

# 厚生労働科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

## ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症に関する臨床研究

研究分担者 和田 敬仁 京都大学大学院 医学研究科 准教授

### 研究要旨

ATR-X症候群、および、脳クレアチン欠乏症（AGAT欠損症と、GAMT欠損症、および、クレアチンクレアチントランスポーター欠損症）は知的障害を主症状とする症候群である。ATR-X症候群は日本国内に約100症例、GAMT症候群は1例、クレアチントランスポーター欠損症は7家系12症例が診断されている。ATR-X症候群は5-アミノレブリン酸の知的障害による有効性が報告されている。また、脳クレアチン欠乏症候群はクレアチン投与が有効であり、治療法のある知的障害症候群として注目されている。特に、クレアチントランスポーター欠損症は、遺伝性知的障がい症候群の中で、ダウン症候群に次いで、もっとも頻度の高い疾患のひとつであるが、日本では未診断症例が多数存在していると考えられる。本研究では、近い将来の臨床研究を進めるための患者レジストリーの整備、疾患周知のためのハンドブックパンフレットの作成、および、「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備を進めている。

### A．研究目的

知的障害は有病率が2～3%と高い病態であるが、その原因は多数の遺伝要因や環境要因からなる。適切な療育にはその原因解明が必須であり、近年の分子遺伝学的進歩により、知的障害の責任遺伝子が多数同定され、その中には、治療法のある疾患も含まれている。

本研究では、知的障害症候群の一つであるATR-X症候群、および、脳クレアチン欠乏症を対象としている。

ATR-X症候群は、X連鎖性知的障害症の一つであり、エピジェネティクスの破綻により、複数の遺伝子発現異常を来し、重度知的障害を主症状に多彩な症状を呈する。現在までに、約100症例が診断されている。我々は、5-アミノレブリン酸が知的障害の改善に有効である可能性を報告し(Shioda N, et al. Nature Medicine, 2018)、近い将来の患者さんへの臨床研究準備を進めている。

脳クレアチン欠乏症は、クレアチン産生障害であるAGAT（GATM）欠損症とGAMT欠損症、および、クレアチン輸送障害であるクレアチントランスポーター欠損症の3疾患からなる。日本国内で診断された症例は、論文報告症例を含めて、クレアチントランスポーター欠損症は7家系12症例、GAMT欠損症は1家系1症例である。特に、クレアチントランスポーター欠損症は、遺伝性知的障がい症候群の中で、ダウン症候群に次いで、もっとも頻度の高い疾患のひとつであり、欧米では知的障がい男性患者の0.3～3.5%の頻度と推定され、日本国内での推定患者数は、日本の人口を1億2千万人、知的障がいの有病率を3%とすると、0.5～5万人罹患していると推定される。また、この疾患はX連鎖性疾患ではあり男

性は典型的な症状を呈するが、女性の場合、正常から、発達障害や知的障がいなど様々な症状で発症する。欧米においては、様々な治療が試みられ、治療法のある知的障害症候群として注目されている。

本研究では、将来の臨床研究に備えた患者レジストリー制度を構築と充実、疾患の周知のためのハンドブック、ガイドブック、情報発信のためのホームページの作成、指定難病、および、小児慢性特定疾患の診断基準、重症度分類の検討、「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備、を行う。

### B．研究方法

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、京都大学医学部医の倫理委員会の承諾（R0799,および、R0952）により患者レジストリー制度を構築した。

#### 患者レジストリーの整備

事務局を京都大学とし、患者・ご家族の同意により、患者・ご家族から直接医療情報を郵送によりお送り頂き、必要に応じて、患者・ご家族の同意の元で、主治医と連携し、医療情報を確認するシステムである。

ハンドブック、および、パンフレットの作成  
脳クレアチン欠乏症候群に対する、ハンドブック、および、パンフレットの作成

ホームページの作成

診断基準、および、重症度分類の妥当性について検討

ATR-X症候群（指定難病、および、小児慢性特定疾病）、および、脳クレアチン欠乏症候群（小児慢性特定疾病）の診断基準、および、重症度分類の妥当性について検討した。

「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備

小坂仁研究班班長、および、高梨潤一先生、村松一洋先生、および、診断と治療社編集部の皆さんと、取り上げるべき疾患を検討した。

#### C．研究結果

##### 患者レジストリー制度

2019年3月1日現在で、脳クレアチン欠乏症候群は、クレアチントランスポーター欠損症4家系5症例、ATR-X症候群は、32家系34症例が登録されている。

ハンドブック、および、パンフレットの作成医療者向けに、「脳クレアチン欠乏症候群ハンドブック2019改訂第3版」を作成した。A5判、38ページからなり、疾患概要、病態、遺伝子、遺伝カウンセリングなどの情報から構成されている。また、一般患者向けに、「脳クレアチン欠乏症候群パンフレット」を作成した。A4版、巻き三つ折りとし、医療機関外来で手にことが出来ることを目的とした。QRコードの活用により、必要なサイトに容易にアクセス出来るように工夫した。

##### ホームページ

<http://atr-x.jp>

疾患概要、患者レジストリー制度などを紹介している。

診断基準、および、重症度分類の妥当性について検討

ATR-X症候群は、平成27年7月に指定難病、平成30年4月に小児慢性特定疾病に、脳クレアチン欠乏症候群は平成30年4月に小児慢性特定疾病の対象疾患にそれぞれ登録された。患者・ご家族からの、事務手続き上の問題点については現時点では上がってきていない。

「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備

第1部 症候 7項目（意識障害、知的退行、大頭症、不随意運動、眼球運動異常、肝脾腫、てんかん）第2部総論 7項目（アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病、ミトコンドリア病、尿素サイクル異常症、SLC病、神経伝達物質病）第3部 各論 17疾患（ミトコンドリア病10疾患、SLC病5疾患、その他2疾患）を取り上げることに決定し、平成31年度完成に向けて準備を進めている。

#### D．考察

将来の臨床研究や治験を進めるにあたり、遺伝子変異ごとの病態の解明と治療法の開発、および、分子遺伝学的に確定診断された患者のレジストリーの基盤整備は重要である。

患者レジストリーでは、ATR-X症候群および脳クレアチン欠乏症候群ともに、日本で診断されている患者数の約3割が登録されている。

特に、クレアチントランスポーター欠損症に関しては、推定される患者数に比較して、患者の診断数が低い。その理由は、日本は欧米に比べ、患者数の頻度が低い可能性もあるが、臨床家における知的障害に対する関心の低さ、疾患の周知度の低さが主因であることが想像される。より積極的な情報発信が必要と考えられる。

#### E．健康危険情報

特になし。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Shioda N\*, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, Tanabe H, Okamoto N, Era T, Sugiyama H, Wada T\*, Fukunaga K\*. Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome. Nat Med. 24:802-813, 2018

##### 2. 学会発表

Wada T, Suzuki S, Shioda N. 5-Aminolevulinic acid may ameliorate the cognitive function of patients of ATR-X syndrome. Annual meeting of American Society of Human Genetics, San Diego, Oct 16-20, 2018. (Poster presentation)

#### G．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 |