

## AGAT 欠損症の診断・治療効果評価方法の開発に臨床研究

研究分担者 粟屋智就 京都大学大学院医学研究科/特定助教

研究要旨：脳クレアチン欠乏症は治療の可能性のある知的障がいのひとつであり、海外の報告では遺伝性知的障がいの中で脆弱 X 症候群やダウン症候群に次いで頻度が高いと考えられている。しかしながら、その認知度の低さのため国内での確定診断例は 10 名に満たない。潜在的には未診断の症例が多く存在すると考えられる。本研究班では診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成し、近い将来の治験のための基盤整備を行うことを目的としている。本年度はその整備のための診断基準の作成のため、国内外の文献の精査と臨床家向けのハンドブックの作成を行った。

### A. 研究目的

知的障害 (ID: intellectual disability) は人口の 1~3%を占め、特に小児科臨床の場で遭遇する頻度が最も高い病態のひとつである。脳クレアチン欠乏症候群 (CCDSs: cerebral creatine deficiency syndromes) は先天代謝性疾患のひとつであり、先天的なクレアチン合成系の酵素欠損あるいは輸送体の欠損により、脳内でエネルギー貯蔵体として働くクレアチンが欠乏する 3 つの疾患の総称である。脳内クレアチンの欠乏は知的障がい、言語発達遅滞、てんかんを引き起こすことが知られており、特に最も頻度の高いクレアチン輸送体 (SLC6A8) 欠損症は遺伝性知的障がいの中で、脆弱 X 症候群やダウン症候群に次いで頻度が高いと考えられている。CCDSs の特徴はその代謝経路から治療法のある知的障がいという点であるが、現在国内での診断例は 10 例に満たない。

本研究班では、クレアチン輸送体欠損症、および他の 2 つの CCDSs (アルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素 (AGAT) 欠損症、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素 (GAMT) 欠損症) の日本における診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成して臨床家に CCDSs の存在を周知すること、および症例登録と近い将来の治験のための基盤整備を目的としている。平成 28 年度はそのはじめとして、臨床家向けのハンドブックの作成を行った。

### B. 研究方法

PubMed, Google Scholar, 医中誌等を用いてアルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素欠損症 (MIM # 612718, CEREBRAL CREATINE DEFICIENCY SYNDROME 3; CCDS3, AGAT DEFICIENCY, GAMT DEFICIENCY) について検索し、情報を収集・分析し、臨床家にわかりやすい形で呈示

する。

### C. 研究結果

国際共同研究のデータを含め、全部で 16 例の症例と関連する病態等の情報が得られた (Stockler-Ipsiroglu et al., *Mol Genet Metab* 2015;116:252-259, etc.)。国内での報告例は見つからなかった。症状は、中枢神経症状 (知的障害・発達遅滞、自閉スペクトラム症) □および筋症状 (筋量低下、軽度～中等度の近位筋優位筋力低下) □が主体であり、生化学的には GAMT 欠損症と異なり、神経毒性を有するとされるグアニジノ酢酸の蓄積がみられず、尿クレアチン/クレアチニン比正常の脳クレアチン欠乏を示すとされている。クレアチン補充療法 (100mg/kg/day) により認知機能と筋力の改善がみられることが報告されており、16 名中 10 名で何らかの認知機能の改善が示唆されていた (Stockler-Ipsiroglu et al., *Mol Genet Metab* 2015;116:252-259.)。

### D. 考察

AGAT 欠損症は 3 つの CCDSs の中で最も頻度が少なく、世界的にも十数例の報告のみであったが、治療可能性があるという点では精確に診断を行う必要がある。今後、本研究班の中心疾患であるクレアチン輸送体欠損症のための検査、例えば MR スペクトロメトリー等がより実施されるようになるにつれて、現在未診断の本疾患もより診断される可能性が高くなると考えられる。

### E. 結論

CCDSs のひとつである AGAT 欠損症について情報を収集しハンドブックを作成した。引き続き本疾患を含むの CCDSs の周知を図ると共に、本研究班における診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成と症例登録の基盤作成を行う。

F. 健康危険情報（分担研究のため該当せず）

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：なし

3. 研究会発表

(1) 自閉症者における末梢血マイクロ RNA 解析～バイオマーカーとしての利用可能性～、粟屋智就、平成 28 年度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・研究会議（2017 年 3 月 19 日、東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし