

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 欠損症の適切な診療手順の確立を目指した研究

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 准教授

研究要旨

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 GAMT 欠損症の診断・治療効果評価方法と、自験例の診断・治療経験を基に、脳クレアチン欠乏症候群ハンドブック 2017 における GAMT 欠損症の解説の執筆を行った。

A．研究目的

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。

B．研究方法

尿中グアニジノ酢酸、クレアチン、クレアチニンの測定系（高速液体クロマトグラフィ・紫外線検出 [HPLC-UV] および核磁気共鳴 [NMR] による）と血清・髄液中グアニジノ酢酸の高感度測定系（HPLC・蛍光検出 [HPLC-FLD] による）を用い、GAMT 欠損症患者の臨床検体および他の小児神経疾患患者の臨床検体とで測定値を比較し、生化学的診断の妥当性を調べる。

また、GAMT 欠損症の自験例の診療録を参照し、頭部 MRI 及び MRS 検査結果の推移を調べる。

（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

尿中グアニジノ酢酸、クレアチン、クレアチニン濃度の測定値は、HPLC-UV と NMR とで遜色ない値を示し、GAMT 欠損症患者のみでグアニジノ酢酸/クレアチニン比上昇とクレアチン/クレアチニン比の低下が同時にみとめられた。HPLC-FLD で測定した GAMT 欠損症の血清・髄液中グアニジノ酢酸は、治療前は著明高値を示し、クレアチンとオルニチンの補充療法開始後、速やかに低下した。頭部 MRI で治療開始前に見られていた淡蒼球の異常信号は、治療開始後徐々に消失した。また、頭部 MRS で欠損していたクレアチンピークは、治療開始後は低めながらもみとめられるようになった。これらを基に、脳クレアチン欠乏症候群ハンドブック 2017 における GAMT 欠損症の解説の執筆を行った。

D．考察

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。しかし、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。脳内クレアチン量の評価には、頭部 MRS

が有用である。

#### E . 結論

昨年度に開発した GAMT 欠損症の診断・治療効果評価方法と自験例での診断・治療経験を基に、GAMT 欠損症の診療手順を確立し、脳クレアチン欠乏症症候群ハンドブック 2017 における GAMT 欠損症の解説の執筆を行った。

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

秋山倫之. 神経とグアニジノ化合物 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

##### 2 . 学会発表

#### 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。