

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

GAMT 欠損症の診断・治療効果評価方法の開発に関する研究

研究分担者 秋山倫之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学

研究要旨

脳クレアチン欠乏症候群の 1 つである GAMT 欠損症の診断・治療効果評価方法として、血清・髄液中グアニジノ酢酸の高感度測定系を開発し、自験例において有用性の評価を行った。

A．研究目的

脳クレアチン欠乏症候群の 1 つである、グアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼ（GAMT）欠損症の診断・治療効果評価方法を開発する。

B．研究方法

高速液体クロマトグラフィ・蛍光検出によるグアニジノ酢酸の高感度測定系の作成を行う。これを用いて、自験例である GAMT 欠損症患者の臨床検体（血清、髄液）を用い、GAMT 欠損症非罹患患者や文献でのデータと比較する。

（倫理面への配慮）

本研究は岡山大学研究倫理審査委員会での承認を受けており、患者または代諾者からのインフォームド・コンセントを取得して行った。

C．研究結果

作成したグアニジノ酢酸測定系は定量下限が約 10 nmol/L であり、血清・髄液検体での分析に耐えうることが分かった。GAMT 欠損症患者の血清および髄液中のグアニジノ酢酸は、治療前は著明高値を示した。クレアチンとオルニチンの補充療法開始後、グアニジノ酢酸は速やかに低下し、正常上限をやや超えた辺りで落ち着いた状態を保つようになった。患者のてんかん発作は治療前には毎日みられていたが、補充療法開始後 3 日で一旦完全抑制され、以降

は体調不良時に稀にみとめられるのみになった。

D．考察

GAMT 欠損症では尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比の上昇がみとめられるため、侵襲性の点を考慮すれば、尿中グアニジノ酢酸の測定が診断に最も簡便かつ有益な生化学検査である。しかし、クレアチン補充療法開始後は、クレアチン由来のクレアチニンが尿中に排泄されるため、尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比は過小評価されてしまう。血清中グアニジノ酢酸測定ではこの問題を回避できる。また、GAMT 欠損症が脳クレアチン欠乏症候群の中で最も重篤なのはグアニジノ酢酸貯留の影響とされているため、血清中グアニジノ酢酸濃度の追跡は治療効果の評価に有用であると考えられる。

E．結論

GAMT 欠損症の診断・治療効果評価方法として、グアニジノ酢酸の高感度測定系を開発し、自験例での治療経過を追跡した。グアニジノ酢酸はクレアチンとオルニチンの補充療法を開始後速やかに低下し、正常上限よりやや高値で安定した。血清中グアニジノ酢酸測定は、クレアチン補充によるクレアチニン上昇の影響を受けないため、GAMT 欠損症の診断のみならず、治療効果の評価にも有用であると考えられる。

F. 健康危険情報（分担研究のため該当せず）

G. 研究発表

- （ア）論文発表：なし
- （イ）学会発表：なし
- （ウ）研究会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- （ア）特許取得：なし
- （イ）実用新案登録：なし
- （ウ）その他：なし