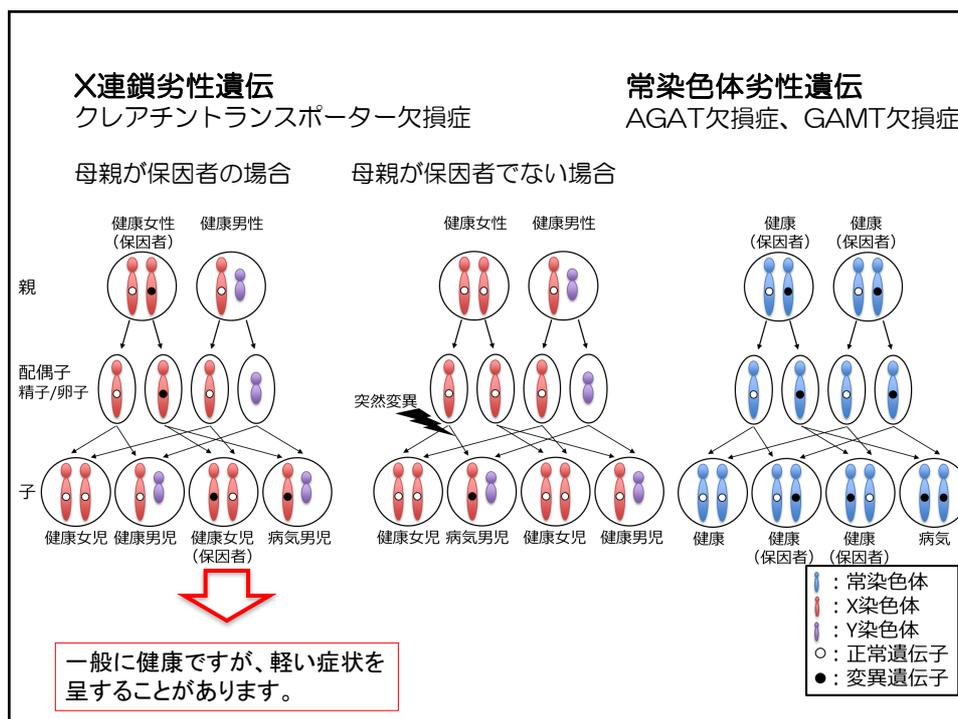
X連鎖性ID

ID男性の5~10%  
を占める

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。
- 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。
- 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連鎖劣性遺伝

男性のX染色体は1本なので、その遺伝子に変異が起こると発症します。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、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。

お子さん(男児)が発症の場合、母親が保因者の場合と、保因者でない場合があります。

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%)は病気になり、女児の半分(50%)は保因者になります。

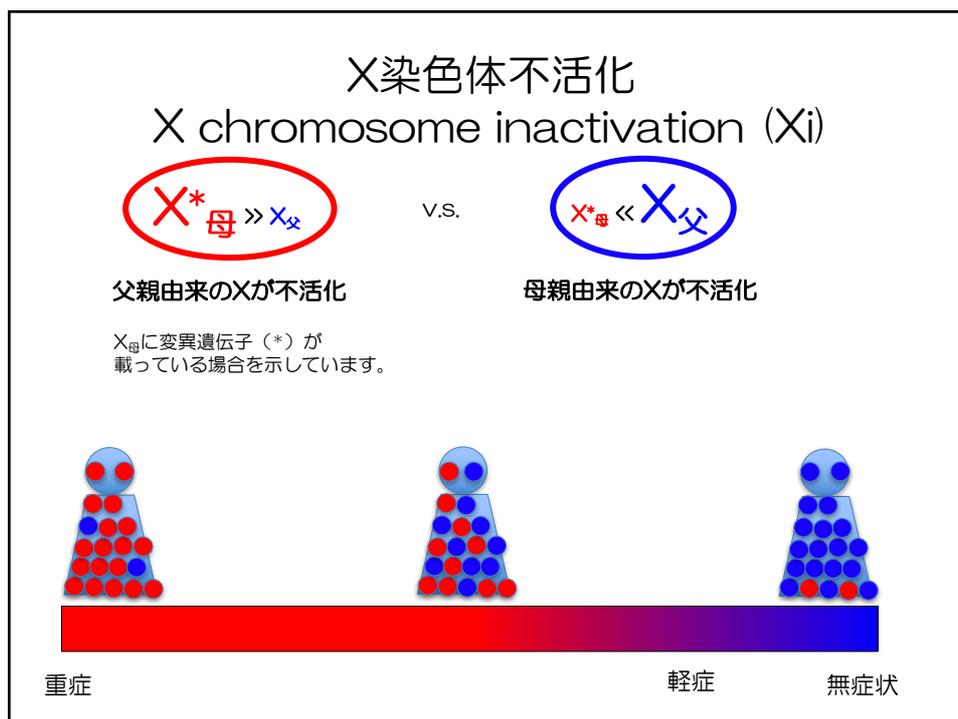
母親が保因者ではない(患者さんの突然変異)場合、次のお子さんが発症する確率は一般と同じと考えられています。ただし、性腺モザイクに注意する必要があります。

#### 常染色体劣性遺伝

患者さんは、2本の遺伝子の両方に変異をもつことで発症します。

健康な両親は、1つずつ遺伝子の変異をもっている(保因者)と考えます。

次のお子さんが発症する確率は男女関係なく1/4(25%)です。



#### 【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、男性のみが発症します。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染色体は働いていない状態（不活化）ためです。
- 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、その細胞は正常と同じように機能します。しかし、逆の場合、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、その細胞は正常に機能できなくなります。
- 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。
- 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、と推定しています。[DesRoches CL, *Gene*, 2015]

## お近くの遺伝医療に関する 相談の窓口（遺伝子診療部）の探し方

### 登録機関遺伝子医療体制検索・提供システム

— 患者又は医療関係者が遺伝子医療を実施している施設を検索するためのシステムです。 —

#### ■エリア・都道府県を選択

\* 該当県・エリアをクリックしてください。県内の遺伝子医療を行っている施設名を表示します。



全国遺伝子医療部門連絡会議

<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>

## 脳クリアチン欠乏症の 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
- 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、装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
- 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
- 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、装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

▶ 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。

Research Rare Disease  
R<sup>2</sup> Square

# CURE Path

Creatine deficiency  
Urine test  
Rare disease  
Encounter care

このウェブサイトは  
患者さまのサイトです。  
医療従事者の方はこちら  
医療従事者のみなさまへ

トップページ
疾患情報
研究者情報
ご協力をお願い
お知らせ

精神遅滞や言語発達遅滞を引き起こす  
**脳クレアチン欠乏症候群**  
をご存じですか？

**本プロジェクトへ  
参加していただける方を  
只今募集しています。**

■脳クレアチン欠乏症候群とは

脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDs)には、いくつかの種類があり、そのうち一番多くの方がかかっているといわれている「クレアチン輸送体欠損症」は、いまだ研究の途上であり、治療法が確立されていません。ぜひ研究にご協力ください。→ くわしくは[こちら](#)へ

■新着情報

2015.04.28: CURE Path 登録受付開始

2015.03.16: CURE Path 公開

■ご意見をお寄せください。

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  
住所 : 〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8  
TEL/FAX : 072-641-9016 (受付時間: 9:00~16:00【土・日・祝日除く】)  
E-mail : [raredis-r2@nibiohn.go.jp](mailto:raredis-r2@nibiohn.go.jp)

制作・運用 : 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  
監修 : 和田敦仁先生 (京都大学医学部医療基盤学講座/遺伝医療学講座/厚生労働省科学研究費助成事業 脳クレアチン欠乏症候群の臨床研究 (H26-難治等(難)一般-006)) 代表者

グローバル・ポリシー

All copyrights Reserved 2015 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

<http://raredis.nibio.go.jp/cure/index.html>



Research Rare Disease R<sup>2</sup> Square

# CURE Path

Creatine deficiency Urine test Rare disease Encounter care

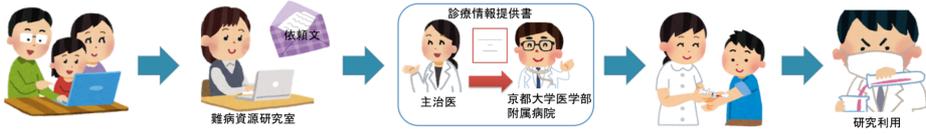
トップページ
疾患情報
研究者情報
ご協力をお願い
お知らせ

## 目的

■本プロジェクトの目的

脳クレアチン欠乏症候群についてはまだまだよく知られていないことが多く、とても情報が不足しています。今のところクレアチン輸送体欠損症については、有効な治療法が確立していないため、治療法を見つけるために多くの患者さまのご協力が必要です。将来の医療のために、この研究の趣旨をご理解いただき、ご協力をお願いいたします。

登録に関する詳しい手続については「[登録の流れ](#)」をご覧ください、手続きを進めてください。



All copyrights Reserved 2015 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

## 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
  - 加藤秀一
- 自治医科大学 小児科
  - 小坂 仁
- 信州大学医学部遺伝医学予防医学教室
  - 高野亨子
- 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科
  - 立川正憲
- 東京医科大学
  - 黒澤裕子
- 岡山大学大学院発達神経病態学
  - 秋山倫之
- 京都大学大学院医学研究科形態形機構学
  - 粟屋智就
- 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

このハンドブックは、  
平成28年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
「脳クレアチン欠乏症候群を中心とした治療可能な  
知的障害症候群の臨床研究」(主任研究者:和田敬仁)  
の支援により作成しました。

連絡先: 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 (E-mail: wadataka@kuhp.kyoto-u.ac.jp)