

**厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）**

**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臨床研究**

**平成28年度 総括研究報告書**

**研究代表者 和田敬仁**

**平成29（2017）年5月**

## 目 次

### I . 総括研究報告

脳クリアチニ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研究 和田敬仁	1
(資料1) 脳クリアチニン欠乏症候群ハンドブック	
(資料2) 脳クリアチニン欠乏症候群&ATR-X症候群研究班ホームページ	
(資料3) ATR-X症候群の健康管理(抜粋)	
(資料4) ATR-X症候群患者カード	
(資料5) 平成28年度脳クリアチニン欠乏症候群研究会プログラム	

### II . 分担研究報告

1 . 脳クリアチニ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 相田典子	41
2 . GAMT欠損症の診断・治療効果評価方法の開発に関する研究 秋山倫之	43
3 . AGAT欠損症の診断・治療効果評価方法の開発に関する研究 栗屋智就	45
4 . 脳クリアチニン欠乏症候群の病態解明に対する研究 小坂 仁	47
5 . 脳クリアチニン欠乏症候群の診断基準作成および疫学調査に対する研究 後藤知英	49
6 . 脳クリアチニン欠乏症候群の診断法に関する研究 新保裕子	51
7 . 脳クリアチニン欠乏症候群の遺伝学的解析に関する研究 高野亨子	55
8 . クリアチントランスポーター欠損症の診断・治療効果評価方法の開発に関する研究 露崎 悠	57
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	59

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

脳クレアチニ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研究

研究代表者 和田敬仁 京都大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨 本研究班では、脳クレアチニン欠乏症候群およびATR-X症候群を対象とし、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成し、臨床家に周知させ、症例を登録し、近い将来の治験のための基盤整備を進める。本年度は、脳クレアチニン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSS)に対し、疫学調査、診断基準作成の準備、ハンドブックの作成を行った。ATR-X症候群に対しては、患者さん・ご家族用の医療カードの作成を行った。両症候群に対してホームページを作成した。

【研究分担者】

相田典子・神奈川県立こども医療センター・部長  
秋山倫之・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授  
栗屋智就 京都大学大学院医学研究科・特定助教  
小坂仁・自治医科大学・教授  
後藤知英・神奈川県立こども医療センター・部長  
高野亨子・信州大学医学部・助教  
露崎悠・神奈川県立こども医療センター・医長

A . 研究目的

知的障害(intellectual disability:ID)は、人口の1-3%と高頻度であり、特に小児科臨床の場で遭遇する頻度が最も高い病態の一つである。本研究班では、脳クレアチニン欠乏症候群およびATR-X症候群を対象とする。

脳クレアチニン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSS)は、先天性代謝性疾患の一つであり、脳内クレアチニン欠乏をきたし、精神遅滞、言語発達遅滞、てんかんを引き起こし、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症、アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)欠損症、クレアチントランスポーター(SLC6A8)欠損症の3疾患が知られ、特に SLC6A8欠損症は遺伝性精神遅滞の中では脆弱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%、ア

メリカでは42,000人、世界では100万人と推定され、日本では未診断症例が多数存在すると推測される。CCDSSの特徴は、治療法のある精神遅滞であるという点である。まだ、難病指定されていない。

ATR-X症候群はエピジェネティクスの破綻により発症する上記のクレアチントランスポーター欠損症と同じ、X連鎖性知的障害症候群の一つである。日本で約100名の患者が診断され、家族会(ATR-X症候群ネットワークジャパン)も存在し、難病指定され、治療法の開発も進められている。

本研究の目的は日本におけるCCDSSおよびATR-X症候群の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成し、臨床家に周知させ、症例を登録し、近い将来の治験のための基盤整備を進める。

B . 研究方法および結果

1 . 脳クレアチニ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  
(相田)

【目的】クレアチニ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<sup>1</sup>H-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。クレアチニ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。

【方法】神奈川県立こども医療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 力所（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 データを取得した。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 を用いた定量解析を行い、何らかの異常を指摘された神経代謝疾患を対象とした。

【結果】クレアチントランスポーター欠損症の他に、シェーグレンラルソン症候群、GABA トランスアミナーゼ欠損症、新生児発症メチルマロン酸血症の症例に対する早期診断の MRS の有用性が明らかにされた。

## 2. 脳クレアチニン欠乏症候群における 3 疾患の診断・治療効果評価方法の開発に関する研究（秋山、粟屋、露崎、小坂）

### a. GAMT 欠損症（秋山）

【目的】高速液体クロマトグラフィ・蛍光検出によるグアニジノ酢酸の高感度測定系を用いて、GAMT 欠損症患者の臨床検体（血清、髄液）を用い、GAMT 欠損症非罹患患者や文献でのデータと比較した。次年度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を目指す。

【結果と考察】グアニジノ酢酸はクレアチニンとオルニチンの補充療法を開始後速やかに低下し、正常上限よりやや高値で安定し

た。血清中グアニジノ酢酸測定は、クレアチニン補充によるクレアチニン上昇の影響を受けないため、GAMT 欠損症の診断のみならず、治療効果の評価にも有用であると考えられた。

### b. AGAT 欠損症（粟屋）

【目的】世界的に症例の少ない AGAT 欠損症を PubMed, Google Scholar, 医中誌等を用いて文献検索を行い、臨床情報を収集した。次年度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を目指す。

【結果】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った。クレアチニン補充療法 (100mg/kg/day) により 16 名中 10 名で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、本邦においても本疾患の迅速かつ正確な診断が必要であることが示された。

### c. SLC6A8 欠損症（露崎）

【目的】次年度の日本における診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成を目指し、PubMed, Google Scholar, 医中誌等を用いた文献考察とともに、自験例 4 家系 6 例の患者・保因者について診療録・MRI 画像を後方視的に検討した。

【結果】知的障害を呈するか患者に対し、MR spectroscopy を実施すれば、容易に CCDs を診断できる。特に、クレアチニン輸送体欠損症に関しては、脳 MRI で脳梁が薄い・血清クレアチニン低値・低身長などが診断の手がかりとなる可能性を指摘した。

## 3. 脳クレアチニン欠乏症候群の疫学調査に関する研究

(後藤)

【目的】本研究においては、患者を集積し診断基準を作成の基盤となる、本邦における有病率を推定することが目的である。

【方法と結果】2014年度、2015年度の2年間に神奈川県立こども医療センター神経内科に新規紹介受診した症例のうち、発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含み脳クリアチニン欠乏症の可能性がある症例に対して、原因検索のため脳MRSを含めた頭部MRI検査を実施した（2016年度は集計中）。発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含んでいた650症例のうち約半数が男児であるとした場合、当院で遭遇すると期待されるクリアチニン輸送体欠損症の症例数は最大で年間0.49～5.69人であった。

#### 4. 脳クリアチニン欠乏症候群の診断法に関する研究

(新保)

【目的】クリアチントランスポーター(SLC6A8)欠損症では、尿中のクリアチニン/クリアチニン比の上昇が認められることから、尿のスクリーニングが診断の手がかりとなる。クリアチニン代謝異常症の診断を目的とし、今年度導入したオートサンプラー付の高速液体クロマトグラフィー(HPLC)-UV装置を用いて、クリアチニン関連化合物の分析条件検討を行った。

【結果】保持時間10分以内にCR, GA, CNが分離する移動相の条件を検討した結果、0.075%ギ酸水溶液で良好な結果が得られ、尿中のクリアチニン関連化合物のHPLC測定は、クリアチニン代謝疾患の診断に有用であることが示された。

#### 5. 脳クリアチニン欠乏症候群の遺伝学的解析に関する研究(高野)

【目的】治療法のあるID症候群である脳クリアチニン欠乏症候群(cerebral creatine

deficiency syndromes: CCDSSs)の頻度および診断法の妥当性について検討した。

【方法と結果】知的障害(intellectual disability; ID)患者専門外来である「ID外来」でを診断目的で系統的な遺伝学的検査をおこなったID患者96名を対象とした。SLC6A8, GAMT, GATMに病的ゲノムコピー数変化および病的変異を認めなかった。SLC6A8遺伝子には相同性が非常に高い偽遺伝子が存在することまたGC richな領域があるため、增幅が困難でありIon PGMでの同遺伝子のカバー率は87%であり変異を見逃している可能性も考えられた。CCDSSの診断には尿を用いた生化学的スクリーニングや脳MRSの併用が有用であると考えられた。

#### 6. 脳クリアチニン欠乏症候群ハンドブックの作成(相

田、秋山、栗屋、小坂、後藤、新保、高  
野、露崎、和田)

【目的】脳クリアチニン欠乏症候群の医療者における疾患の周知のため、また、患者・ご家族の疾患理解を目的として、ハンドブック(改訂版)を作成した

【結果】(資料1を参照)学会やホームページを介して、医療者や患者・ご家族に配布予定である。次年度は、内容について修正を加えていく。

#### 7. 脳クリアチニン欠乏症候群の病態解明に対する研究(小坂)

【目的】現在有効な治療法のないクリアチントランスポーター欠損症が、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の対象となることが考えられる。類縁疾患であるグルコーストランスポーター1型欠損症(GLUT1DS)の治療研究を行い、その応用可能性を検討した。

【結果】グルコーストランスポーター1型欠損症(GLUT1DS)の治療研究を行った。9型AAV-SLC2A1ベクターを作製し、Glut1

(+/-)への脳室内投与を行い、脳内での SLC2A1 蛋白発現を確認し、髓液糖の上昇と症状軽減を確認した。Glut1 欠損症の治療成功はクレアチントransporter欠損症を含む同様の膜蛋白（トランスポーター、受容体等）の異常による疾患に対する治療法の確立につながることが期待される。

#### 8 . 患者レジストリー制度とホームページの作成（和田）

【目的】患者自然歴の調査、臨床情報の収集、将来の臨床研究に備えて、患者レジストリー制度を確立した。

【結果】脳クレアチン欠乏症候群および ATR-X 症候群の患者レジストリー制度を確立し、ホームページ(<http://atr-x.jp/index.html>)で公開した（資料 2）。医師ではなく、患者・ご家族の自由意志による登録により、今後、スムーズな運用を目指し、修正して運用していくとともに、医療者や患者さん・ご家族への情報を発信していく。

#### 9 . ATR-X 症候群患者健康管理ハンドブックの作成（和田）（資料 3）

【目的】ATR-X 症候群の患者さんの管理で一番問題となる消化器症状について、平成 28 年 9 月に行われた勉強会の内容を中心にハンドブックを作成し、医療者や患者さん・ご家族への周知を目的とする。

【結果】消化器症状の管理の他に、遺伝力ウンセリングや将来の治療法についても言及した。

#### 10 . ATR-X 症候群患者健康管理カードの作成（和田）（資料 4）

【目的】ATR-X 症候群の患者さんやご家族がスムーズに医療機関や学校などにコンタクト

できることを目的として、携帯可能な健康管理カードを作成した。

【結果】消化器症状の管理の他に、遺伝力ウンセリングや将来の治療法についても言及した。

#### 11 . 脳クレアチン欠乏症の研究会および患者会の開催患者（和田）

【目的】疾患の周知、研究の進捗状況の確認、患者さん・ご家族や医療者への情報提供を目的として、研究会および家族会を行った。（平成 29 年 3 月 19 日、フクラシア東京ステーション）

【結果】（資料 5 , プログラム参照）  
クレアチントransporter欠損症の 3 家系の患者さん・ご家族が参加され、研究会にも参加された。研究会では、臨床家の立場、基礎研究者の立場からそれぞれ発表があった。

#### C . 健康危険情報

報告すべき情報はない。

#### D. 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. 和田敬仁、ATR-X 症候群、小児科診療 79, p16, 2016
2. 和田敬仁、脳クレアチン欠乏症候群、小児科診療 79, p290, 2016
3. Li Y, Syed J, Suzuki Y, Asamitsu S, Shioda N, Wada T, Sugiyama H. Effect of ATRX and G-Quadruplex Formation by the VNTR Sequence on  $\alpha$ -Globin Gene Expression. *Chembiochem.* 17:928-35, 2016
4. Uemura T, Ito S, Ohta Y, Tachikawa M, Wada T, Terasaki T, Ohtsuki S. Abnormal N-Glycosylation of a Novel Missense Creatine Transporter Mutant,

G561R, Associated with Cerebral Creatine Deficiency  
Syndromes Alters Transporter Activity and  
Localization. Biol Pharm Bull. 40:49-55, 2017.

ーション、東京)

## 2. 学会発表

1. 和田敬仁、日本における ATR-X 症候群研究、  
第 1 回 ATR-X 症候群シンポジウム in Kyoto、  
国立京都国際会議場、2016/4/2、
  2. 新保裕子、ATR-X 症候群の日本人症例の遺伝  
学的解析、第 1 回 ATR-X 症候群シンポジウム  
in Kyoto、国立京都国際会議場、2016/4/2、国内
  3. Shimbo H, Kurosawa K, Okamoto N, Wada  
T. Molecular genetic study of 80 patients with  
ATR-X syndrome in Japan. ポスター、The  
13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics  
2016.4.3-7 Kyoto
  4. 和田敬仁 脳クレアチン欠乏症の臨床研究、第  
58 回日本小児神経学会学術集会、東京、平成 28 年  
6 月 4 日
  5. 和田敬仁、「脳クレアチン欠乏症候群」研究班  
の概要
  6. 露崎悠、当院フォロー中のクレアチントラン  
スポーター欠損症 4 家系の経過について
  7. 後藤知英、神奈川県立こども医療センターに  
おける脳クレアチン欠乏症の診断
  8. 相田典子、小児神経疾患における MRS の有用  
性
  9. 高野亨子、信大病院遺伝子医療研究センター  
における「ID(知的障害)外来」の取り組み
  10. 秋山倫之、治療可能な神経代謝疾患の診断体  
制構築の取り組み
  11. 栗屋智就、自閉症者における末梢血マイクロ  
RNA 解析 ~バイオマーカーとしての利用可能性  
~
- (以上 4~11. 「脳クレアチン欠乏症候群」研究  
会、平成 29 年 3 月 19 日、フクラシア東京ステ

# 脳クリアチン欠乏症候群 ハンドブック2017

改訂第2版

このハンドブックは、「脳クリアチン欠乏症候群」の患者さんやご家族のために、  
そして、多くの医療関係者に疾患を知つて頂くことを目的として、作成しました。

## 脳creatineの役割

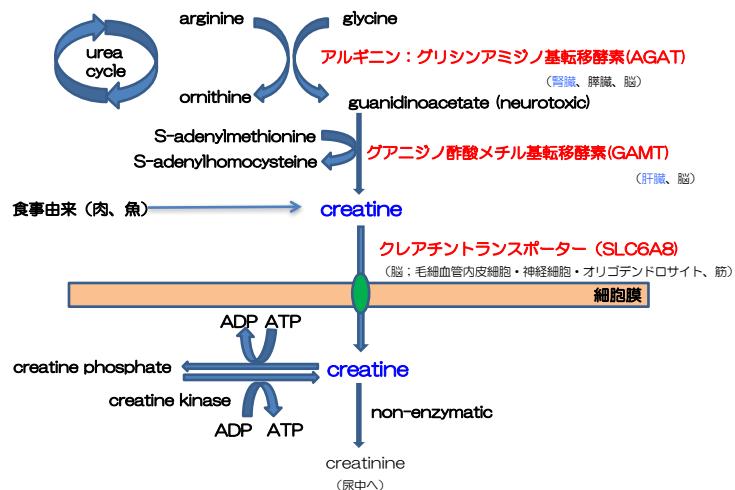
- エネルギー通貨ATPをタイムリーに届ける
- 神経伝達の調節作用
- 抗酸化作用
- 神経細胞生存増強

### 【解説】

- エネルギーの通貨であるATPをは主として、ミトコンドリアに電子伝達系で作られます。このATPを利用して細胞は細胞内の物質輸送を行い、また細胞膜を介したイオンなどの出し入れを行います。creatineは、必要な細胞内の場所で、必要なタイミングでATPを届けるためにcreatine・リン酸として貯蔵するバッファーとして働きます。
- creatineはGABA受容体の働きを弱め（アンタゴニスト；阻害作用）、グルタミン酸受容体（特にNMDA受容体）に対して働きを強める作用があることが知られています。
- 細胞内には、特にATP産生の過程で多くの活性酸素種が存在し、酸化反応により細胞を損傷することが知られており、creatineはこれらの除去に関係することがわかっています。
- creatineを投与したマウスでは、脳梗塞による神経細胞死を抑えることが知られています。ミトコンドリアによる細胞死に関係した、VDAC複合体に作用することにより、この働きを発揮すると考えられています。

1. Joncquel-Chevalier Curt, M., et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie*, 2015, 119: p. 146-65.
2. Wallimann, T., M. Tokarska-Schlattner, and U. Schlattner, The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*, 2011, 40(5): p. 1271-96.
3. Brosnan, J.T. and M.E. Brosnan, Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. *Annu Rev Nutr*, 2007, 27: p. 241-61.

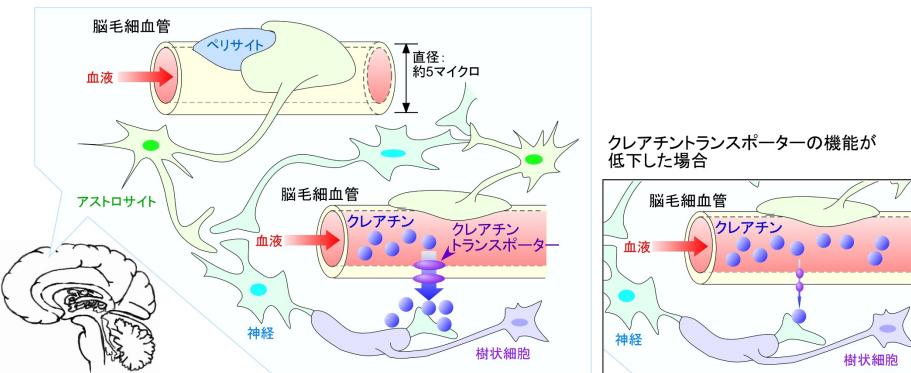
# クレアチンの代謝経路



## 【解説】

- クレアチンは、外部からの摂取（肉や魚）によるものと、体内で生成されるものがあります。
- 体内では、2つの酵素により、クレアチンが生成されます。
  - アルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素  
➤ L-arginine:glycine amidinotransferase (AGAT)
  - グアニジノ酢酸メチル基転移酵素  
➤ guanidinoacetate methyltransferase (GAMT)
- 血液中のクレアチンの組織への取り込みやクレアチンの尿細管での再吸収はクレアチントランスポーターを介しています。
- クレアチンは、非可逆的な非酵素的脱水反応によりクレアチニンとなり、腎臓から尿中に排泄されます。
- クレアチンとATPは、クレアチンキナーゼにより可逆的にクレアチニン酸とADPに変換されます。

## 血液から脳へのクレアチニン供給



### 【解説】

- 脳内には神経をはじめとしたさまざまな細胞が存在し、その機能を維持するために血液から栄養物質等が供給されます。
- 血液から効率よく供給するために脳内には脳毛細血管と呼ばれる細い血管が網の目状に走っています。
- 脳毛細血管の壁（血管内皮細胞）によって血液中の物質は脳へ入れません（血液脳閂門（Blood Brain Barrier））。しかし、脳毛細血管には「トランスポーター」と呼ばれるタンパク質が存在し、脳が必要とする物質を選び、脳内へ選択的に供給します。
- クレアチニンは、脳毛細血管に存在する**creatine transporter**によって血液から脳内へ供給されます。
- **creatine transporter**の機能が低下すると、血液からのクレアチニン供給が低下し、その結果、脳内のクレアチニン量が低下してしまいます。

脳クリアチン欠乏症候群  
cerebral creatine deficiency syndromes  
(CCDSs)

• 共通の臨床症状

- 知的障害（軽度～重度）
- 言語発達障害
- てんかん
- 自閉症スペクトラム
- 筋緊張低下

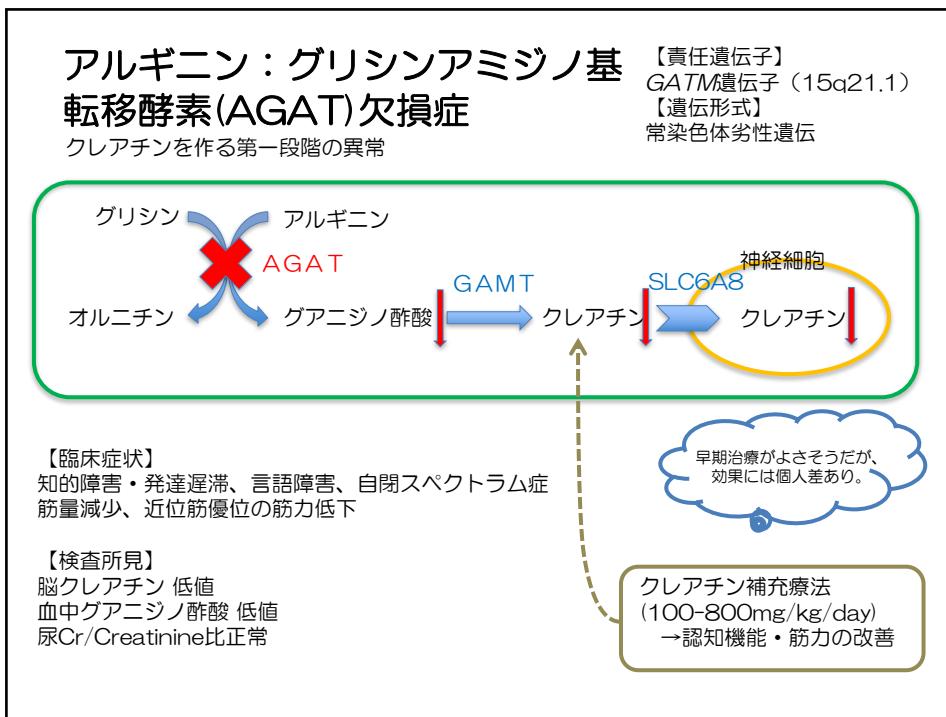
脳クリアチン欠乏症候群  
cerebral creatine deficiency syndromes (CCDSs)

• クリアチン産生の障害

- アルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)欠損症
  - (MIM \*602360) ; *GATM* 遺伝子 (15q21.1)
- グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症
  - (MIM \* 601240) ; *GAMT* 遺伝子 (19p13.3)

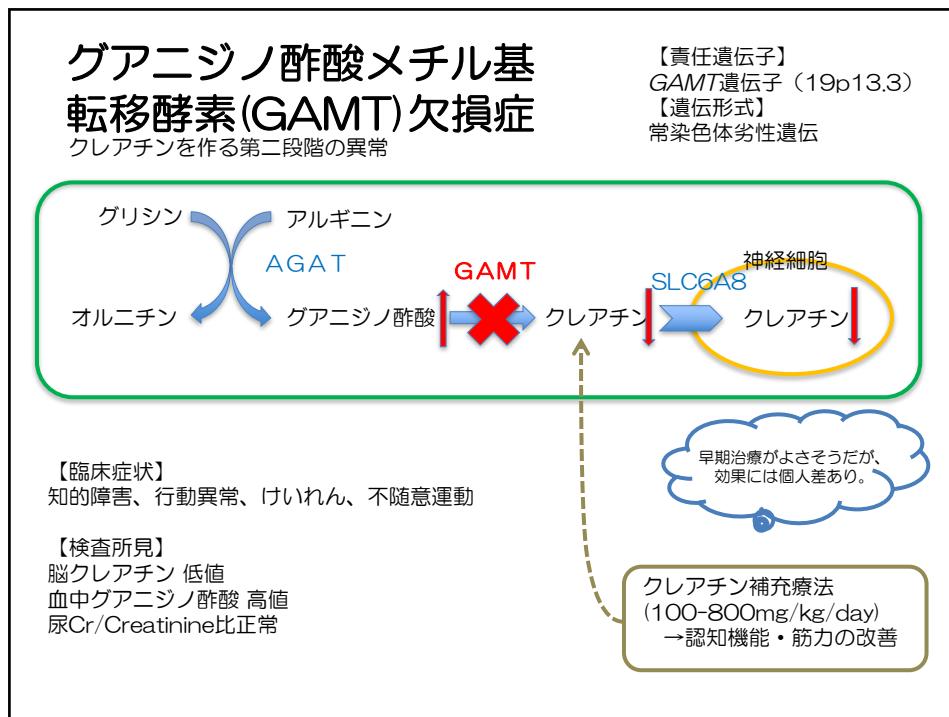
• クリアチン輸送の障害

- クリアチントランスポーター (*SLC6A8*) 欠損症
  - (MIM \* 300036) ; *SLC6A8* 遺伝子 (Xq28)

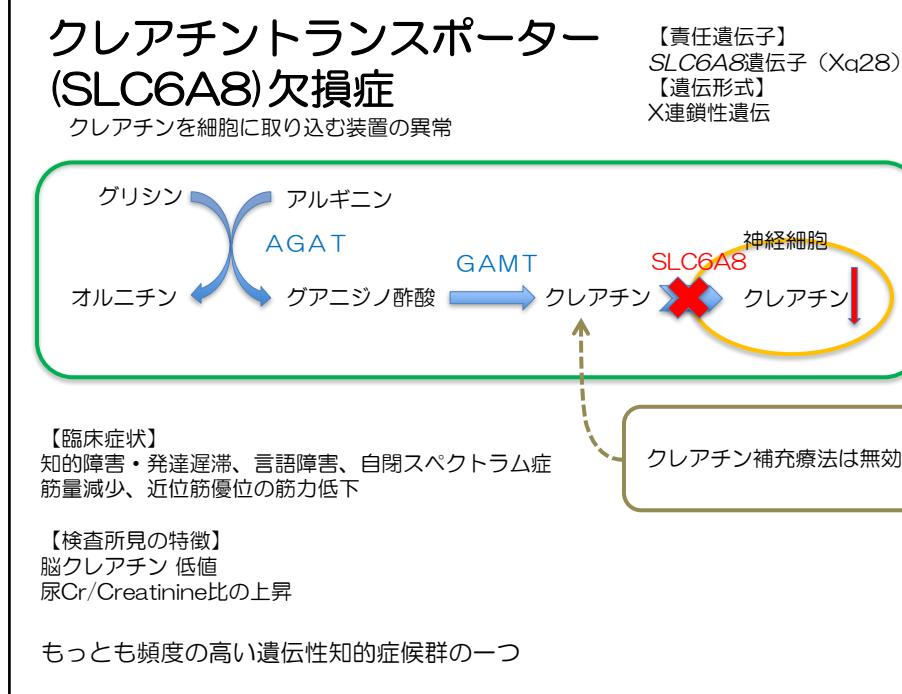


## AGAT欠損症の特徴

- *GATM* 遺伝子 (15q21.1) の変化により、クレアチジン合成の第1段階（アルギニン：グリシンアミジノ基転移酵素）が機能低下し、症状が生じます。
- 遺伝形式は常染色体劣性遺伝です。
  - 男性も女性も発症します。
- 報告数：16名（2015年の国際共同研究での報告）
  - 日本での報告例はありません。  
Stockler-Ipsiroglu et al., Mol Genet Metab 2015;116:252-259.
- 中枢神経症状（知的障害・発達遅滞、自閉スペクトラム症）
- 筋症状（筋量低下、軽度～中等度の近位筋優位筋力低下）
  - 神經毒性を有するGAAの蓄積ではなく、クレアチジン欠乏症状が主体
- Cr補充療法 (100mg/kg/day) が有効です
  - 10/16名で何らかの認知機能改善
  - 早期開始の方がIQが高い傾向（境界域～正常範囲へ改善の例も）  
Stockler-Ipsiroglu et al., Mol Genet Metab 2015;116:252-259.



- 【解説】
- GAMT遺伝子 (19p13.3)の変化により、クレアチン合成の第2段階（グアニジノ酢酸メチル基転移酵素）が機能低下し、症状が生じると考えられています。
  - 遺伝形式は常染色体劣性遺伝です。
    - 男性も女性も発症します。
  - 世界で約110例の報告があります。
    - 日本では1例のみ報告されています。[Akiyama T, et al. JIMD Rep 12, 65-9, 2014]
  - 生まれてすぐは症状はありませんが、生後3か月～3歳より症状が現れます。
  - 発達の遅れが必ずみられます。
  - 大多数に行動異常（多動、自閉、自傷）がみられます。
  - 約80%の方にけいれんを認めます。お薬は効きにくいです。
  - 約25～35%の方に、不随意運動がみられます。
  - 治療はクレアチンの補充が有効です。
    - 神経毒性の強いグアニジノ酢酸の産生を押さええることも大切です。（オルニチン、安息香酸Na摂取、アルギニン摂取制限）



## 【解説】

- SLC6A8遺伝子 (Xq28) の変化により、クレアチニンを細胞内に取り込むtransポーターが機能低下し、症状が生じます。
- 遺伝形式はX連鎖性遺伝です。
  - 患者の多くは男性ですが、女性も様々な程度で発症する可能性があります。
- 男性の知的障害の0.3-3.5%はクレアチントransポーター欠損症と考えられ、頻度の高い疾患です。
- 発達の遅れがみられます。
- 言葉の遅れがみられることが多く、3歳頃に初めての言葉が出ることが多いようです。
- 約60%の方にけいれんを認めます。多くの患者さんでは、お薬によって発作をコントロールできます。
- 約50%の方にADHD(注意欠陥多動性障害)、約40%の方に自閉症の症状がみられます。
- 約60%の方に、筋緊張の低下を始めとする運動機能の障害がみられます。筋緊張の低下は成長とともに改善することが多いです。
- 有効な治療法がありません。
  - Cyclocreatineの可能性が期待されています。[Kurosawa Y, et al. J Clin Invest 122: 2837-2846, 2012]

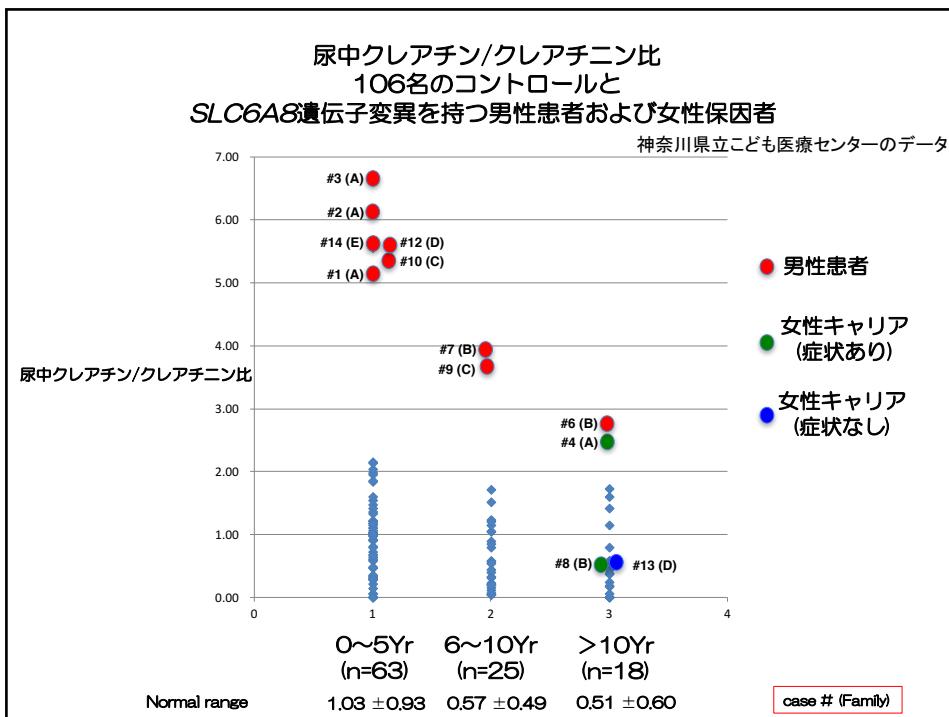
## 脳クレアチン欠乏症候群の診断（1）

欠損症	尿		血清			髄液		
	GAA/CN	CR/CN	GAA	CR	CN	GAA	CR	CN
AGAT	↓	→	↓	no data		no data	→	
GAMT	↑	→	↑↑	↓	↓～→	↑↑	↓	
SLC6A8 男性	→	↑	→	?		no data	→	
女性	→	→～↑						?

(GAA: グアニジノ酢酸, CR: クレアチニン, CN: クレアチニン)

クレアチニンやクレアチニン（尿、血清）の測定は、臨床検査センターへ依頼できます。

- 頻度の高いクレアチントランスポーター欠損症の診断には、尿クレアチニン(Cr)／クレアチニン(Crn)比の上昇の所見が診断に有効です。
  - 尿と血清での単位(mg/dl)をそろえて、Cr/Crn比が2以上を異常の目安とします。
    - 海外文献では単位が異なっていることに注意
    - 換算方法 : Cr 1mg/dL=78.26μmol/L, Crn 1mg/dL=88.4μmol/L
  - 食事の影響を受け偽陽性を呈する可能性があり、複数回の計測、あるいは、8時間絶食後の採尿により確認することが必要です。
  - 女性患者の診断には、役立ちません。
    - 正常値でも否定できません。
    - 正常値は年齢により異なります。
- GAMT欠損症の診断は、血清でのグアニジノ酢酸値や尿グアニジノ酢酸／クレアチニン比の上昇が特徴的です。



### 【解説】

- 4人の女性保因者のうち2名が軽度知的障害を呈しました。尿中Cr/Cr比は症状を呈した2例中1例は高値、もう一例および症状のない2例は正常値を示しました。
- 女性における尿 Cr/Cr比は臨床症状と関連しませんでした。尿スクリーニングは男性のみで有効な手段であり、女性では注意が必要です。 [van de Kamp, *Clin Genet*, 2011]
- 男性における尿Cr/Cr比は、臨床症状の重症度とは関連ませんでした。
- 本研究では、家族内、および家族間の臨床症状の多様性が示されました。責任遺伝子以外の遺伝要因や、環境要因の関与も指摘されています。 [van de Kamp, *J Med Genet*, 2013]

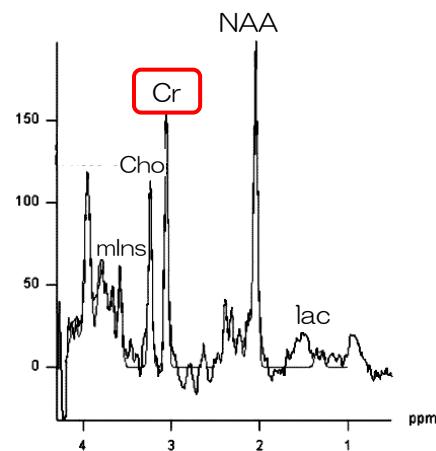
### 【参考文献】

- Osaka H, et al. *Mol Genet Metab* 106: 43-7, 2012  
 Wada T, et al. *Amino Acids*, 43:993-7, 2012  
 Kato H, et al. *Brain Dev* 36: 630-633, 2013  
 野崎章仁、他。脳と発達 47: 49-52, 2015

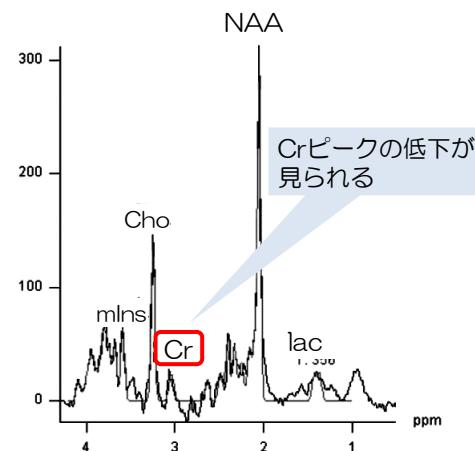
## 脳クレアチン欠乏症候群の診断（2）

### <sup>1</sup>H-MR Spectroscopy (MRS)

基底核での正常MRS波形



基底核での患者MRS波形



#### 【解説】

通常のMRI検査時にMRSの撮像を一力所追加(約5分)することにより、クレアチン低下の所見があれば、脳クレアチン欠乏症候群を確実に診断出来ます。  
Dezortova M, et al. Magn Reson Mater Phys 21:327-332, 2008

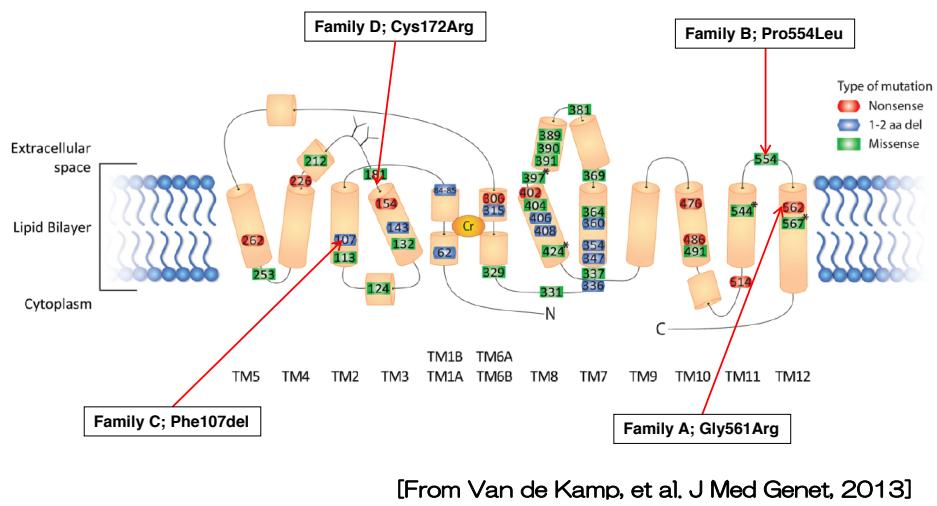
#### MRSで測定される代表的な代謝物の意義

代謝物	化学シフト (ppm)	意義
NAA	2.02	神経細胞の高濃度に局在。 正常神経細胞密度に相関。
Cr	3.03	クレアチンとリン酸化クレアチンの総量を反映。 神経細胞やグリア細胞等の細胞密度に相関。
Cho	3.36	細胞膜代謝に関係するリン脂質の材料 となる代謝物
mInS	3.56	アストロサイトにおける濃度が高く、 グリア細胞増殖との相関が高い
lac	1.33	嫌気性解糖の結果生じる代謝物 エネルギー代謝障害の程度の指標

『Proton MRSの臨床有用性コンセンサスガイド2013年度版』より改変

## 脳クリアチン欠乏症候群の診断（3）

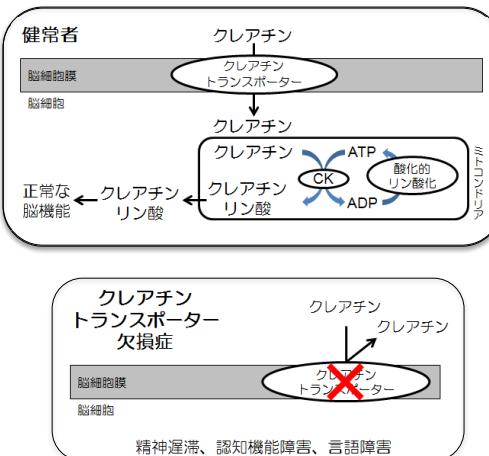
### SLC6A8欠損症の患者で検出された変異の位置



- 脳クリアチン欠乏症候群の診断確定には、遺伝子診断が必要です。
- 特に、症状のある女性患者に対するクリアチントランスポーター欠損症の診断には遺伝子検査が必須です。
  - 女性の場合、遺伝子変異を持っていても、症状の予測はできません。
  - 女性における遺伝子変異の有無や尿中クリアチン/クリアチニン比の値と症状との関連を検討するときには、十分な配慮が必要です。
- 遺伝子変異の変異によるトランスポーター機能への影響は様々です。

[Uemura T, et al. Biol Pharm Bull, 2017]

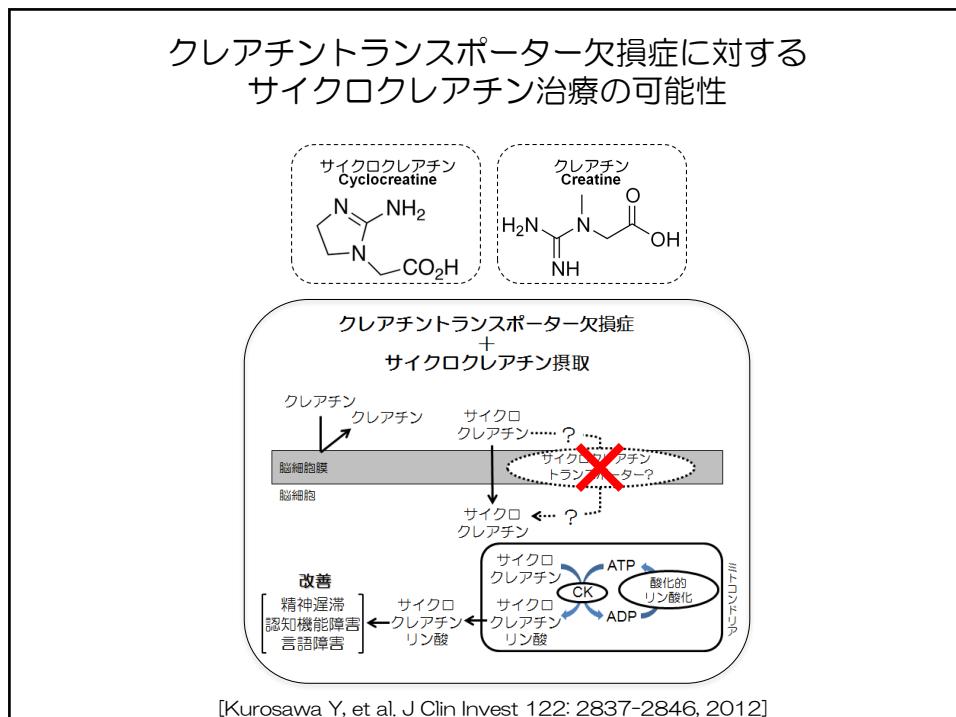
## クレアチントransポーター欠損症に対する治療戦略



[Kurosawa Y, et al. J Clin Invest 122: 2837-2846, 2012]

## クレアチントランスポーター欠損症に対する治療の候補

- 1) **クレアチン経口投与** ニューロンの細胞膜上に発現すべきクレアチントランスポーターの欠損により、一部を除き、効果が得られていません。
- 2) **クレアチン類似物質経口投与** ①クレアチントランスポーター以外の経路をすべてニューロン内部に取り込まれること、②ニューロンに取り込まれたのち、リン酸化されて直接的エネルギー源であるATPを合成する能力を有すること、③ ②の結果、認知機能を含む脳機能の改善につながる物質であること、そして、ヒトに対する安全性が確認されている物質が求められます。
- 3) **脳におけるクレアチン合成の促進** ヒトの脳には、2種類のクレアチン合成酵素が発現していることから、正常な脳はクレアチン合成能を有する可能性が指摘されています。しかし、患者脳では必要十分量のクレアチン合成は患者脳では難しいことが伺われます。
- 4) **遺伝子治療** これまでのところ報告されておりません。



## 【解説】

- ヒト患者の動物モデルである“クレアチントランスポーター遺伝子ノックアウトマウス”を対象に実施した、サイクロcreatine(cyclocreatine) 経口投与試験では、9週間の投与後、ニューロンにサイクロcreatineが取り込まれていたことが確認されました。
- 磁気共鳴分光法(<sup>31</sup>P-MRS)を用いた測定により、そのサイクロcreatineはリン酸化され、ATP合成能を有していた可能性が高いと考えられています。
- 同一マウスの空間認知能力、短期記憶力などに大幅な改善を認め、そのレベルは対照群のマウスと比べても遜色のないものでした。
- サイクロcreatineは悪性腫瘍の治療薬候補と考えられていた時期があり、ヒト摂取の安全性に関するデータが報告されています。
- 現時点においては、サイクロcreatine等のcreatine類似物質経口投与が、近い将来における治療の最有力候補と考えられています。

## 知的障害 (Intellectual disability: ID) とは 定義

- A. 全般的知能の欠陥：概ねIQ（知能指数）<70
- B. 年齢、性別および社会文化的背景が同等の仲間たちと比べて、日常の適応機能が障害されている
- C. 発症は発達期の間 (DSM-5)

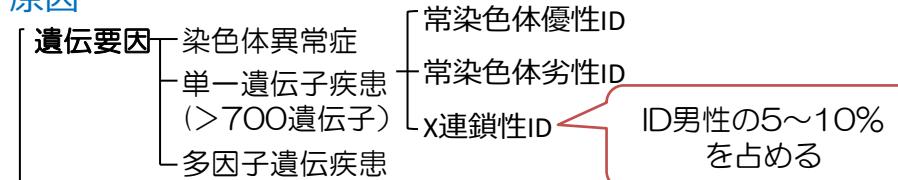
IQ	
軽度	51~70
中等度	36~50
重度	21~35
最重度	~20

### 頻度

一般人口における割合1~3%

男：女=1.3~1.4：1

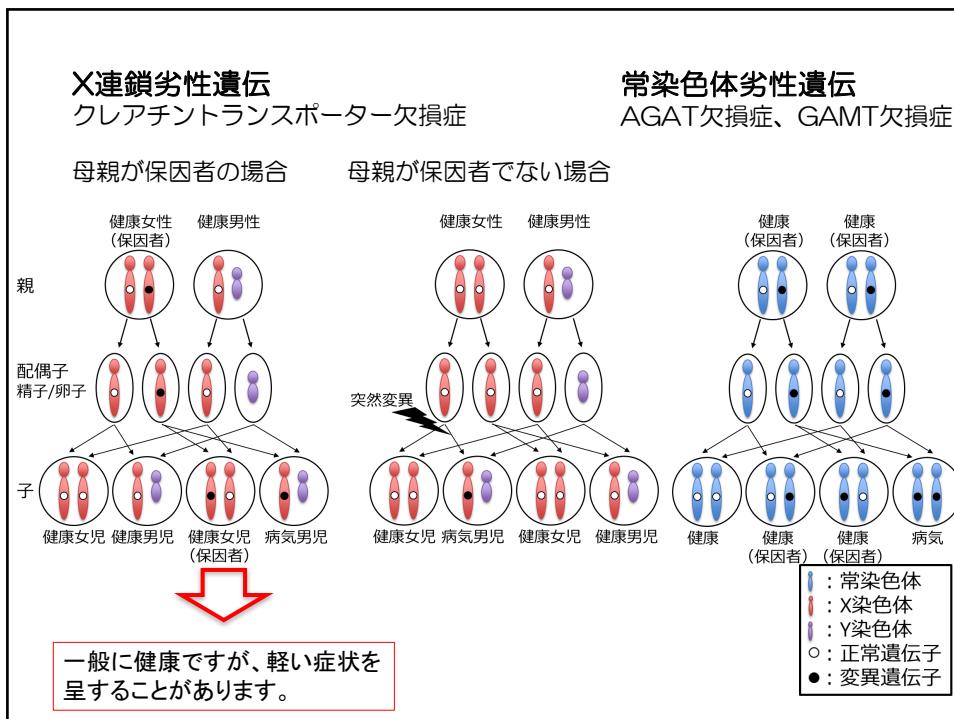
### 原因



環境・後天的要因（周産期異常、感染症、頭部外傷など）

### 【解説】

- IDの原因はさまざまですが、少なくとも半数以上の患者さんで原因不明といわれています。
- 重度IDはID患者の0.3~0.5%ですが、その多くが単一遺伝子疾患（メンデル遺伝病）であると報告されています。
- 軽度IDの原因は多因子遺伝疾患や環境要因が複雑に関与していると考えられています。
- 単一遺伝子疾患の中でも、X連鎖性IDはID男性の5~10%の原因であると報告されており重要です。



## 【解説】

**X連鎖劣性遺伝**

男性のX染色体は1本なので、その遺伝子に変異が起こると発症します。  
女性は2本持っているため、1本の遺伝子に変異が起きてても通常無症状(保因者)です。

しかし、X染色体不活化というメカニズムのため、女性でも病気になることがあります、通常、男性患者より軽症です。

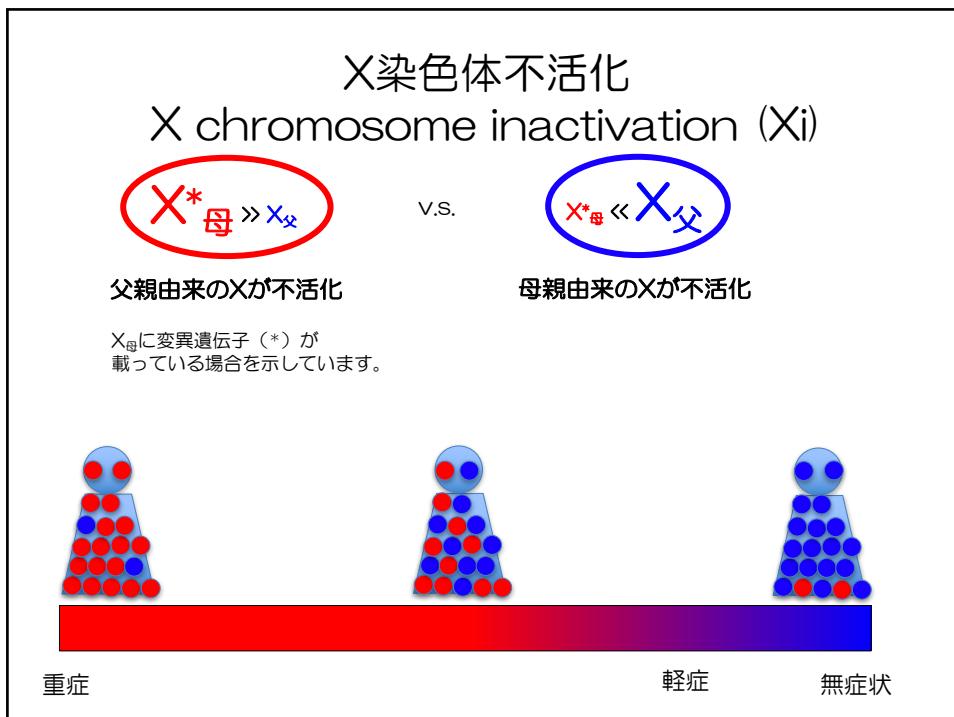
お子さん（男児）が発症の場合、母親が保因者の場合と、保因者でない場合があります。

母親が保因者の場合（図）、次のお子さんに関して、男児の半分（50%）は病気になり、女児の半分（50%）は保因者になります。

母親が保因者ではない（患者さんの突然変異）場合、次のお子さんが発症する確率は一般と同じと考えられています。ただし、性腺モザイクに注意する必要があります。

**常染色体劣性遺伝**

患者さんは、2本の遺伝子の両方に変異をもつことで発症します。  
健康な両親は、1つずつ遺伝子の変異をもっている（保因者）と考えます。  
次のお子さんが発症する確率は男女関係なく1/4（25%）です。



#### 【解説】X染色体の不活化

- 女性は2本のX染色体、男性は1本のX染色体をもっています。X染色体上にある遺伝子の変化では、通常、男性のみが発症します。しかし、女性でも、様々な症状で発症することが示されています。これは、2本のX染色体のどちらか一方のX染色体は働いていない状態（不活化）ためです。
- 変化をもつ遺伝子が不活化したX染色体上にあり、もう一方の正常の遺伝子が活性化したX染色体上にあれば、その細胞は正常と同じように機能します。しかし、逆の場合、変化をもつ遺伝子が活性化したX染色体上にあり、もう一方の正常の遺伝子が不活化したX染色体上にあれば、その細胞は正常に機能できなくなります。
- ですから、変化をもつ遺伝子が活性化したX染色体に載っている細胞を多くもっている女性では、発症する可能性がある、ということになります。
- クレアチントランスポーター欠損症では、遺伝子の変化自体がX染色体不活化に影響を与えないため、他のX連鎖性疾患にくらべ、女性が発症しやすいと考えられています。また、このことは、無症状の女性でも、遺伝子変異をもっている可能性があることを意味しています。海外の報告では、一般女性の0.024%が遺伝子変異をもつ保因者である、と推定しています。[DesRoches CL, Gene, 2015]

## お近くの遺伝医療に関する 相談の窓口（遺伝子診療部）の探し方

### 登録機関遺伝子医療体制検索・提供システム

- 患者又は医療関係者が遺伝子医療を実施している施設を検索するためのシステムです。 -

#### ■エリア・都道府県を選択

\*該当県・エリアをクリックしてください。県内の遺伝子医療を行っている施設名を表示します。

- 北海道
- 東北
- 関東
- 中部
- 関西
- 中国
- 四国
- 九州



### 全国遺伝子医療部門連絡会議

<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>

## 脳クリアチン欠乏症の 患者さんやご家族のための社会的資源

- 療育手帳
  - 対象：認定基準を満たす知的障害をもつ人
  - 内容：障害の認定、税金の控除や交通費の割引など
- 身体障害者手帳
  - 対象：認定基準を満たす身体障害をもつ人
  - 内容：障害の認定、装具などの福祉機器の交付、医療費の助成、税金の控除や交通費の割引など
- 特別児童扶養手当（20歳未満）
- 障害児福祉手当（20歳未満）
- 特別障害者手当（20歳以上）
- 障害基礎年金（20歳以上）
  - 対象：認定基準を満たす障害をもつ人
  - 内容：手当、年金の支給
- 自立支援医療
  - 対象：てんかんと診断され通院治療を受けている人
  - 内容：外来医療費の軽減
- 高額療養費制度
  - 対象：医療費が一定額をこえた人
  - 内容：医療費の払い戻し
- 介護保険
  - 対象：認定基準を満たす身体障害をもつ人
  - 内容：障害の認定、装具などの福祉機器の交付、医療費の助成、税金の控除や交通費の割引など

▶障害の程度や収入などによって、利用できる内容や程度が異なることがあります。  
▶詳しくは、通院している病院の医療福祉相談室、お住まいの市町村の担当窓口、保健所などにご相談ください。

Creatine deficiency  
Urine test  
Rare disease  
Encounter care

**CURE Path**

このウェブサイトは  
患者さまのサイトです。  
医療従事者の方はこちら  
医療従事者のみなさまへ

トップページ 疾患情報 研究者情報 ご協力のお願い お知らせ

精神遅滞や言語発達遅滞を引き起こす  
**脳クレアチン欠乏症候群**  
をご存じですか？

本プロジェクトへ  
参加していただける方を  
只今募集しています。

■脳クレアチン欠乏症候群とは  
脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes; CCDSs)には、いくつかの種類があり、  
そのうち一番多くの人がわかっているといわれている「クレアチン輸送体欠損症」は、いまだ研究の途上にあり、治療法が確立されていません。ぜひ研究にご協力ください。→ くわしくは [こちら](#)へ

■新着情報  
2015.04.28 : CURE Path 登録受付開始  
2015.03.16 : CURE Path 公開

■ご意見をお寄せください。  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬資源部 難病資源研究室  
住所 : 〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8  
TEL/FAX : 072-641-9016 (受付時間: 9:00~16:00 【土・日・祝日除く】)  
E-mail : [raredis-r2@nibiohn.go.jp](mailto:raredis-r2@nibiohn.go.jp)

制作・運用 : 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬資源部 難病資源研究室  
監修 : 和田正二(大阪府立大学医学部附属病院准教授)、大庭義典(大阪府立大学医学部附属病院准教授)、厚生労働省難病研究会「難病の早期発見・早期診断・早期治療等政策研究事業  
脳クレアチン欠乏症候群の臨床研究(H26-難台等(第)一般-006)」代表者  
プライバシーポリシー

All copyrights Reserved 2015 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

<http://raredis.nibiohn.go.jp/cure/index.html>

Research Rare Disease R<sup>2</sup> Square  
**CURE Path**  
Creatine deficiency Urine test Rare disease Encounter care

トップページ 疾患情報 研究者情報 ご協力のお願い お知らせ

## 目的

■本プロジェクトの目的  
脳クレアチン欠乏症候群についてはまだよく知られていないことが多く、とても情報が不足しています。今のところクレアチン輸送体欠損症については、有効な治療法が確立していないため、治療法を見つけるために多くの患者さまのご協力が必要です。将来の医療のために、この研究の趣旨をご理解いただき、ご協力をお願いいたします。  
登録に関する詳しい手続については「[登録の流れ](#)」をご覧いただき、手続きを進めてください。

All copyrights Reserved 2015 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

## ハンドブック作成に関わった先生

- 神奈川県立こども医療センター 放射線科
  - 相田典子
- 神奈川県立こども医療センター 神経内科
  - 後藤知英
  - 露崎 悠
  - 新保裕子
- 神奈川県立精神医療センター
  - 加藤秀一
- 自治医科大学 小児科
  - 小坂 仁
- 信州大学医学部遺伝医学予防医学教室
  - 高野亨子
- 熊本大学大学院生命科学研究部
  - 大槻純男
  - 伊藤慎悟
- 東北大学大学院薬学研究科
  - 立川正憲
- 東京医科大学
  - 黒澤裕子
- 岡山大学大学院発達神経病態学
  - 秋山倫之
- 京都大学大学院医学研究科形態形機構学
  - 粟屋智就
- 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野
  - 和田敬仁

敬称略

このハンドブックは、  
 平成28年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
 「脳クレアチン欠乏症候群を中心とした治療可能な  
 知的障害症候群の臨床研究」(主任研究者:和田敬仁)  
 の支援により作成しました。

連絡先: 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野  
 和田敬仁 (E-mail: wadataka@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

# ATR-X症候群 研究班 & 脳クリアチニン欠乏症候群 研究班



ホーム

ATR-X症候群

脳クリアチニン欠乏症候群

リンク

京都大学大学院  
医学研究科社会健康医学系

神奈川県立こども医療センター

大阪府立母子保健総合医療センター

## 研究概要

知的障害(intellectual disability:ID)は、人口の1~3%と頻度が高い、小児科臨床の場で遭遇する頻度が最も高い病態の一つです。

本研究班は、知的障害を主症状とするATR-X症候群、および、脳クリアチニン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDs)を対象として、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成し、患者さんやご家族、患者さんに関わる皆さんへの情報提供することを目的としています。

また、将来的治療法の開発や臨床研究・治験に備えて、患者さんの登録を行っています。

このウェブサイトは、「脳クリアチニ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研究 (H28-難治等(難)-一般-011)」により支援を受けています。

## トピックス

・一覧を見る

2010年02月20日

[第1回 X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群\(ATR-X症候群\)患者さんに関わる皆さんのための勉強会を開催しました](#)

| ホーム

| ATR-X症候群

| 脳クリアチニン欠乏症候群

| リンク

| サイトマップ

ら投与すればいい。安全であればできるだけ早いうちから投与するのが期待できるというところが一般的な考え方かなと思います。今回のネズミの研究で、離乳が始まって3～4歳相当でも投与しても改善したということは、生まれてすぐに投与しなくとも、症状の改善が見られるという意味では期待できる情報と考えます。おなかの中にいる間に投与しないと手遅れになる、ということではないということです。発達期に投与することで改善が認められるということを意味してなのかもしれない。ただ、ヒトとネズミさんでは違うので、まだ、簡単には結論できない段階ではあります。

Q. ATR-X症候群の消化器系にたいする効果は如何ですか？

A. このネズミは、残念ながらヒトと同じような消化器系の症状は示しませんでした。理由は定かではありませんが、ネズミとヒトだと設計図がやはりちょっと違うことが原因だと思います。現段階としてはネズミではそこが症状として出なかったということで、薬の評価はまだできていないというのが現状です。

脳でアミノレブリン酸をあげて遺伝子が適切に働くようになった、それで脳症状が改善したというふうに考えれば、おなかの症状と関連するおなかで働くべき遺伝子がうまく働いてない、だからアミノレブリン酸をあげたらうまい方向に働くことにより、おなかの症状が改善するということを私たちは期待しています。例えば毎日吐いてたのが回数や便秘の回数が減った、という改善を期待したいところです。



National Center for Child Health and Development

国立成育医療研究センター 外科  
渡辺稔彦

第5回 ATR-X症候群(X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群)  
患者さんに關わる皆さんのための勉強会(2016/9/19)

渡辺 皆さん、こんにちは。私は、国立成育医療研究センター外科の渡辺といいます。私が診させていただいている患者さんも大分いらっしゃってますけれども、私は ATR-X 症候群の専門家ではなく、こどもの一般的な手術を担当している医者です。お子さんの嘔吐や便秘、あるいは、さまざまな病気を外科治療で治すことがよくあります。その中で、嘔吐がひどい、便秘がひどいということで、ATR-X 症候群の患者さんを拝見するようになりました。

## ATR-X症候群と消化管運動

X-linked  $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome

- 症候群性X連鎖精神遅滞
- 特異的顔貌
- 軽度 $\alpha$ -サラセミア
- 骨格異常
- 外性器異常
- 消化管合併症

「ATR-X症候群の消化器合併症」に関する論文

Gastrointestinal phenotype of ATR-X syndrome.  
Martucciello G, Lombardi L, Savasta S, Gibbons RJ.  
Am J Med Genet A. 2006 Jun 1;140(11):1172-6.

Volvulus and bowel obstruction in ATR-X syndrome-clinical report and review of literature.  
Horesh N, Pery R, Amiel I, Shwaartz C, Speter C, Guranda L, Gutman M, Hoffman A.  
Am J Med Genet A. 2015 Nov;167A(11):2777-9.

Esophago-gastric motility and nutritional management in a child with ATR-X syndrome.  
Watanabe T, Arai K, Takahashi M, Ohno M, Sato K, Fuchimoto Y, Wada T, Ida S, Kawahara H, Kanamori Y.  
Pediatr Int. 2014 Aug;56(4):e48-51.

私が拝見しているのはまだ何例にしかすぎないのでですが、この少ない経験でも皆様の助けになればということでお話しさせていただくことにしました。

ATR-X 症候群は非常に症状が多彩ですが、その中でもやはり消化管合併症、消化機能等に異常があるという点が、他のいろいろな症候群とくらべて、ちょっと性格が違うのかなと思います。

ATR-X 症候群は比較的新しく見つかった疾患で、

非常に情報が少ないんですね。いろいろ論文があるんですけども、ATR-X 症候群で検索しても 100 ぐらいしか論文が出てきません。の中でも、特に消化管の合併症について記載してある論文というのはまだ三つしかありませんでした。

私が初めて経験させていただいた症例の特徴を報告したのがこの三つのものですが、今日の話はそのお話が中心になります。ですから、ATR-X 症候群の消化管運動のことは、ほとんどわかつてないということになります。

## 本日の話題

### 1. ATR-X症候群と消化器症状

### 2. 一般的な胃食道逆流症の外科治療

### 3. 消化管運動評価と外科治療(2症例)

### 4. 栄養管理と排泄ケア

## 1. ATR-X症候群と消化器症状

128例の消化器系合併症とその治療

症状	割合(%)	外科的治療	割合(%)
流涎	36	噴門形成術	10
<b>胃食道逆流症</b>	<b>72</b>	胃瘻造設術	9
難治性の便秘	30		
上部消化管出血	10		
腸回転異常症	3		
繰り返す腸閉塞	3		
食事の拒否	多數		

Gastrointestinal Phenotype of ATR-X Syndrome  
Martuccello et al Am J Gent Part A 140A 1172-76, 2006

- ATR-X症候群では、消化管合併症が非常に多い
- 適切な栄養アクセスを考慮した、消化管合併症に対応する外科治療が必要

本日お話ししようと思いますのは、その ATR-X 症候群と消化器の症状について、論文でどういうことが言われているのかということと、実際に一般的胃食道逆流症について手術というはどういうふうにやるのかということです。その次に、私が研究させていただいた症例の患者さんの消化管の動きですとか解剖学的なことはどういうふうになっていたかということと、あと、それらを踏まえてどういう栄養管理と排泄ケアがいいのかという提案をちょっとお話ししていただこうと思います。

先ほど申し上げましたように、論文がほとんどないんですが、その 1 番目の論文がいまだにバイブルとしてというか、すごい情報が詰まっている Gibbons 先生とイタリアのグループがヨーロッパの 128 例もの症例からどのような消化器症状があるのかというのをまとめた論文です。

私が経験させていただいている患者さんと同じように、すごくよだれが多かったり、あるいは胃食道逆流症があったり、便秘があったりというのが非常に頻度が高いようです。そのほか消化管の出血、腸回転異常症、腸閉塞など、外科的な対処が必要なことを思わせるような症状、あと、食事を拒否するというのがほとんどの症例で認めています。

そして、こういう症例に対してどのような治療をされているかということです。噴門形成術といって、胃食道逆流症というのは胃から入ったものがまた食道に戻ってしまいますが、そういう逆流を防止するような手術が 10% の患者さんに行われている。あとは、経口摂取が十分にできないので、経管栄養をサポートするための栄養アクセスとしての胃瘻造設術が 9% の方にされているとされました。

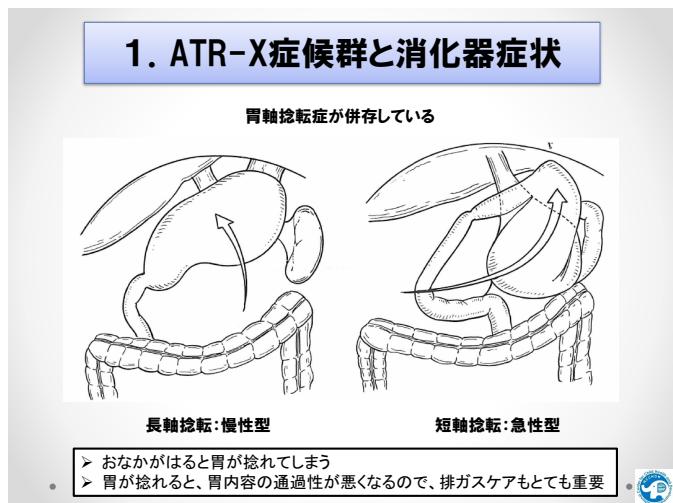
ただ、これを見て不思議だなと思うのは、72% の患者さんに胃食道逆流症があるのに、10% の患者さんにしか噴門形成がされていないということです。内科的なお薬でよくなってしまうのか、その辺の理由は書かれていませんけれども、何でだろうなという疑問が、この表を見て私は思いました。

あとはさまざまな原因で不幸にして亡くなってしまう患者さんのこととか書いてあるんですけども、多くはやはり嘔吐に伴って誤嚥を起こして肺炎で亡くなってしまうような症例、あるいは腸が捻れてしまうような状況があるようです。こういう症例の特徴は、日ごろからすごく元気だったのに、ある日突

然こういうイベントが起きて亡くなってしまうというような、突然起きるイベントが特徴なのかなと思います。

ですので ATR-X 症候群では消化管合併症が非常に多いという認識がまず必要なのと、適切な栄養アクセスを考えた消化管合併症に対応するような外科治療をしてさしあげたほうがいいのかなというふうに、文献を読んで考えられます。

あともう一つは、胃食道逆流症というふうに簡単に報告されていますが、胃の軸捻転症（胃が捻れている）というのが併存しているのがこの ATR-X 症候群の胃食道逆流症の特徴なのかなと思います。胃軸捻転症というのは、簡単には、胃が捻れてしまうということですけれども、どうしてもやはり空気をのみ込んでしまう呑気が目立つ患者さんが多いのでこういうことが起きてくるんだと思うんです。



簡単に言うと二つのタイプがあります。一つは、この胃の軸に対して胃の下側が上側にくるっと捻れてしまうような長軸捻転。これは、健常な新生児や乳児でもよく見られるものですけれども、慢性の経過をとりながら、通常は1歳2歳ぐらいでよくなるんですが、こういうタイプのものがある。

もう一つは短軸捻転といいまして、今度はこの消化管を軸としてぐるっとこう捻れてしまうもので、こちらは非常に危険なタイプの捻転です。要は胃へ行く血流の腸間膜も一緒に捻れてしまうので、これが虚血に陥ったり、あと胃の出口や入り口が捻れて

閉ざされてしまうので胃がぱんぱんに張ってしまって胃破裂を起こしたり、非常に急激な経過をたどるものですね。

ATR-X 症候群では、これらの混合型ですけれども、こちらの性格が非常に強いような、通りの悪いタイプの軸捻が起きてしまっているかなと思っています。おなかが張ると胃が捻れてしまう、胃が捻れると胃の内容の通過が悪くなるので、特に排ガスのケアなどもとても重要じゃないかなと思っています。

## 2. 一般的な胃食道逆流症の外科治療

内視鏡外科診療ガイドライン 2014年版

逆流防止手術の手術適応

臨床的に長期間の内科的治療に反応しない

食道炎やそれに伴う合併症(狭窄、嚥下障害)

反復性誤嚥性肺炎

無呼吸(乳児突然死症候群)

成長障害

Barett食道

客観的な胃食道逆流症の指標

食道造影

24時間pHモニタリング

食道内視鏡検査

食道粘膜生検

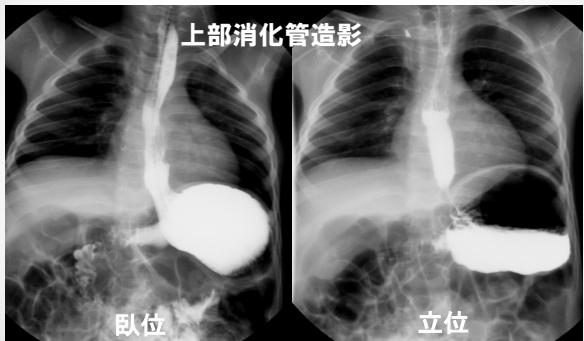


一般的に胃食道逆流症の外科治療はガイドラインにはこのように書いてあります。臨床的に長い間、お薬（例えば胃を動かすお薬、あるいは胃酸を抑えるお薬）を飲んでも症状が全く変わらない患者さん。あとは、長年にわたって胃食道逆流症があるので食道がただれて、それに伴う狭窄とか、あるいは飲み込めない、こういう合併症が出てくるような患者さん。あと、繰り返し誤嚥性肺炎を起こしてしまう患者さん。あと突然無呼吸になってしまふとか、あと成長障害、Barrett 食道などがあります。こういうものが起きたときには手術を考慮したほうがいいですよ、と語られています。

その調べ方には、四つあります。一つは、食道造影といいまして、バリウムを飲む検査ということになります。こどもではバリウムは飲まないんですけども、胃の形や動きを観るために、お口から造影剤を飲んでもらう、あるいはちょっと管を入れさせていただく検査です。

としても、「いや、食べられないよ」ということで拒否するのもまあうなずけるのかな、と私は理解しています。

### 3. 消化管運動評価と外科治療



臥位では、胃の位置は左横隔膜下に位置しており、胃軸捻転の所見であった。  
・ 胃食道逆流が著明で、立位で胃から十二指腸への流れは不良であった。

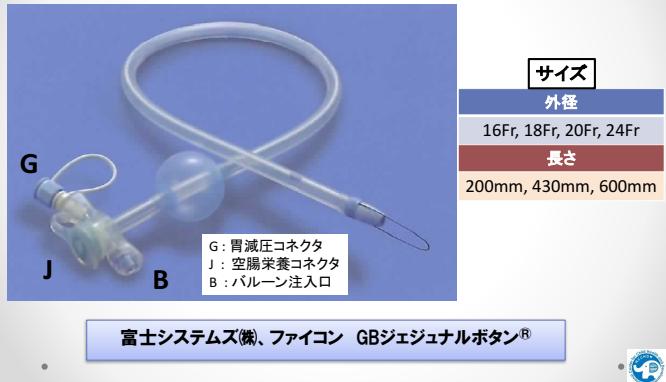
造影の検査を胃のほうも続けて見てみます。胃の形というのは通常こういう形で見えるわけすけれども、患者さんでは全部、左の横隔膜のほうに行ってしまっています。先ほどイラストで示しましたような胃軸捻転症があります。胃が捻れているので、胃からの排出が非常に悪い。なので、胃逆流症が起きやすい、そういう状況と想像します。胃食道逆流症があることと胃が捻れていること、胃が捻れているので逆流しやすいのか、この二つのことが同時にあるのか、これは解釈はすごく難しいですが、こういった胃の運動障害と胃の捻れがあるというのがATR-X症候群の患者さんの特徴かなと思います。

あとは論文に書いてある胃の形とも非常に似ていますし、私が経験した2人の患者さんの胃の形もよく似ているので、多くはこのような形になっているのかなと思います。胃というのは、さまざまに靭帯で固定されてそういう形になっているんですけれども、恐らく靭帯の発達が未熟で胃が好き放題いろんな方向に動いてしまうことと、空気をどんどん飲んでしまって、おなかにたまつたガスなんかで押し上げられて捻れていくのかなというふうに考えています。

こういう特徴的な運動障害がありますので、噴門形成をしてあげると逆に胃の中にはたまりますが、

ここが閉まることで上からの食事が入りにくくなってしまうのではないかと、そして、あと胃の中に入ったものが今度は吐けなくなることによっておなかがどんどん張ってしまい、それが突然死の原因なんかになってしまい、それが突然死の原因なんかになってしまったのではないかという危惧がありました。そこで、検査所見からは、外科治療として通常噴門形成をやるべき所だと思いますが、噴門形成により調子が悪くなるのではないかと考えて、このようなチューブを使ってあげればいいかなと考えました。

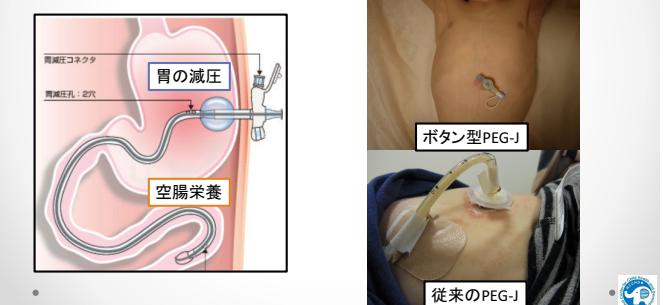
### ボタン型PEG-J



富士システムズ(株)、ファイコン GBジェジュナルボタン®

### ボタン型PEG-J

胃瘻栄養 vs 小腸栄養 ~ICU患者におけるRCT~  
・ 幽門後栄養は、胃瘻栄養に比べ、GER・肺炎の発生頻度が低い  
Heyland DK et al, Crit Care Med 2001; 29(8): 1495-501



これはボタンタイプになっています。胃のところと空腸のところにこれダブルルーメンになっていまして、一つは胃の減圧ができる。どんどんどんどんのみ込んでくる胃の空気を抜いてあげることができる。もう一方から、栄養を空腸のほうからやってあげることができるので、噴門形成をしないでも胃瘻をつくってあげてこのチューブを入れてあげればうまく

E-mail : wadataka@kuhp.kyoto-u.ac.jp  
〒606-8501 京都市左京区吉田道籠町 TEL : 075-753-4648  
京都大学医学部医学研究所医療科医療心理学・遺伝医療学分野  
【ATR-X症候群会員登録用紙】

TEL :

お名前(姓) :

生年月日 :

お名前 :

## ATR-X SYNDROME CARE CARD

本カード携帯者は ATR-X 症候群の患者さんです。

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4433>



平成28年度 厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業

### =ATR-X 症候群基本症状=

- 1) 筋緊張低下
- 2) 特徴的な顔貌（小頭症・眼間乖離・小鼻・テント状口唇など）
- 3) 外性器異常（尿道下裂・停留精巣など）
- 4) 精神運動発達遅滞（重度）
- 5) 消化器症状（胃食道逆流・流涎過多・嘔吐など）
- 6) 特徴的な睡眠障害

### = 診察上の注意事項 =

- ①この症候群に特異的な「禁忌薬」「禁忌的検査」および処置はありません。但し、アレルギー体質等により使用できない薬剤はこの範疇ではありません。保護者に確認してください。
- ②本症候群のほとんどの患者さんは言葉によるコミュニケーションが難しいので、診察には保護者の協力が必須です。

## ATR-X症候群を知つていただくために

研究責任者：和田敬仁

京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 Tel; 0750753-4648

E-mail; wadataka@kuhp.kyoto-u.ac.jp

「平成 28 年度厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業」

### ATR-X 症候群の特徴

1. 穏やかで社交的です。
2. ジェスチャーなどでコミュニケーションをとります。
3. 精神運動発達の遅れがあります。
4. 筋力が弱い体質です。抱っこや更衣のときに注意が必要です。
5. 周期的に嘔吐やイレウスを起こしやすい体質です。
6. 特徴的な睡眠障害があります。

\* すべての症状をお持ちではありません。

症状には個人差があります。

詳しいことはご家族にお尋ねください。

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4433>



## 平成 28 年度「脳クレアチン欠乏症候群」班会議及び研究会

平成 29 年 3 月 19 日(日) 午後 1 時 00 分～午後 4 時 30 分

場所：フクラシア東京ステーション 5 階

(東京都千代田区大手町 2 - 6 - 1 朝日生命大手ビル 5 階)

午後 1:00～

### 「脳クレアチン欠乏症候群」研究班の概要

和田敬仁 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野

### 当院フォロー中のクレアチントランスポーター欠損症 4 家系の経過について

露崎悠 神奈川県立こども医療センター神経内科

### 神奈川県立こども医療センターにおける脳クレアチン欠乏症の診断

後藤知英 神奈川県立こども医療センター神経内科

### 小児神経疾患における MRS の有用性

相田典子 神奈川県立こども医療センター 放射線科

午後 2:00～

### 血液脳関門の輸送とクレアチン供給

大槻純男 熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野

### 脳クレアチン欠乏症候群に関連する新規変異クレアチントランスポーターの輸送機能特性と発現・局在解析

上村立記 伊藤慎悟 熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野

### Cyclocreatine の治療薬としての可能性

黒澤裕子 東京医科大学 健康増進スポーツ医学分野

### 【休憩】

午後 3:00～

### 信大病院遺伝子医療研究センターにおける「ID(知的障害)外来」の取り組み

高野亨子 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学教室

### 治療可能な神経代謝疾患の診断体制構築の取り組み

秋山倫之 岡山大学大学院発達神経病態学

### 自閉症者における末梢血マイクロ RNA 解析 ~バイオマーカーとしての利用可能性~

栗屋智就 京都大学大学院医学研究科

午後 3:45～4:30

### 【特別講演】 「メタボロミクスによる早期大腸癌スクリーニングシステムの開発と実用化」

-小児神経疾患や小児科領域の疾患の診断・治療へのメタボロミクスの可能性-

吉田優先生 神戸大学大学院医学研究科病院病態解析学(疾患メタボロミクス)分野

## 資料 5

「脳クリ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研究」（主任研究者：和田敬仁）の支援により開催します。

連絡先：京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野 和田敬仁（E-mail: wadataka@kuhp.kyoto-u.ac.jp）

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

当センターで過去に MRS が有用で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、MRS の有用性を検討した。MRI 所見がほぼ正常あるいは軽微な異常、非特異的な異常の症例でも、MRS を追加することにより *in vivo* の代謝異常が判明し診断、治療方針に寄与する症例が認められた。治療モニターとしても有用な可能性が示唆される。

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

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。

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 <sup>1</sup>H-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。

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 力所(基底核、半卵円中心と小脳)の MRS が組み込まれている。主に 3 T 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 法を行い、TR5000、TE30、加算回数は 4-32 で、

(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。

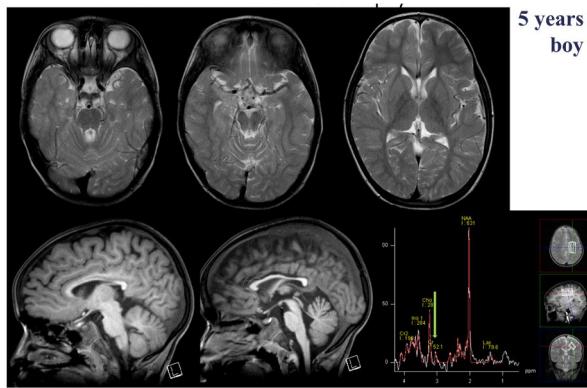
C. 研究結果

クレアチン(Cr)欠乏症

Cr 欠乏症は 4 家系あり、昨年度報告した 4 例に加えて、1 家系の同胞(弟)と母の画像及び MRS 所見が得られた。代表的 1 例の MRI 画像と MRS 波型を図 1 に示す。

全例で初回検査での MRS 波型が診断契機となった。患児 5 例では全例に、軽度から高度の脳梁の菲薄化を認めた。それに対し、保因者である母の MRI 画像は正常で脳梁にも異常を認めなかつた。患児 5 例では MRS 波型で Cr ピークの著しい低下が明らかに認められたが、保因者ではその所見はなく、定量評価で Cr 濃度の約 30% の低下が認められた。

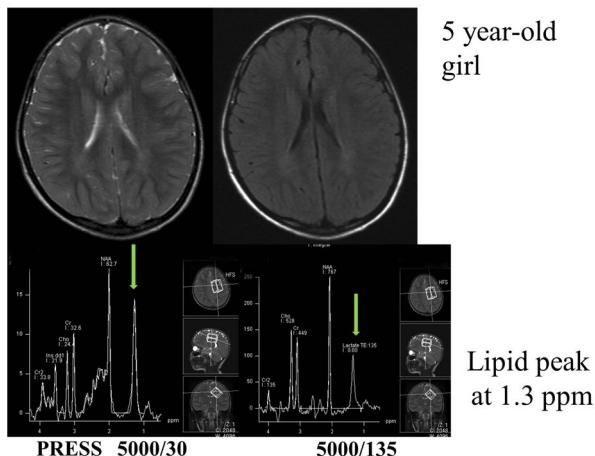
**図 1**



### シェーグレンラルソン症候群

シェーグレンラルソン症候群では MRI での白質信号異常が知られているが、その所見がほとんどなく皮膚所見も軽微な症例で、MRS における 1.3ppm の脂質のピークが診断のきっかけとなつた<sup>1</sup>。図 2 に示す。

**図 2**



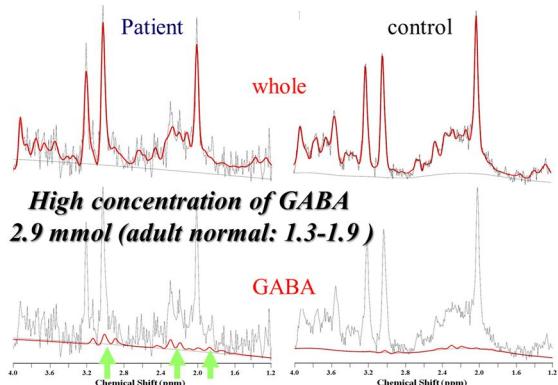
### GABA トランスアミナーゼ欠損症

知的障害を含む発達の遅れがあり、生後 8 ケ

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 3)、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<sup>2</sup>。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。

**図 3**

### GABA Signal quantification by LCModel



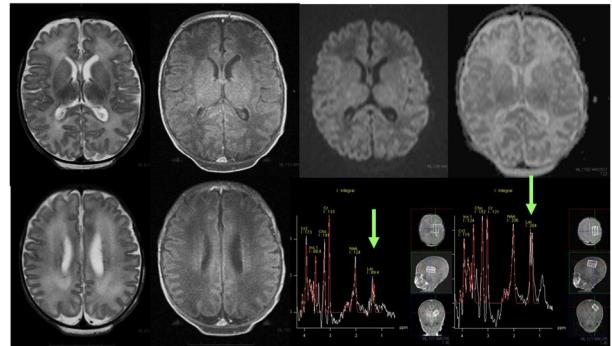
### 新生児発症メチルマロン酸血症

ケトアシドーシスと高アンモニア血症で急性脳症を発症した 2 例で、MRI での局所異常所見は明らかでないにもかかわらず、NAA 低下と著明な乳酸ピークの上昇が観察され(図 4)、*in vivo* の代謝障害が顕著であることがわかり、後にメチルマロン酸血症と診断された。

**図 4**

### A neonate boy (day 12)

Acute encephalopathy from ketoacidosis, hyperammonemia



(文献)

- 1) Tachibana Y, Aida N et al

A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol.* 2012;42(3):380-2.

2) 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

MRI 所見がほぼ正常あるいは軽微な異常、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、治療方針に寄与する症例が認められた。治療モニターとしても有用な可能性が示唆される。

来年度以降は、Cr 欠損症では当センターの4家系に加えて、他院での確定例の画像所見、MRS 所見、病型との対比を行い、早期診断に寄与できる方法をさらに検討し、診断体制の構築を目指すとともに、他の知的障害を伴う神経代謝疾患の早期診断の MRS の有用性についても引き続き研究を進めていきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1: 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.* 2016 Nov 16. pii: S0387-7604(16)30185-1. doi: 10.1016/j.braindev.2016.10.016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27865668. 査読あり

2: Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Umeda M, Murata K, Heberlein K, Brown MA, Shimizu E, Tsuji H, Obata T. In vivo estimation of gamma-aminobutyric acid levels in the neonatal brain. *NMR Biomed.* 2017 Jan;30(1). doi:10.1002/nbm.3666. PubMed PMID: 27859844. 査読あり

3: Niwa T, Nozawa K, Aida N. Visualization of the airway in infants with MRI using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). *J Magn Reson Imaging.* 2016 Aug 4. doi: 10.1002/jmri.25420. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27490158 査読あり.

4: Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Tachibana Y, Endo M, Nozawa K, Shimizu E, Tsuji H, Obata T. Normal lactate concentration range in the neonatal brain. *Magn Reson Imaging.* 2016 Nov;34(9):1269-1273. doi: 10.1016/j.mri.2016.07.006. PubMed PMID: 27466138. 査読あり

5: Tsujimoto S, Yanagimachi M, Tanoshima R, Urayama KY, Tanaka F, Aida N, Goto H, Ito S. Influence of ADORA2A gene polymorphism on leukoencephalopathy risk in MTX-treated pediatric patients affected by hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Nov;63(11):1983-9. doi: 10.1002/pbc.26090. PubMed PMID: 27399166. 査読あり

6: Aida N, Niwa T, Fujii Y, Nozawa K, Enokizono M, Murata K, Obata T. Quiet T1-Weighted Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition for Assessing Myelination in the Pediatric Brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Aug;37(8):1528-34. doi: 10.3174/ajnr.A4747. PubMed PMID: 27056422. 査読あり

7: Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, Yoshitomi S, Shimono M, Aoki Y, Kato M, Aida N, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Osaka H, Saitsu H, Matsumoto N. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet.* 2016 Jul;61(7):653-61. doi: 10.1038/jhg.2016.27. PubMed PMID: 27030146. 査読あり

8: Niwa T, de Vries LS, Manten GT, Lequin M, Cuppen I, Shibasaki J, Aida N. Interhemispheric Lipoma, Callosal Anomaly, and Malformations of

Cortical Development: A Case Series. *Neuropediatrics*. 2016 Apr;47(2):115-8. doi: 10.1055/s-0035-1570752. PubMed PMID: 26808679. 査読あり  
9: Tomotaki S, Shibasaki J, Yunoki Y, Kishigami M, Imagawa T, Aida N, Toyoshima K, Itani Y. Effectiveness of Corticosteroid Therapy for Acute Neurological Symptoms in Incontinentia Pigmenti. *Pediatr Neurol*. 2016 Mar;56:55-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.002. PubMed PMID: 26777982. 査読あり  
10: Takano K, Shiba N, Wakui K, Yamaguchi T, Aida N, Inaba Y, Fukushima Y, Kosho T. Elevation of neuron specific enolase and brain iron deposition on susceptibility-weighted imaging as diagnostic clues for beta-propeller protein-associated neurodegeneration in early childhood: Additional case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2016 Feb;170A(2):322-8. doi: 10.1002/ajmg.a.37432. Review. PubMed PMID: 26481852. 査読あり

## 2 . 学会発表

- 1) Noriko Aida, Jun Shibasaki, Moyoko Tomiyasu, Yuri Nishi, Naho Morisaki, Takeo Fujiwara, Katsuaki Toyoshima, Takayuki Obata Absolute metabolite concentration of Creatine in the deep gray matter measured using short echo  $^1\text{H}$ -MRS predict long-term prognosis of neonatal

hypoxic-ischemic encephalopathy as excellent as NAA concentration. 国際 MRI 学会 ISMRM2016 (Singapore 国際会議場, 2016/5/7-13)

- 2) Moyoko Tomiyasu, Noriko Aida, Jun Shibasaki, Katsutoshi Murata, Keith Heberlein, Mark A. Brown, Eiji Shimizu, Hiroshi Tsuji, Takayuki Obata Estimation of *in vivo*  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) levels in the neonatal brain. 国際 MRI 学会 ISMRM2016 (Singapore 国際会議場, 2016/5/7-13)
- 3) 相田典子、富安もよこ、花川純子、野澤久美子、平山麻利子、藤井裕太、室谷浩二 メチルマロン酸血症新生児期の MRI,MRS 所見 第 46 回日本神経放射線学会 (東京, 2017/2/17-19)

## 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。

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 欠損症の診断・治療効果評価方法の開発に関する研究

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

研究要旨

脳クレアチニン欠乏症候群の 1 つである GAMT 欠損症の診断・治療効果評価方法として、血清・髄液中グアニジノ酢酸の高感度測定系を開発し、自験例において有用性の評価を行った。

A . 研究目的

脳クレアチニン欠乏症候群の 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・治療効果評価方法を開発する。

B . 研究方法

高速液体クロマトグラフィ・蛍光検出によるグアニジノ酢酸の高感度測定系の作成を行う。これを用いて、自験例である GAMT 欠損症患者の臨床検体( 血清、髄液 ) を用い、GAMT 欠損症非罹患患者や文献でのデータと比較する。

( 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

作成したグアニジノ酢酸測定系は定量下限が約 10 nmol/L であり、血清・髄液検体での分析に耐えうることが分かった。GAMT 欠損症患者の血清および髄液中のグアニジノ酢酸は、治療前は著明高値を示した。クレアチニンとオルニチンの補充療法開始後、グアニジノ酢酸は速やかに低下し、正常上限をやや超えた辺りで落ち着いた状態を保つようになった。患者のてんかん発作は治療前には毎日みられていたが、補充療法開始後 3 日で一旦完全抑制され、以降

は体調不良時に稀にみとめられるのみになった。

D . 考察

GAMT 欠損症では尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比の上昇がみとめられるため、侵襲性の点を考慮すれば、尿中グアニジノ酢酸の測定が診断に最も簡便かつ有益な生化学検査である。しかし、クレアチニン補充療法開始後は、クレアチニン由来のクレアチニンが尿中に排泄されるため、尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比は過小評価されてしまう。血清中グアニジノ酢酸測定ではこの問題を回避できる。また、GAMT 欠損症が脳クレアチニン欠乏症候群の中で最も重篤なのはグアニジノ酢酸貯留の影響とされているため、血清中グアニジノ酢酸濃度の追跡は治療効果の評価に有用であると考えられる。

E . 結論

GAMT 欠損症の診断・治療効果評価方法として、グアニジノ酢酸の高感度測定系を開発し、自験例での治療経過を追跡した。グアニジノ酢酸はクレアチニンとオルニチンの補充療法を開始後速やかに低下し、正常上限よりやや高値で安定した。血清中グアニジノ酢酸測定は、クレアチニン補充によるクレアチニン上昇の影響を受けないため、GAMT 欠損症の診断のみならず、治療効果の評価にも有用であると考えられる。

F. 健康危険情報（分担研究のため該当せず）

G. 研究発表

- (ア) 論文発表：なし
- (イ) 学会発表：なし
- (ウ) 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）

- (ア) 特許取得：なし
- (イ) 実用新案登録：なし
- (ウ) その他：なし

平成 28 年度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 欠損症の診断・治療効果評価方法の開発に臨床研究

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：脳クリアチン欠損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 名に満たない。潜在的には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、近い将来の治療のための基盤整備を行うことを目的としている。本年度はその整備のための診断基準の作成のため、国内外の文献の精査と臨床家向けのハンドブックの作成を行った。

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。脳クリアチン欠損症候群 (CCDSs: cerebral creatine deficiency syndromes) は先天代謝性疾患のひとつであり、先天的なクリ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リアチンが欠損する 3 つの疾患の総称である。脳内クリアチンの欠損は知的障がい、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リアチン輸送体 (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 の特徴はその代謝経路から治療法のある知的障がいという点であるが、現在国内での診断例は 10 例に満たない。

本研究班では、クリ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 の存在を周知すること、および症例登録と近い将来の治療のための基盤整備を目的としている。平成 28 年度はそのはじめとして、臨床家向けのハンドブックの作成を行った。

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、臨床家にわかりやすい形で呈示

する。

C. 研究結果

国際共同研究のデータを含め、全部で 16 例の症例と関連する病態等の情報が得られた (Stockler-Ipsiroglu et al., *Mol Genet Metab* 2015;116:252-259, etc.)。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) □ が主体であり、生化学的には GAMT 欠損症と異なり、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、尿クリアチン/クリアチニン比正常の脳クリアチン欠損を示すとされている。クリアチン補充療法 (100mg/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ったが、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。今後、本研究班の中心疾患であるクリアチン輸送体欠損症のための検査、例えば MR スペクトロメトリー等がより実施されるようになるにつれて、現在未診断の本疾患もより診断される可能性が高くなると考えられる。

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ハンドブックを作成した。引き続き本疾患を含むの CCDSs の周知を図ると共に、本研究班における診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成と症例登録の基盤作成を行う。

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

(1) 自閉症者における末梢血マイクロ RNA  
解析～バイオマーカーとしての利用可能性～、  
栗屋智就、平成 28 年度脳クリアチン欠乏症候  
群を中心とした治療可能な知的障害症候群の  
臨床研究・研究班会議（2017 年 3 月 19 日、  
東京）

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

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病態解明に対する研究

分担研究者 小坂仁 自治医科大学小児科 教授

**研究要旨**

近年アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療が、様々な遺伝性疾患の治療として用いられている。現在有効な治療法のないクレアチントransporter欠損症も、この治療対象となることが考えられる。昨年度に引き続き小児期発症のトランスポーター疾患である、グルコーストランスポーター1型欠損症 (GLUT1DS) の治療研究を行った。9型AAV- SLC2A1ベクターを作製し、Glut1 (+/-)への脳室内投与を行い、脳内での SLC2A1 蛋白発現を確認し、髄液糖の上昇と症状軽減を確認した。

小児期遺伝性神経疾患は、それぞれの症例数は100例前後と希少で種類の多い疾患からなり、Glut1 欠損症の治療成功は同様の膜蛋白 (トランスポーター、受容体等) の治療法の確立により更に多くの患者の治療が可能になる。

研究協力者 中村幸恵 自治医科大学小児科

**A . 研究目的**

アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus : AAV) は遺伝性疾患治療において、現在最も有望視されている遺伝子治療のベクターであり、血清型1-9型よりなるが、2型、9型は特に中枢神経系への移行性が高く、また多くの小児は既に感染しているが、症状を示さない。また長期の安定性や、免疫原性の少なさから全身投与ではサイトカインストームを起こすことがあるが、髄腔内投与では見られないため、特に小児中枢遺伝性疾患の治療に適している。脊髄性筋萎縮症Ⅰ型の患者では既にPhase Iとして遺伝子治療が15例に試みられ、ほとんどの患者で座位を獲得し、補助呼吸や経管栄養が回避されており、自然歴との大きな違いは明らかである。また自治医科大学ではアミノ酸脱炭酸酵素欠損症; Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) 欠損症での、遺伝子治療臨床研究を行っており、5例で安全性と有効性を確かめた。クレアチントランスポーター欠損症に対してもAAVベクターを用いた遺伝子治療が有効と考えるが、既に国内での疫学調査が済んでいるグルコーストランスポーター1型欠損症(GLucose transporter 1 deficiency syndrome, GLU1DS)治療研究を本年度は、動物モデルで行い、この治療を成功させることで、今後クレアチントランスポーター欠損症に適応することを目指す。

**B . 研究計画・方法(概要)**

今年度は、AAV9-hSLC2A1を、GLUT1+/-マウス(6週齢)の両側側脳室にAAV9-hSLC2A1(合計1.85 x 1010 vg)を注入し、脳における遺伝子導入によるGLUT1の発現および治療効果を検討した。

**C . 研究結果**

マウス大脳から抽出したRNAを抽出後、RT-PCRにより脳室内投与におけるmRNAの発現を確認した。また外因性GLUT1をウエスタンプロットティングにて確認することができた。組織免疫染色では、GLUT1陽性細胞は、刺入経路の周辺組織に沿って側脳室周辺の大脳皮質および海馬に強発現していた。共焦点レーザー顕微鏡にて、発現細胞の細胞種を検索したところ、外因性のGLUT1陽性細胞は、神経細胞のマーカーである-III-Tubulin陽性であり、アストロサイトのマーカーであるGFAPや、血管内皮細胞のマーカーであるCD31は陰性であり、神経細胞特異的な発現を確認した。Rota-rod testでは、治療後4週である10週齢で、GLUT1+/-マウスの円筒滞在時間が、脳室内投与後改善傾向が認められた。また臨床応用で用いられる、タグ無AAV9-hSLC2A1を作製し、同様に脳室内投与後4週のRota-rod testを行ったところ、有意な改善を認めた。

**D . 結論**

GLUT1DS モデルマウスに対して、AAV ベクターを用いたマウスマodelの治療に成功した。クレアチントransporter欠損症も、同様に形質膜に存在するtransporterであり、根本治療は可能であると考える。

## E . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Sakamoto S, Monden Y, Fukai R, Miyake N, Saito H, Miyauchi A, et al. A case of severe movement disorder with GNAO1 mutation responsive to topiramate. *Brain Dev.* 2017;39(5):439-443.
2. Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, et al. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016;38(6):581-4.
3. Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, Yoshitomi S, Shimono M, Aoki Y, et al. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet.* 2016;61(7):653-61.
4. Nakashima M, Kouga T, Lourenco CM, Shiina M, Goto T, Tsurusaki Y, et al. De novo DNM1 mutations in two cases of epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2016;57(1):e18-23.
5. Miyauchi A, Monden Y, Osaka H, Takahashi Y, Yamagata T. A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange. *Brain Dev.* 2016;38(4):427-30.
6. Miyake N, Abdel-Salam G, Yamagata T, Eid MM, Osaka H, Okamoto N, et al. Clinical features of SMARCA2 duplication overlap with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170(10):2662-70.
7. Kondo T, Funayama M, Miyake M, Tsukita K, Era T, Osaka H, et al. Modeling Alexander disease with patient iPSCs reveals cellular and molecular pathology of astrocytes. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4(1):69.
8. Inaguma Y, Matsumoto A, Noda M, Tabata H,

Maeda A, Goto M, et al. Role of Class III phosphoinositide 3-kinase in the brain development: possible involvement in specific learning disorders. *J Neurochem.* 2016;139(2):245-55.

9. Akiyama T, Osaka H, Shimbo H, Kuhara T, Shibata T, Kobayashi K, et al. SSADH deficiency possibly associated with enzyme activity-reducing SNPs. *Brain Dev.* 2016;38(9):871-4.

### 2 . 学会発表

1. Sachie Nakamura, Hitoshi Osaka, Shinichi Muramatsu, Naomi Takino, Shiho Aoki, Eriko F. Jimbo, Kuniko Shimazaki, Tatsushi Onaka, Sumio Ohtsuki, Tetsuya Terasaki, Takanori Yamagata. : Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. 第58回日本小児神経学会学術集会イングリッシュセッション , 2016.6.2 , 東京 .
2. 小坂 仁, 中村幸恵, 神保恵理子, 村松慎一, 山形崇倫. : シンポジウム 14 : 小児神経疾患に対する遺伝子治療の幕開け—AADC 欠損症を中心 に—アデノ随伴ウイルスがひらく遺伝性神経疾患治療. 第 58 回日本小児神経学会学術集会 , 2016.6.3 , 東京 .

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

脳クレアチニン欠乏症候群の診断基準作成および疫学調査に対する研究

分担研究者 後藤知英

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 神経内科 部長

**研究要旨：**脳クレアチニン欠乏症候群の臨床像は非特異的であり、診断には脳 MRI 検査機器による脳 magnetic resonance spectroscopy (MRS) で異常所見（クレアチニンピークの減衰）を検出することが重要である。神奈川県立こども医療センター神経内科では 2014 年度及び 2015 年度の 2 年間に 1108 症例の新規紹介受診があり、このうち発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含むものは 650 症例であった。これらの症例に対して、ほぼ全例で脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査を実施した。その結果、脳クレアチニン欠乏症が強く疑われる 2 症例（いずれも男児）が検出され、その後の生化学・遺伝子学的検査でいずれもクレアチニン輸送体欠乏症と確定診断された。過去に報告された有病率と 2 年間の対象者数から推測される、当院で遭遇すると期待されるクレアチニン輸送体欠損症の症例数は最大で年間 0.49 ~ 5.69 人であり、この予測値の範囲内にあった。来年度も引き続き MRS 検査による患者スクリーニングを進めていく予定である。

**A. 研究目的**

脳クレアチニン欠乏症候群はクレアチニン産生にかかわる酵素（グアニジノ酢酸メチル基転移酵素、アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素）あるいは細胞内への輸送体（クレアチニン輸送体）の機能異常によって、脳内のクレアチニンの欠乏を生じる先天性代謝疾患である。臨床的には精神遅滞、言語発達遅滞、てんかんなどを引き起こすことが知られている。特にクレアチニン輸送体の異常によるもの (SLC6A8 遺伝子欠損症) は遺伝性精神遅滞のうち脆弱 X 症候群に次ぎ頻度が高い疾患とされ、精神遅滞を有する男性の 0.3 ~ 3.5%、アメリカでは 42,000 人、世界では 100 万人と推定されている。

脳クレアチニン欠乏症候群は発達遅滞やてんかんといった非特異的な臨床像を呈するため、診断には脳 MRI 検査機器による脳 magnetic resonance spectroscopy (MRS) で異常所見を検出することが重要である（クレアチニンピーク

の減衰）。我が国では MRI 検査機器は広く普及しており発達遅滞やてんかんの診断の上でルーチンの検査となっている。しかし、脳 MRS は検査手技あるいは検査時間の制約のため実施される症例は限られている。このことから、未診断となっている脳クレアチニン欠乏症候群症例が、我が国にも多数存在する可能性がある。

本研究においては、患者を集積し診断基準を作成するとともに、本邦における有病率を推定することが目的である。

**B. 研究方法**

2014 年度、2015 年度の 2 年間に神奈川県立こども医療センター神経内科に新規紹介受診した症例のうち、発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含み脳クレアチニン欠乏症の可能性がある症例に対して、原因検索のため脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査を実施した（2016 年度は集計中）。本研究は、当センターの倫理

委員会で承認されている。

### C. 研究結果

1) 2014 年度、2015 年度の 2 年間に当院に新規紹介受診した症例数はそれぞれ 602 症例、506 症例（合計 1108 症例）であった。

2) このうち、発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含む症例は、それぞれ 341 症例、309 症例（合計 650 症例）であった。

3) 上記の 650 症例のほぼ全例に対し原因検索のため脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査が実施され、2 症例（いずれも男児）で脳クレアチニン欠損症が疑われた。

4) この 2 症例に対し、血液・尿生化学検査および遺伝子検査が実施され、いずれもクレアチニン輸送体欠損症の診断が確定した。このことから、この 2 年間における当院での新規診断は年間 1 人であった。

5) 発達遅滞・自閉症・てんかんのいずれかを主訴に含んでいた 650 症例のうち約半数が男児であるとした場合、「研究目的」内で示した有病率から当院で遭遇すると期待されるクレアチニン輸送体欠損症の症例数は最大で年間 0.49 ~ 5.69 人である。対象者は精神遅滞を伴わないてんかんのみの症例を含むため、実際の期待値はさらに少ない可能性がある。650 症例のうちてんかんを主訴に含む症例（2014 年度 217 症例、2015 年度 189 症例、合計 406 症例）を除外した場合 244 症例が対象となり、半数が男児であるとした場合、期待値は年間 0.18 ~ 2.14 人となる（ただし、この場合はてんかんに発達遅滞や自閉症を伴う症例が含まれない）。

### D. 考察

2014 年度および 2015 年度に 2 症例の脳クレアチニン欠損症が診断された。このことから当院における脳クレアチニン欠損症の新規診断数は年間 1 人であり、当院での新規受診症例数から予想される新規診断数の範囲内にあることが示された。また、いずれの症例も MRS 検査にお

ける所見から本疾患が強く示唆されたことから、MRS 検査を行うことはクレアチニン輸送体欠損症を診断する上で重要かつ有用なものであることが示された。来年度も引き続き MRS 検査による患者スクリーニングを進めていく予定である。

### E. 結論

脳クレアチニン欠損症候群は発達遅滞、自閉症、てんかんの鑑別疾患として重要である。その診断には MRS が有用であるが、実施可能な医療施設はごくわずかであり、また疾患自体の認知度が低いことから、日本国内の大多数の症例は診断されていない状態と考える。来年度も引き続き未診断となっている症例の診断を進めていく。また、診断基準作成にむけて、既に診断されている症例の臨床情報を集積するとともに、臨床現場への周知を進めていく予定である。

### G. 研究発表（本研究に関連するものに限る）

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

1) 和田敬仁、小坂仁、相田典子、後藤知英、露崎悠、新保裕子、加藤秀一、高野亨子、大槻純男、伊藤慎悟、立川正憲、黒澤裕子（2017）脳クレアチニン欠損症の臨床研究. 第 58 回日本小児神経学会学術集会（6 月、東京）、脳と発達 48 卷 Suppl. Page S188(2016.05)

### H. 知的所有権の取得状況

なし

# 平成28年度厚生労働科学研究委託費（難治性疾患実用化研究事業） 分担研究報告書

## 脳クリアチニン欠乏症候群の診断法に関する研究

分担研究者：新保裕子 神奈川県立こども医療センター 臨床研究所

### 研究要旨

代謝疾患のひとつクリアチニン代謝異常症は、脳内のクリアチニン欠乏をきたし、精神遅滞、言語発達遅滞、てんかん、自閉症、錐体外路症状を特徴とする。その先天的な原因として、クリアチニン合成に関わるグアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼ(GAMT)欠損症、アルギニン・グリシンアミジノトランスフェラーゼ(AGAT)欠損症、およびクリアチントランスポーター(SLC6A8)欠損症の3疾患が知られている。クリアチントランスポーター(SLC6A8)欠損症は海外で100例以上報告されているが、日本では当センターで解析した6家系のみである。磁気共鳴スペクトル装置(MRS)で脳内クリアチニン値の低下を確認することにより診断されるが、原因遺伝子の推定には、尿や血清中のグアニジノ酢酸、クリアチニン／クリアチニン比を測定する必要がある。クリアチントランスポーター(SLC6A8)欠損症では、尿中のクリアチニン／クリアチニン比の上昇が認められることから、尿のスクリーニングが診断の手がかりとなる。クリアチニン代謝異常症の診断を目的とし、今年度導入したオートサンプラー付の高速液体クロマトグラフィー(HPLC)-UV装置を用いて、クリアチニン関連化合物の分析条件検討を行った。

### A. 研究目的

クリアチニン代謝異常症は、重度の精神遅滞を主要症状とし、てんかん、自閉症、重度の言語障害などの様々な臨床症状を有する疾患である。海外におけるクリアチニン代謝異常症の報告は多いが、日本での報告は当院で解析した数例にとどまる。その先天的な原因として、クリアチニン合成に関わるグアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼ(GAMT)、アルギニン・グリシンアミジノトランスフェラーゼ(AGAT)、およびクリアチントランスポーター(SLC6A8)の遺伝子の欠損が知られている[1-3]。臨床症状を有する患者の脳を磁気共鳴スペクトル装置(MRS)で調べて脳内クリアチニン値の低下を

確認することにより診断されるが、原因遺伝子を特定する手掛かりを得るには、尿や血清中のクリアチニン関連化合物（特にグアニジノ酢酸／クリアチニン比、クリアチニン／クリアチニン比）を測定する必要がある。

2011年に当研究室において、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)-UV検出器で陽イオンクロマトグラフィー用カラムを用いた生体試料中のクリアチニン化合物の測定方法及びその方法を用いるクリアチニン代謝異常症の患者のスクリーニング方法を開発した[4]。今までに本邦初症例を含むクリアチニン代謝異常症7家系（SLC6A8欠損症:6家系、GAMT欠損:1家系）の診断を行った[5-8]。生体試料分析において、SLC6A8欠損症は尿

中のクレアチノン/クレアチニン比が上昇、GAMT 欠損症は尿、血漿、髄液中のグアニジノ酢酸濃度上昇を特徴とする。

今年度は新しく導入したオートサンプラー付の HPLC 装置(Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000)を用いて、多検体の尿を解析するために、水系の移動相で 10 分以内にクレアチノン関連化合物を分析できる条件を検討した。

尿のスクリーニング、脳内 MRS、遺伝子検査から早期診断、治療応用を目指す。

## B. 研究方法

1. HPLC 分析装置(Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000)、カラム(Shodex YS-50)を用いて評価した。

移動相としてギ酸水溶液を用いた。

標準品の調製：

CR クレアチノン 0.01%，

GA グアニジノ酢酸 0.05%，

CN クレアチニン 0.01%

尿サンプルの調製：尿に等量のアセトニトリルで除タンパク後の上清を 10~100 倍水で希釈した。

## C. 研究結果

保持時間 10 分以内に CR, GA, CN が分離する移動相の条件を検討した結果、0.075%ギ酸水溶液で良好な結果が得られた(図 1)。

コントロール、SLC6A8 欠損症患者のサンプルのクロマトグラムを図 2 に示す。標準試料を用いて検量線を作成し、クレアチノン(CR)とクレアチニン(CN)の濃度を算出した。SLC6A8 欠損症患者のサンプルにおいて、CR/CN 比率が高値を示した(正常値: 2.0 以下)。

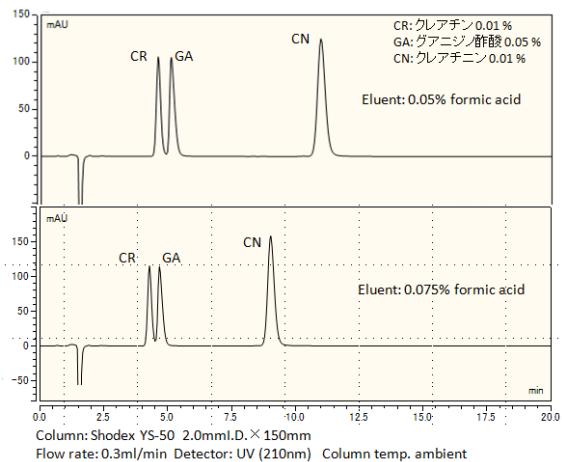


図 1. 移動相の検討 ギ酸 0.05%(上)、  
ギ酸 0.075%(下)条件下で標準品分析

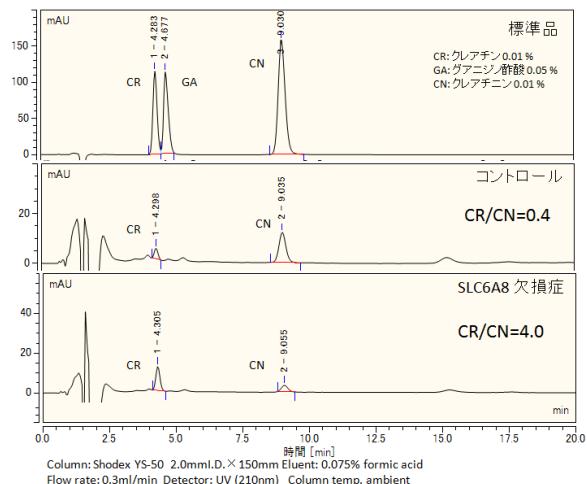


図 2. 標準品、コントロール、コントロール、SLC6A8 欠損症患者サンプルのクロマトグラム

## D. 考察

移動相中のギ酸の濃度を上げるだけで、分離能を変えず、分析時間を短くすることができた(図 1)。

## E. 結論

尿中のクレアチノン関連化合物の HPLC 測

定は、クレアチニン代謝疾患の診断に有用である。

#### References

- [1] S. Stockler et al. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man Am J Hum Genet 58 (1996) 914-922.
- [2] C.B. Item et al. Arginine:glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans Am J Hum Genet 69 (2001) 1127-1133.
- [3] G.S. Salomons et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome Am J Hum Genet 68 (2001) 1497-1500.
- [4] T. Wada et al. A simple screening method using ion chromatography for the diagnosis of cerebral creatine deficiency syndromes Amino Acids 43 (2012) 993-997.
- [5] H. Osaka et al. Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness Mol Genet Metab 106 (2012) 43-47.
- [6] H. Kato et al. Urine screening for patients with developmental disabilities detected a patient with creatine transporter deficiency due to a novel missense mutation in SLC6A8 Brain Dev (2013).
- [7] T. Akiyama et al. A Japanese adult case of guanidinoacetate methyltransferase deficiency JIMD Rep 12 (2013) 65-69.
- [8] F. Nozaki et al. A family with creatine transporter deficiency diagnosed with urinary creatine / creatinine ratio and the family history: the third Japanese familial case. No To Hattatsu 47 (2015) 49-52.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Akiyama T, Osaka H, Shimbo H, Kuhara T, Shibata T, Kobayashi K, Kurosawa K, Yoshinaga H. SSADH deficiency possibly associated with enzyme activity-reducing SNPs. Brain Dev. 2016 38(9):871-4.

##### 2. 学会発表

- 1) H.Shimbo, K.Kurosawa, N.Okamoto, T. Wada. Molecular genetic study of 80 patients with ATR-X syndrome in Japan. The 13th International Congress of Human Genetics in 2016. 4月3-7日 京都

- 2 ) H.Shimbo, T.Yokoi, S. Mizuno, H. Suzumura, N. Aida, J. Nagai, K. Ida, Y. Enomoto, C. Hatano, K. Kurosawa. Structural brain abnormalities associated with chromosome 2p16.1 deletions. The 13th International Congress of Human Genetics in 2016. 4月3-7日 京都

- 3) H. Shimbo, S. Ninomiya, K. Kurosawa,

T. Wada. Two brothers with ATR-X syndrome due to low frequency of maternal somatic mosaicism with a deletion of exons 2-5 in the *ATRX*. 58 回日本小児神経学会 平成 27 年 6 月 3-5 日 東京

A patient with the deletion of 7p21.1 in *Saethre-Chotzen syndrome*. 58 回日本小児神経学会 平成 27 年 6 月 3-5 日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

4) H. Shimbo, T. Ohoshi, K. Kurosawa.

平成 28 年度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

クレアチントランスポーター欠損症の診断・治療効果評価方法の開発に関する研究  
研究分担者 露崎 悠 神奈川県立こども医療センター神経内科/医長

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 症候群やダウント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 名に満たない。潜在的には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、近い将来の治験のための基盤整備を行うことを目的としている。本年度はその整備のための診断基準の作成のため、国内外の文献の精査と臨床家向けのハンドブックの作成、また自験例の検討を行った。

A. 研究目的

脳クレアチン欠乏症候群 (CCDSs: cerebral creatine deficiency syndromes) は先天代謝性疾患のひとつであり、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 つの疾患の総称である。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、特にクレアチン輸送体 (SLC6A8) 欠損症は遺伝性知的障がいの中で、比較的頻度が高いと考えられている。CCDSs の特徴はその代謝経路から治療法のある知的障がいという点であるが、現在国内での診断例は 10 例に満たない。

クレアチン輸送体 (SLC6A8) 欠損症の臨床症状は非特異的であり、その診断は難しい。MR spectroscopy が診断に有用であるが、MRI 検査実施時に通常ルーチンで実施されない検査であり、クレアチン輸送体欠損症を疑い、MR spectroscopy を実施する契機となりうる徵候を特定するため、当院の通院中のクレアチントランスポーター欠損症症例について診療録・MRI 画像を後方視的に検討した。

また、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 の存在を周知すること、および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 28 年度はそのはじめとして、臨床家向けのハンドブックの作成を行った。

B. 研究方法

PubMed, Google Scholar, 医中誌等を用いてクレアチン輸送体欠損症についてと、CCDSs の診断における MR spectroscopy の有用性について、検索し、得られた情報から、臨床家にわかりやすい形で呈示した。

また、当院の通院中のクレアチン輸送体欠損

症について 4 家系 6 例の患者・保因者について診療録・MRI 画像を後方視的に検討した。

C. 研究結果

クレアチン輸送体欠損症の特徴について、ハンドブックに提示した。CCDSs で低下する脳内のクレアチン量を MR spectroscopy により測定できる。症例波形と対照波形と比較し、ハンドブックに提示した。

当院クレアチン輸送体欠損症の検討では、1 例の保因者を除く、5 例中 3 例で低身長を認めた。隣接遺伝子も欠損していた患者男児 1 例は重度知的障害であり、他の患者男児 4 例は中度知的障害であった。この 4 例では表出性優位の言語発達障害を認めた。患者男児 5 例中 3 例で睡眠障害を認めた。脳 MRI の特徴として、患者男児 5 例中 4 例で薄い脳梁形態を認めた。血液検査の特徴として、患者男児 5 例で血清クレアチニン値は低値～正常下限であった。保因者女性では身体的特徴や脳 MRI での異常を認めなかった。

D. 考察

知的障害患者に対し、MR spectroscopy を実施すれば、容易に CCDSs を診断できる。クレアチン輸送体欠損症に関しては、脳 MRI で脳梁が薄い・血清クレアチニン低値・低身長などの特徴がが診断の手がかりとなるかもしれない。知的障害にこれらの所見を合併している症例に MR spectroscopy を実施することにより、クレアチン輸送体欠損症の未診断例を診断していく可能性がある。

E. 結論

クレアチン輸送体欠損症と CCDSs の診断における MR spectroscopy の有用性について情報を収集しハンドブックを作成した。

当院でのクレアチン輸送体欠損症症例の身体的特徴・脳 MRI について検討した。

今後症例を積み重ねて、さらなる検討を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

(1) 当院フォロー中のクレアチントランスポーター欠損症4家系の経過について、露崎悠  
、平成28年度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臨床研究・研究班会議(2017年3月19日、東京)

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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
和田敬仁	ATR-X症候群	小児科診療	79	16	2016
和田敬仁	ATR-X症候群	小児科診療	79	16	2016
Li Y, Syed J, Suzuki Y, Asamitsu S, Shioda N, Wada T, Sugiyama H.	Effect of ATRX and G-Quadruplex Formation by the VNTR Sequence on $\alpha$ -Globin Gene Expression.	Chembiochem.	17	928-35,	2016
Uemura T, Ito S, Ohta Y, Tachikawa M, Wada T, Tee rasaki T, Ohtsuki S.	Abnormal N-Glycosylation of a Novel Missense Mutant, G561R, Associated with Cerebral Creatine Deficiency Syndromes Alters Transporter Activity and Localization.	Biol Pharm Bull	40	49-55	2017