

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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
脳 MRI/MRS に関する研究

研究分担者 相田 典子

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 放射線科部長

研究要旨

今年度の新規脳クレアチン欠乏症候群診断例は1例でMRSにて診断し遺伝子確定した。MRSが診断に寄与した代謝異常を基盤とする神経疾患（ほとんどは知的障害を伴う）をreviewし、今年度は -アミノ酪酸（GABA）代謝に注目し検討した。1H-MRSを追加することにより *in vivo* のGABA代謝異常が判明し診断、治療方針に寄与し、治療モニターとしても有用性が示唆された。

共同研究者

富安 もよこ

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター
神奈川県立こども医療センター放射線科 兼務

A. 研究目的

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。クレアチン欠乏症をはじめとする代謝異常を基盤とする神経疾患（ほとんどは知的障害を伴う）のMRS所見をreviewし、診断への寄与の可能性を探ることを目的とした。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の有用性を検討した。

B. 研究方法

当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データを取得する。具体的撮像方法は、single voxel、PRESS法を用い、TR5000、TE30、加算回数は4-32で、取得時間はシミング（磁場を均一にする前処置）時間を入れて約5分弱である。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われている。この方法で、何らかの異常を指摘された神経代謝疾患を対象とした。

（倫理面への配慮）

何らかの神経症状があるか神経疾患が疑われる患児の脳MRI検査の際には、神奈川県立こども医療センターでは通常検査の中にMRSが組み込まれている。本研究での対象者も同様に通常検査の一環としてMRSが取得された。また、臨床上施行された画像診断を後方視的に検討することに関しては、包括同意が院内およびHP上での掲示されており、当センターの規定で倫理委の個別承認は必要とされていない。

C. 研究結果

脳クレアチン (Cr) 欠乏症

今年度は他院より Cr 欠乏症疑いがあると紹介された 1 例が当院 MRS での Cr ピークの異常な低下から新たに診断され、その後に遺伝子変異が確認され Cr トランスポーター欠損症と診断された。MRI 所見では軽度の脳梁菲薄化を認め、過去の症例と同様傾向であった。これにより当院で診断された脳クレアチン欠乏症候群 (Cr トランスポーター欠損症) は 5 家系 6 症例となった。

GABA トランスアミナーゼ欠損症

知的障害を含む発達の遅れがあり、生後 8 ヶ月で脳症様の神経症状を呈した患児の MRS の定量解析から脳内 in vivo の GABA 高値が認められ (図 1)、その後の酵素・遺伝子解析で世界 2 家系目の GABA トランスアミナーゼ欠損症と診断できた¹⁾。脳内 GABA を上昇させないような抗てんかん薬の使用により患児の病態は安定した。今年度は、本児の 8 才までの経過における 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¹⁾。小児期に入り、神経症状は比較的安定し、深部灰白質における GABA 定量値は 1 才時の 6.35 mmol/l から 8 才時 3.96mmol/l (当院小児正常ボランティア値 1.43 ± 0.36) と低下、GABA/Cr 比も 1.23 から 0.50 (同 0.20 ± 0.03) と低下が観察された。

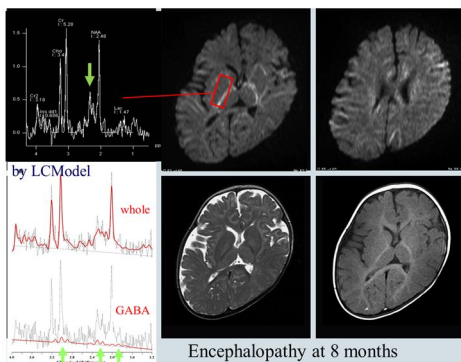


図 1

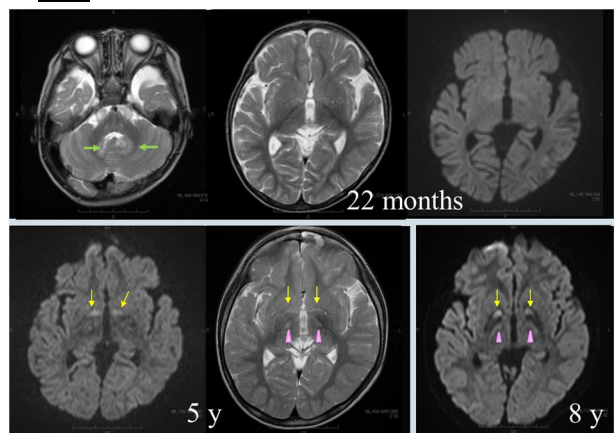
コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損

症 (SSADH)

GABA はトランスアミナーゼでコハク酸セミアルデヒド (SSA) に分解され脱水素酵素 (SSADH) でコハク酸に分解される。酵素の欠損によりこの経路が阻害される稀な疾患であるが、発達遅滞、知的障害、てんかんなどの多彩な症状を呈する。抗てんかん薬で GABA アナログの Vigabatrin の内服が有効とも言われるが、確証はない。

発達遅滞の男児で 22 ヶ月時に撮像した MRI で小脳白質と淡蒼球内に軽度の T2 延長を認め、後者は年齢とともにより強くなった (図 2)。1H-MRS は毎検査ごとに行われたが、GABA の異常高値は検出されなかった。しかし、髄液 GABA の高値が判明、遺伝子解析により確定診断された。

図 2



(文献)

- 1) Tsuji M, Aida N, Obata T et al. A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy. J Inherit Metab Dis. 2010;33(1):85-90

D. 考察

新規 Cr トランスポーター欠損症症例では、MRS で特徴的なピークの欠損が認められ、診断に大きく寄与し、有用性が再確認された。

MRI 所見が非特異的な所見の症例でも、MRS を追加することにより *in vivo* の代謝異常が判明し診断、治療方針に寄与、治療モニターとしても有用であることが、GABA 代謝異常症でも示唆された。しかし、MRS で異常を検出できない症例が認められた。同症例は臨床的にも軽症例であり、正常の代謝物濃度が低い GABA の異常において、スクリーニングに用いる通常の 1H-MRS での異常の検出の限界が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: Ichikawa K, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Tomiyasu M, Aida N, Goto T. Serial Magnetic Resonance Imaging and (1)H-Magnetic Resonance Spectroscopy in GABA Transaminase Deficiency: A Case Report. JIMD Rep. 2018 Feb 25. 査読あり

2: Enomoto Y, Tsurusaki Y, Harada N, Aida N, Kurosawa K. Novel AMER1 frameshift mutation in a girl with osteopathia striata with cranial sclerosis. Congenit Anom (Kyoto). 2017 Oct 9. 査読あり

3: Shimbo H, Yokoi T, Aida N, Mizuno S, Suzumura H, Nagai J, Ida K, Enomoto Y, Hatano C, Kurosawa K. Haploinsufficiency of BCL11A associated with cerebellar abnormalities in 2p15p16.1 deletion syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2017 May 22;5(4):429-437. 査読あり

4: Tsurusaki Y, Ohashi I, Enomoto Y, Naruto T, Mitsui J, Aida N, Kurosawa K. A novel

UBE2A mutation causes X-linked intellectual disability type Nascimento. Hum Genome Var. 2017 Jun 8;4:17019. 査読あり

5: Enokizono M, Aida N, Niwa T, Osaka H, Naruto T, Kurosawa K, Ohba C, Suzuki T, Saitsu H, Goto T, Matsumoto N. Neuroimaging findings in Joubert syndrome with C5orf42 gene mutations: A milder form of molar tooth sign and vermian hypoplasia. J Neurol Sci. 2017 May 15;376:7-12. 査読あり

6: Fujii Y, Aida N, Niwa T, Enokizono M, Nozawa K, Inoue T. A small pons as a characteristic finding in Down syndrome: A quantitative MRI study. Brain Dev. 2017 Apr;39(4):298-305. 査読あり

7: Fujii Y, Aida N, Niwa T, Enokizono M, Nozawa K, Inoue T. A small pons as a characteristic finding in Down syndrome: A quantitative MRI study. Brain Dev. 2017 Apr;39(4):298-305. 査読あり

2. 学会発表

1) 富安もよこ、相田典子、柴崎淳、梅田雅宏、村田勝俊、Keith Heberlein、Mark A. Brown、清水栄司、辻比呂志、小島隆行 Edited MRS 法を用いた *in vivo* 新生児脳の GABA 信号の定量化. 第 29 回臨床 MR 脳機能研究会 東京 2017.4.8.

2) 富安もよこ、相田典子、立花泰彦、柴崎淳、友滝清一、佐藤公彦、草切孝貴、村本安武、鈴木悠一、清水栄司、小島隆行 早産児の脳内代謝物濃度と DKI 解析値との関連性. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会 宇都宮 2017.9.14.

3) 富安もよこ *In vivo* brain MRS for clinical use. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会 宇都宮 2017.9.14.

4) 相田典子 小児脳への MRS への応用 第 10 回 Neuroimaging Refresher Club 東京 2017.11.5

5) 藤井裕太、相田典子、野澤久美子、藤田和

俊、平山麻利子、山本亜矢子、市川和志、
後藤知英 特徴的 MRI・MRS 所見が診断
に有用であった Vigabatrin toxicity による
脳症の 1 例 第 47 回日本神経放射線学会
つくば市 2018.2.16

- 6) Noriko Aida, Moyoko Tomiyasu, Yuta
Fujii, Kazushi Ichikawa, Yu Tsuyusaki,
Megumi Tsuji, Tomohide Goto Brain
MRI and MRS finding in GABA
metabolism disorders. 11th Asia-Oseania
Congress of Radiology/ Symposium

Neuroradiologicum 2018 Taipei 2018.3.20

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。