

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

AGAT 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 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 名に満たず、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、治験にむけた基盤整備を行うことを目的としている。本年度は昨年度に作成した臨床家向けのハンドブックの評価に加え、診断基準および診療の手引きの作成を行った。

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) は先天的なクレアチン生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 つの先天代謝異常症の総称である。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 はその代謝経路から、特異的な治療法の開発が試みられているが、現在国内での診断例は 10 例に満たず、治療法開発の基盤も不十分である。

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 の存在を周知し、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 29 年度は、昨年度に作成した臨床家向けのハンドブックの評価とともに、診断基準および診療の手引きを作成した。本分担研究では

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, GATM DEFICIENCY) について検索し、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示す。

C. 研究結果

国際共同研究のデータを中心として 16 例の症例と関連する病態等の情報が得られたが、今年度も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、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ことは特に変わらない。クレアチン補充療法 (100 mg/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るが、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。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ことは周知されるべきである。

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診療の手引きを作成した。国内では未だに報告例がなく、発達遅滞/知的障害の頭部MRI検査においてはMRSによる評価が必須であることを周知していく必要がある。

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：なし

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