

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

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 本研究班では、脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDs)および ATR-X 症候群を対象とし、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、将来の臨床研究や臨床試験のための基盤整備を進める。本年度は、CCDs および ATR-X 症候群に対して診療の手引きを作成した。また、ATR-X 症候群に対しては、「患者さんに関わる皆さんのための勉強会」を開催し、情報交換を行った。また、両疾患に対してレジストリー（患者登録）制度を開始した。両疾患は平成 30 年 4 月から小児慢性特定疾病に追加された。

【研究分担者】(五十音順、敬称略)

相田典子・神奈川県立こども医療センター・部長
秋山倫之・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授
粟屋智就・京都大学大学院医学研究科・特定助教
小坂仁・自治医科大学・教授
後藤知英・神奈川県立こども医療センター・部長
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・医長

トランスポーター (SLC6A8) 欠損症の 3 疾患が知られ、特に SLC6A8 欠損症は遺伝性精神遅滞の中では脆弱 X 症候群やダウン症候群について、もっとも頻度が高い疾患で、ID 男性の 0.3-3.5%、アメリカでは 42,000 人、世界では 100 万人と推定され、日本では未診断症例が多数存在すると推測される。CCDs の特徴は、治療法のある精神遅滞であるという点である。また、難病指定されていない。

A. 研究目的

知的障害(intellectual disability: ID)は、人口の 1-3%と高頻度であり、特に小児科臨床の場で遭遇する頻度が最も高い病態の一つである。本研究班では、脳クレアチン欠乏症候群および ATR-X 症候群を対象とする。

脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDs)は、先天性代謝性疾患の一つであり、脳内クレアチン欠乏をきたし、精神遅滞、言語発達遅滞、てんかんを引き起こし、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

ATR-X 症候群はエピジェネティクスの破綻により発症する上記のクレアチントランスポーター欠損症と同じ、X連鎖性知的障害症候群の一つである。日本で約 100 名の患者が診断され、家族会 (ATR-X 症候群ネットワークジャパン) も存在し、難病指定され、治療法の開発も進められている。

本研究の目的は日本における CCDs および ATR-X 症候群の診断基準、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、将来の臨床研究や臨床試験のための基盤整備を進める。

B . 研究方法および結果

- 1 . 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脳 MRI/MRS に関する研究 (相田)

【目的】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、形態情報とは異なる *in vivo* の代謝物情報が得られる。今年度はその中でも神経伝達物質 - ヒドロキシ酢酸 (GABA) 代謝に注目し、MRS の有用性も検討した。

【方法】神奈川県立こども医療センターの神経疾患疑い例でのルーチン脳 MRI 検査には、2-3カ所 (基底核、半卵円中心と小脳) の MRS が組み込まれている。主に 3T 装置を用い、通常の T2 強調像、T1 強調像、拡散強調像などを撮像した後に MRS データを取得した。得られたスペクトルは視覚的診断とともに、共同研究者である MRS の専門家により LC Model を用いた定量解析が行い、何らかの異常を指摘された神経代謝疾患を対象とした。

【結果】脳 MRI および ¹H-MRS は、センターにおける脳クレアチン欠乏症候群 (Cr トランスポーター欠損症) 5 家系 6 症例の診断に有用であった。また、世界 2 例目である GABA トランスアミナーゼ欠損症の経時的な MRI 画像および MRS 定量データと臨床経過を検討して論文にまとめた。
- 2 . 脳クレアチン欠乏症候群における 3 疾患の診断・治療効果評価方法の開発に関する

研究 (秋山、栗屋、露崎、小坂)

a. GAMT 欠損症 (秋山)

【目的】昨年度に開発した、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・治療効果評価方法と、GAMT 欠損症の自験例の診断・治療経験を基に、GAMT 欠損症の適切な診療手順を確立する。

【結果】GAMT 欠損症の生化学的診断には、HPLC や NMR を用いた尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比の上昇が有用であるが、クレアチン補充療法開始後は、血清中グアニジノ酢酸測定が有用であることが示された。脳内クレアチン量の評価には、頭部 MRS が有用であることが確認された。

b. AGAT 欠損症 (栗屋)

【目的】世界的に症例の少ない AGAT 欠損症を PubMed, Google Scholar, 医中誌等を用いて文献検索を行い、臨床情報を収集・分析し、妥当な診断基準を作成するとともに、診療スケジュールや評価項目について、臨床家にわかりやすい形で提示する。

【結果】AGAT 欠損症は 3 つの CCDs の中で最も頻度が少なく、世界的にも 16 例の報告のみであった。今年度も日本症例の報告は見つからなかった。クレアチン補充療法 (100mg/kg/day) の有効性が示されており、本邦においても本疾患の迅速かつ正確な診断が必要であることが示された。特に尿クレアチン/クレアチニン比正常のため、最も多い SLC6A8 欠損症のみを念頭において検索が進められ

た場合、GAMT 欠損症同様に見逃される可能性がある。本疾患では MR スペクトロスコピーにおけるクレアチンピークの低下がほぼ唯一の診断の手掛かりであり、発達遅滞/知的障害の少なくとも初回の頭部 MRI 検査においては MRS による評価が必須である。

c. SLC6A8 欠損症（露崎）

【目的】次年度の日本における診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成を目指し、PubMed, Google Scholar, 医中誌等を用いた文献考察とともに、神奈川県立こども医療センター通院中のクレアチン輸送体欠損症の 5 家系 7 例の患者・保因者について診療録・MRI 画像を後方視的に検討した。

【結果】欧米で最も頻度の高いクレアチン輸送体欠損症の国内診断例はまだ 10 家系に満たない。知的障害は非特異的な症状であるが、脳 MRI で脳梁が薄い、血清クレアチニン低値、低身長などの通常の診察や検査で得られる所見をもつ患者に対し、MR spectroscopy を実施することにより、クレアチン輸送体欠損症の未診断例を診断していける可能性を示した。

3. 脳クレアチン欠乏症候群の疫学調査に関する研究（後藤）

【目的】本邦における脳クレアチン欠乏症の有病率を推定することを目的とする。

【結果】2014 年度から 2016 年度の 3 年間に神奈川県立こども医療センター神経内科に新規紹介受診した症例のうち、発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に

含み脳クレアチン欠乏症の可能性のある症例に対して、原因検索のため脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査を実施した。939 症例のほぼ全例に対し原因検索のため脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査が実施され、3 症例（いずれも男児）でクレアチン輸送体欠損症と診断された。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最大で年間 0.47 ~ 5.48 人と推定された。

4. 脳クレアチン欠乏症候群の遺伝学的解析に関する研究（高野）

【目的】治療法のある ID 症候群である脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs)の頻度および診断法の妥当性について検討した。

【結果】知的障害 (intellectual disability; ID) 患者専門外来である「ID 外来」を診断目的で受診した ID 患者 46 名 (男性 25 名、女性 21 名;平成 29 年度)に対して、系統的な遺伝学的検査をおこなった。次世代シーケンサー Ion PGM を用いた ID 関連遺伝子パネル解析 (CCDSs の責任遺伝子 *SLC6A8*, *GAMT*, *GATM* を含む) を行った 18 名のうち 6 名に病的変異を認めた (33.3%)。うち 1 名は中等度 ID、難治性てんかんの女性で *de novo* の *SLC6A8* 遺伝子の既知変異をヘテロ接合性に認めた。尿クレアチン/クレアチニン比は $0.93 < 2.0$ で男性クレアチン輸送体欠損症の患者の基準では正常範囲内であった。女性クレアチン輸送体欠損症患者では尿スクリーニングは無効で、診断に遺伝子解析が有用であった。男性患者の診断にも尿生化学的スクリーニング、脳 MRS および遺伝子解析を含めて集学

的に診断をすすめる必要があると考えられた。

5. 脳クレアチン欠乏症候群ハンドブック（改訂版）の修正・検討（相田、秋山、栗屋、小坂、後藤、新保、高野、露崎、和田）

【目的】脳クレアチン欠乏症候群の医療者における疾患の周知のため、また、患者・ご家族の疾患理解を目的として、ハンドブック（改訂版）を作成した

【結果】大きな修正、変更点はなかった。脳クレアチン欠乏症、および、ATR-X症候群の診療の手引きを作成した。（資料1）

6. 脳クレアチン欠乏症候群の病態解明に対する研究（小坂）

【目的】現在有効な治療法のないクレアチントランスポーター欠損症が、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の対象となることが考えられる。類縁疾患であるグルコーストランスポーター1型欠損症（GLUT1DS）の治療研究を行い、その応用可能性を検討した。

【結果】クレアチントランスポーター欠損症同様の小児期発症の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。GLUT1DSモデルマウスに対して、新たにGLUT1 promoter領域 AAVベクターを用いたマウスモデルの治療に成功した。クレアチントランスポーター欠損症も、同様のトランスポーターの遺伝子異常であり、遺伝子治療の適用により根本治療は可能であると考えられる。

7. 患者レジストリー制度とホームページの作成（和田）

【目的】患者自然歴の調査、臨床情報の

収集、将来の臨床研究に備えて、患者レジストリー制度を確立した。

【結果】脳クレアチン欠乏症候群およびATR-X症候群の患者レジストリー制度の中央尿を開始した。ホームページ（<http://atr-x.jp/index.html>）、あるいはフェイスブックで公開した。現在までに、脳クレアチン欠乏症候群3名、ATR-X症候群の29名が登録されている。

8. 「ATR-X症候群の患者さんに関わる皆さんのための勉強会」の開催（和田）

【目的】疾患の周知、研究の進捗状況の確認、患者さん・ご家族や医療者への情報提供を目的として、研究会および家族会を行った。（平成30年3月24日、国際障害者交流センタービッグ・アイ、大阪府堺市）

【結果】（資料2）ATR-X症候群の21家系の患者さん・ご家族、および、医療関係者（遺伝カウンセラーを含む）、教育関係者の総勢80名が参加されたが参加された。

9. 「ATR-X症候群の情報提供カードに関するアンケート調査」（和田）

【目的】平成28年度に作成したATR-X症候群の患者さん・ご家族のための情報提供カードの改善のため、その使用状況をアンケート調査した。この調査は、認定遺伝カウンセラー西川智子さん（神奈川県立こども医療センター）および山内泰子先生（川崎医療福祉大学）に協力により行われた。

【結果】（資料3）15家族を対象に調査を行った。情報提供カードが希少難病疾

患の患者さんやご家族の支援に有益であり、このような情報ツールが安心かつ容易に地域医療を受けるために有効であることが示された。この成果は、第 62 回日本人類遺伝学会でポスター発表された。

10. 「ATR-X 症候群の患者さんのお母様に対するアンケート調査」(和田)

【目的】X連鎖疾患であるクレアチントランスポーター欠損症および ATR-X 症候群の患者の母親あるいは女性同胞は、発症しないが変異遺伝子をもつ保因者である可能性がある。保因者診断を受ける際に、影響を与える心理・文化・社会的要因の探索を目的とした。この研究は、京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野 修士課程 佐藤優により実施された。

【結果】対象となる ATR-X 症候群 37 家系の患者の母親のうち 25 名(回収率 67.6%)から回答が得られた。

11. 「ATR-X 症候群の認知機能改善薬としての 5-アミノレブリン酸による治療法の開発」(和田)

【目的】ヒトゲノムの G4 構造をターゲットとした、5-アミノレブリン酸による ATR-X 症候群の認知機能改善を目的としている。この研究は、塩田倫史先生(岐阜薬科大学)を中心に組み込まれている。

【結果】ATR-X 症候群のモデルマウスを用いて、認知機能に関わる遺伝子の同定、5-アミノレブリン酸による認知機能改善の確認、そのメカニズム解明を行った。この研究は、第 62 回日本人類遺伝

学会で口演発表され、学会大会会長賞を受賞した。また、Nature Medicine にアクセプトされた(平成 29 年 2 月 12 日、資料 4)。

12. 小児慢性特定疾病の対象疾患リストへの追加(和田)

脳クレアチン欠乏症候群、および、ATR-X 症候群が平成 30 年度 4 月 1 日以降の小児慢性特定疾病の対象疾患に付け加えられた。

(資料 5)

C. 健康危険情報

報告すべき情報はない。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. 和田 敬仁. 脳クレアチン欠乏症候群の概観とクレアチントランスポーター欠損症・腎と透析 83 ; 67-73、2017

2. 秋山 倫之. クレアチン合成障害(AGAT 欠損、GAMT 欠損)による中枢神経疾患. 腎と透析 83 ; 74-79、2017

3. Shioda N, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, Tanabe H, Okamoto N, Era T, Sugiyama H, Wada T and Fukunaga K. Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome Nature Medicine (2018) doi:10.1038/s41591-018-0018-6

2. 学会発表

1. 西川智子、山内泰子、黒澤 健司、和田 敬仁. ATR-X 症候群の本人・家族および関わる方々への支援 医師および支援者への情

報提供カードの作成 第 62 回日本人類遺
伝学会 神戸国際会議場、2017/11/16-18

2. 塩田倫史、杉山弘、和田敬仁、福永浩
司．グアニン四重鎖を標的とした ATR-X 症
候群における治療法開発．第 62 回日本人類
遺伝学会 神戸国際会議場、2017/11/16-18

3. T. Wada, N. Shioda, H. Sugiyama, H.
Tanabe, K. Kurosawa, N. Okamoto, K.
Fukunaga. G-quadruplex binding
chemicals may ameliorate the cognitive
function of ATR-X syndrome. Annual
Meeting of American Society of Human
Genetics 2017, Oct 17-21, 2017, Orland,
USA