

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

脳クレアチン欠乏症候群の遺伝学的解析に関する研究

分担研究者

信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 高野亨子 助教

研究要旨

治療可能な知的障害（intellectual disability; ID）症候群である脳クレアチン欠乏症（cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs）に関し、マイクロアレイ染色体検査および次世代シーケンサーを用い ID 関連遺伝子パネル解析を行った。現在まで延べ 146 名（男性 78 名、女性 68 名）の ID 患者に遺伝学的検査を行い、クレアチン輸送体（SLC6A8）欠乏症の女性を 1 名認めた。女性患者においては過去の報告と同様、尿クレアチン/クレアチニン比（尿スクリーニング）は正常で、遺伝子解析が診断に有用であった。

A. 研究目的	半数で不明と言われているが、欧米では
ID は、全人口の 1~3% に認め非常に頻度	ID の原因検索としてマイクロアレイ染色
の高い病態の一つである。ID の原因は約	体検査、全エクソーム解析を行い成果を

上げているが、本邦ではまだ体制が整っていない。分担者は ID 患者専門外来である「ID 外来」を平成 26 年 4 月に信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターに開設し、系統的な遺伝学的検査を中心とした診療を行っている。治療法のある ID 症候群である CCDSs の頻度および診断法の妥当性について検討した。

B . 研究方法

「ID 外来」を受診した原因不明の ID 患者について、書面で研究参加同意の上、臨床情報収集、段階的な遺伝学的検査を行った。1) 染色体 G 分染法およびマイクロアレイ染色体検査。1) が陰性の場合
2) 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。

(倫理面への配慮)

本研究に関して 信州大学医学部倫理委員会の承認(承認番号 452)を受け、倫理面へ十分配慮し行っている。

C . 研究結果

平成 29 年度に新たな ID 患者 46 名(男性 25 名、女性 21 名、初診時平均年齢 5 歳 10 ヶ月)が研究に参加した。期間内に 1)を終了した患者は 28 名で病的ゲノムコピー数変化 (CNVs) を 4 名に認めた (14.3%)。CCDSs の責任遺伝子領域には病的 CNVs を認めなかった。2)を 18 名に行い 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 $69.4(\text{mg/dL})/74.4(\text{mg/dL})=0.93 < 2.0$ 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。

平成 26 年 4 月～平成 30 年 3 月に「ID 外来」を受診し期間内に遺伝学的検査が終了した 146 名中(男性 78 名、女性 68 名) CCDSs はクレアチン輸送体欠損症女性 1 名であった (0.7%)

D . 考察

X 連鎖性遺伝性疾患であるクレアチン輸送体欠損症は、遺伝性知的障害の中では脆弱 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%と推定されている。期間内に解析終了した 146 名 (男性 78 名、女性 68 名)中、クレアチン輸送体欠損症患者は女

性 1 名のみであった。男性患者が見出されなかったのは、解析人数が少ないため、または Ion PGM での *SLC6A8* 遺伝子解析の限界 (偽遺伝子の存在や GC rich によりカバー率は 87%) による見落としもあると予測された。尿生化学的スクリーニングおよび脳 MRS など集学的に診断をすすめる必要があると考えられた。

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役立たないと報告されており、今回の症例でも診断に役立たず、遺伝子解析が確定診断に非常に有用であった。女性クレアチン輸送体欠損症患者ではクレアチン、グリシン、アルギニン投与により臨床症状の改善が報告されていることから (Bruun et al. Metab Brain Dis. 2018) 治療に向けた診断率向上のため、遺伝子解析カバー率の改善が課題である

と考えられた。

F．健康危険情報

該当なし

E．結論

ID 患者 146 名（男性 78 名、女性 68 名）

G．研究発表

の遺伝学的検査を行い、女性クレアチン

1. 論文発表

輸送体欠損症患者を 1 名認めた。女性ク

該当なし

レアチン輸送体欠損症患者では尿スクリ

2. 学会発表

ーニングは無効で、診断に遺伝子解析が

該当なし（発表誌名巻号・頁・発行年等

有用であった。男性患者の診断にも尿生

も記入）

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

H．知的財産権の出願・登録状況

る必要があると考えられた。

（予定を含む。）

該当なし