

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

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29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田敬仁

平成30(2018)年 5月

目 次

I . 総括研究報告

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 -----	1
---	---

和田敬仁

- (資料1) 脳クレアチン欠乏症候群、およびATR-X症候群診療の手引き
- (資料2) 「第6回ATR-X症候群の患者さんに関わる皆さんのための勉強会」プログラム
- (資料3) 「ATR-X症候群情報提供カードに関するアンケート調査」に関するポスター発表
- (資料4) ATR-X症候群治療に関する論文 (Nature medicine)
- (資料5) 小児慢性特定疾病資料

II . 分担研究報告

1 . 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 相田典子 -----	19
2 . GAMT欠損症の適切な診療手順の確立を目指した研究 ----- 秋山倫之	23
3 . AGAT欠損症の適切な診療手順の確立を目指した研究 ----- 粟屋智就	25
4 . 脳クレアチン欠乏症候群の病態解明に対する研究 ----- 小坂 仁	27
5 . 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 ----- 後藤知英	29
6 . 脳クレアチン欠乏症候群の遺伝学的解析に関する研究 ----- 高野亨子	31
7 . 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 露崎 悠 -----	33

III . 研究成果の刊行に関する一覧表

-----	3
-------	---

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、脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDs)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、将来の臨床研究や臨床試験のための基盤整備を進める。本年度は、CCDs および ATR-X 症候群に対して診療の手引きを作成した。また、ATR-X 症候群に対しては、「患者さんに関わる皆さんのための勉強会」を開催し、情報交換を行った。また、両疾患に対してレジストリー（患者登録）制度を開始した。両疾患は平成 30 年 4 月から小児慢性特定疾病に追加された。

【研究分担者】(五十音順、敬称略)

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
粟屋智就・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

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。CCDs の特徴は、治療法のある精神遅滞であるという点である。また、難病指定されていない。

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。

脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDs)は、先天性代謝性疾患の一つであり、脳内クレアチン欠乏をきたし、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

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 CCDs 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、将来の臨床研究や臨床試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 ¹H-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。今年度はその中でも神経伝達物質 - ヒドロキシ酢酸 (GABA) 代謝に注目し、MRS の有用性も検討した。

【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カ所 (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 を用いた定量解析が行い、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】脳 MRI および ¹H-MRS は、センターにおける脳クレアチン欠乏症候群 (Cr トランスポーター欠損症) 5 家系 6 症例の診断に有用であった。また、世界 2 例目である GABA トランスアミナーゼ欠損症の経時的な MRI 画像および MRS 定量データと臨床経過を検討して論文にまとめた。
2. 脳クレアチ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、栗屋、露崎、小坂)

a. GAMT 欠損症 (秋山)

【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。

【結果】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が、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ことが示された。脳内クレアチン量の評価には、頭部 MRS が有用であることが確認された。

b. AGAT 欠損症 (栗屋)

【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・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提示する。

【結果】AGAT 欠損症は 3 つの CCDs の中で最も頻度が少なく、世界的にも 16 例の報告のみであった。今年度も日本症例の報告は見つからなかった。クレアチン補充療法 (100mg/kg/day) の有効性が示されており、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。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。

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、神奈川県立こども医療センター通院中のクレアチン輸送体欠損症の 5 家系 7 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】欧米で最も頻度の高いクレアチン輸送体欠損症の国内診断例はまだ 10 家系に満たない。知的障害は非特異的な症状であるが、脳 MRI で脳梁が薄い、血清クレアチニン低値、低身長などの通常の診察や検査で得られる所見をもつ患者に対し、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ける可能性を示した。

3. 脳クレアチン欠乏症候群の疫学調査に関する研究（後藤）

【目的】本邦における脳クレアチン欠乏症の有病率を推定することを目的とする。

【結果】2014 年度から 2016 年度の 3 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

含み脳クレアチン欠乏症の可能性のある症例に対して、原因検索のため脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査を実施した。939 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、3 症例（いずれも男児）でクレアチン輸送体欠損症と診断された。当院で遭遇すると期待されるクレアチン輸送体欠損症の症例数は最大で年間 0.47 ~ 5.48 人と推定された。

4. 脳クレアチ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 症候群である脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs)の頻度および診断法の妥当性について検討した。

【結果】知的障害 (intellectual disability; ID) 患者専門外来である「ID 外来」を診断目的で受診した ID 患者 46 名 (男性 25 名、女性 21 名;平成 29 年度)に対して、系統的な遺伝学的検査をおこなった。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 18 名のうち 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 $0.93 < 2.0$ 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。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無効で、診断に遺伝子解析が有用であった。男性患者の診断にも尿生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

的に診断をすすめる必要があると考えられた。

5. 脳クレアチン欠乏症候群ハンドブック（改訂版）の修正・検討（相田、秋山、栗屋、小坂、後藤、新保、高野、露崎、和田）

【目的】脳クレアチ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】大きな修正、変更点はなかった。脳クレアチン欠乏症、および、ATR-X症候群の診療の手引きを作成した。（資料1）

6. 脳クレアチ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レ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】クレアチントランスポーター欠損症同様の小児期発症の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。GLUT1DSモデルマウスに対して、新たにGLUT1 promoter領域 AAVベクターを用いたマウスモデルの治療に成功した。クレアチントランスポーター欠損症も、同様のトランスポーターの遺伝子異常であり、遺伝子治療の適用により根本治療は可能であると考えられる。

7. 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の中央尿を開始した。ホームページ（<http://atr-x.jp/index.html>）、あるいはフェイスブックで公開した。現在までに、脳クレアチン欠乏症候群3名、ATR-X症候群の29名が登録されている。

8. 「ATR-X症候群の患者さんに関わる皆さんのための勉強会」の開催（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30年3月24日、国際障害者交流センタービッグ・アイ、大阪府堺市）

【結果】（資料2）ATR-X症候群の21家系の患者さん・ご家族、および、医療関係者（遺伝カウンセラーを含む）、教育関係者の総勢80名が参加されたが参加された。

9. 「ATR-X症候群の情報提供カードに関するアンケート調査」（和田）

【目的】平成28年度に作成したATR-X症候群の患者さん・ご家族のための情報提供カードの改善のため、その使用状況をアンケート調査した。この調査は、認定遺伝カウンセラー西川智子さん（神奈川県立こども医療センター）および山内泰子先生（川崎医療福祉大学）に協力により行われた。

【結果】（資料3）15家族を対象に調査を行った。情報提供カードが希少難病疾

患の患者さんやご家族の支援に有益であり、このような情報ツールが安心かつ容易に地域医療を受けるために有効であることが示された。この成果は、第 62 回日本人類遺伝学会でポスター発表された。

1 0 . 「ATR-X 症候群の患者さんのお母様に対するアンケート調査」(和田)

【目的】X連鎖疾患であるクレアチントランスポーター欠損症および ATR-X 症候群の患者の母親あるいは女性同胞は、発症しないが変異遺伝子をもつ保因者である可能性がある。保因者診断を受ける際に、影響を与える心理・文化・社会的要因の探索を目的とした。この研究は、京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野 修士課程 佐藤優により実施された。

【結果】対象となる ATR-X 症候群 37 家系の患者の母親のうち 25 名(回収率 67.6%)から回答が得られた。

1 1 . 「ATR-X 症候群の認知機能改善薬としての 5-アミノレブリン酸による治療法の開発」(和田)

【目的】ヒトゲノムの G4 構造をターゲットとした、5-アミノレブリン酸による ATR-X 症候群の認知機能改善を目的としている。この研究は、塩田倫史先生(岐阜薬科大学)を中心に組み込まれている。

【結果】ATR-X 症候群のモデルマウスを用いて、認知機能に関わる遺伝子の同定、5-アミノレブリン酸による認知機能改善の確認、そのメカニズム解明を行った。この研究は、第 62 回日本人類遺伝

学会で口演発表され、学会大会会長賞を受賞した。また、Nature Medicine にアクセプトされた(平成 29 年 2 月 12 日、資料 4)。

1 2 . 小児慢性特定疾病の対象疾患リストへの追加(和田)

脳クレアチン欠乏症候群、および、ATR-X 症候群が平成 30 年度 4 月 1 日以降の小児慢性特定疾病の対象疾患に付け加えられた。

(資料 5)

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. 脳クレアチン欠乏症候群の概観とクレアチントランスポーター欠損症・腎と透析 83 ; 67-73、2017

2. 秋山 倫之. 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

3. Shioda N, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, Tanabe H, Okamoto N, Era T, Sugiyama H, Wada T and Fukunaga K. Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome Nature Medicine (2018) doi:10.1038/s41591-018-0018-6

2. 学会発表

1. 西川智子、山内泰子、黒澤 健司、和田 敬仁. ATR-X 症候群の本人・家族および関わる方々への支援 医師および支援者への情

報提供カードの作成 第 62 回日本人類遺
伝学会 神戸国際会議場、2017/11/16-18

2. 塩田倫史、杉山弘、和田敬仁、福永浩
司．グアニン四重鎖を標的とした ATR-X 症
候群における治療法開発．第 62 回日本人類
遺伝学会 神戸国際会議場、2017/11/16-18

3. T. Wada, N. Shioda, H. Sugiyama, H.
Tanabe, K. Kurosawa, N. Okamoto, K.
Fukunaga. G-quadruplex binding
chemicals may ameliorate the cognitive
function of ATR-X syndrome. Annual
Meeting of American Society of Human
Genetics 2017, Oct 17-21, 2017, Orland,
USA

「第6回 ATR-X 症候群の患者さんに関わる

皆さんのための勉強会」のお知らせ

平成30年3月24日（土曜日）
午後12時30分から3時30分
ビッグ・アイ（国際障害者交流センター）
大阪府堺市南区茶山台1-8-1

【講演】

ATR-X 症候群の病態と健康管理

大阪母子医療センター

岡本伸彦先生

ATR-X 症候群の消化管の特徴

大阪母子医療センター

位田 忍先生

ATR-X 症候群の治療薬の開発

岐阜薬科大学

塩田倫史先生

発達障がいと視線計測

浜松医科大学

土屋賢治先生

視線計測装置 Gazefinder の開発

JVC ケンウッド

薦田亜紀先生

ATR-X 症候群ネットワークジャパン

京都大学

和田敬仁先生

(休憩)

講演後、情報交換会を開催します。

参加ご希望、お問い合わせは和田までご連絡下さい。

【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症候群の本人・家族および関わる方々への支援 —医師および支援者への情報提供カードの作成—

西川智子¹⁾、山内泰子²⁾、黒澤健司³⁾、和田敬仁⁴⁾

- 1) 神奈川県立こども医療センター 看護局
- 2) 川崎医療福祉大学大学院医療福祉学専攻 遺伝カウンセリングコース
- 3) 神奈川県立こども医療センター 遺伝科
- 4) 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 遺伝カウンセリングコース

【背景】

希少疾患を持つ患者・家族はさまざまな場面で疾患の説明を求められるが、その説明は容易ではない。ATR-X syndrome においても地域で医療・養育・教育を受ける際に疾患の説明を求められるが理解を得ることの困難さを聴く。通常の医療は専門医でなく地域医療機関を受診するが、病名を伝えても医師に理解されず「かかりつけ専門病院を受診するように」と言われることがある。

【目的】

ATR-X症候群を持つ患者・家族の支援として、①かかりつけ医以外の医療機関での受診をできるようにする、医師等に提示する医療情報カード、②療育・教育・医療ケア提供者の支援者や身近な人々への理解・説明のために、疾患の特徴を記載した簡易情報カードを作成する。これらカードの利便性について当事者家族にアンケートを行い、評価する。

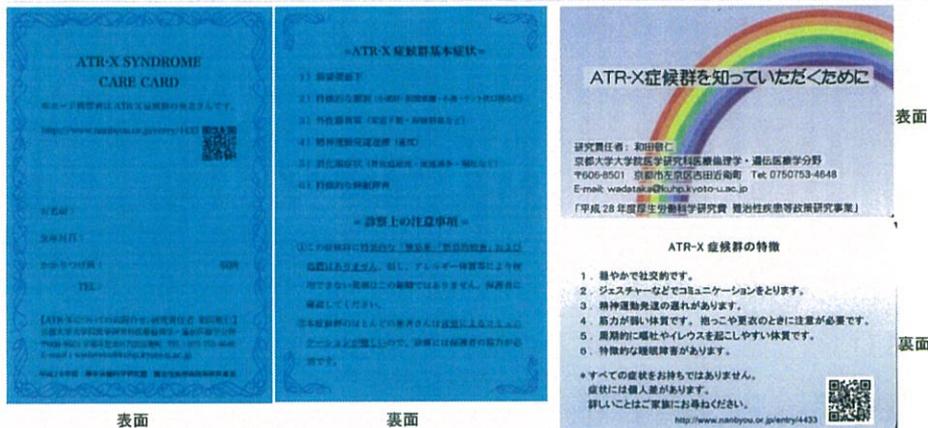


図1. 「ATR-X SYNDROME CARE CARD」

図2. 「ATR-X症候群を知っていただくために」

【医療および支援者への情報適用カードの特徴】

- 1. QRコードから難病情報センターにアクセスでき、詳細な医療情報の入手を可能にした
- 2. ATR-X症候群に関する専門医の問い合わせ先を明記し、医療者間の連携を可能にした

① 「ATR-X SYNDROME CARE CARD」 … 医師向け

- ・ 医療を受ける際、医師に提示する、疾患の概要・回避すべき薬剤等を含む医療情報を記載
- ・ 名刺サイズとはがきサイズの2種類

② 「ATR-X症候群を知っていただくために」

- ・ 養育、教育や医療ケア提供者などの患者支援者が理解するために、ATR-X症候群の特徴を記載
- ・ 名刺サイズ、プラスチック製

【対象と方法】

調査対象: ATR-X症候群を持つ患者の保護者 15名 調査方法: 自記式質問票、郵送法による配布・回収(主治医より)

結果1. 医療機関での受診拒否、疾患をわかっただけなのに苦労した経験がある 9名/15名中

- ・ 急患センターで何の処置・薬もなく返され、かかりつけ医に行くように言われた。
- ・ 病室の名前はつきりわからなかったため、近所の病院で予防接種を拒否された。
- ・ 近所の病院に入院した時、ATR-Xの特性を伝えても医師はなかなかイメージつかめず、理解してもらえない苦労した。
- ・ 専門形成手術をしきりに勧められた。指吸の呑気が多い事を懸念して慎重なのに医師はATR-Xの症状を理解してもらえなかった。
- ・ 救急から入院すると、主治医でない時があるので、一から説明しないといけないので大変。
- ・ 児が理由もなく笑うことが、他の子どもたちにはあまり見られないため、周囲に理解されず、嫌な思いがした。

結果2. ATR-X症候群について尋ねられた経験がある 5名/15名中 (複数回答可)

- <場所> : 医療機関 4名、保育園・幼稚園・学校 3名、福祉施設、両区・生活介護等 4名
- ・ ATR-X自体知らないということがあるので、一人ずつ特性を知らせなければならぬ。
- ・ カードを利用すればいちいち説明しなくて良くなるので便利だと思う

結果3. 役立つと思うか。情報カードを使いたいと思うか。

	15名中 (複数回答可)			
	他の人に紹介したい	使う意味不明	改良が必要	無回答
「ATR-X SYNDROME CARE CARD」 (大いに役立つ・役だつ 7名/15名中)	7名	0名	2名*	5名
「ATR-X症候群を知ってもらうために」	9名	1名	1名	4名

*個人の特性を記載するスペースがあるとよい

結果4. 情報カードの 利用状況、今後配布したい施設 と 専門家 15名中

	「ATR-X SYNDROME CARE CARD」: 利用				「ATR-X症候群を知ってもらうために」: 今後の配布			
	初めて病院	かかりつけ病院	大学・専門病院	教育機関	初めて病院	かかりつけ病院	医療センター	教育機関
医師	1名	2名	0名	0名	5名	4名	5名	1名
看護師	1名	0名	0名	0名	2名	3名	5名	2名
PT・OT・ST	1名	2名	0名	0名	0名	1名	3名	0名
ヘルパー	1名	1名	0名	0名	1名	1名	1名	1名
教師	1名	0名	0名	3名	1名	2名	2名	2名
保育士	1名	0名	0名	0名	0名	1名	2名	1名
その他	0名	0名	0名	0名	1名	1名	0名	1名
無回答	8名	11名	15名	12名	10名	10名	7名	10名

【考察】

- ・ 今回の調査より、作成した情報提供カードが希少難病疾患患者や家族の支援に有効であることが示唆された。
- ・ これらの情報ツールは、広く希少疾患をもつ患者・家族が、医師をはじめとする医療者の理解を得て、安心かつ容易に地域医療を受けることができるようになる有効なツールと言える。
- ・ ATR-X症候群に関わる方々の疾患への理解が患者・家族の支援につながる。ただし、希少疾患が専門である医師をはじめとする医療職等および多様な専門職による継続的なバックアップが基盤にあることが不可欠である。

【謝辞】

本研究は、平成28年度厚生労働省科学研究費 難治性疾患等政策研究事業による。

日本人類遺伝学会第62回大会

利益相反状態の開示

開示すべき利益相反状態はありません

Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome

Norifumi Shioda^{1*}, Yasushi Yabuki², Kouya Yamaguchi², Misaki Onozato², Yue Li³, Kenji Kurosawa⁴, Hideyuki Tanabe⁵, Nobuhiko Okamoto⁶, Takumi Era⁷, Hiroshi Sugiyama³, Takahito Wada^{8*} and Kohji Fukunaga^{2*}

Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability (ATR-X) syndrome is caused by mutations in *ATRX*, which encodes a chromatin-remodeling protein. Genome-wide analyses in mouse and human cells indicate that *ATRX* tends to bind to G-rich sequences with a high potential to form G-quadruplexes. Here, we report that *Atrx* mutation induces aberrant upregulation of *Xlr3b* expression in the mouse brain, an outcome associated with neuronal pathogenesis displayed by ATR-X model mice. We show that *ATRX* normally binds to G-quadruplexes in CpG islands of the imprinted *Xlr3b* gene, regulating its expression by recruiting DNA methyltransferases. *Xlr3b* binds to dendritic mRNAs, and its overexpression inhibits dendritic transport of the mRNA encoding CaMKII- α , promoting synaptic dysfunction. Notably, treatment with 5-ALA, which is converted into G-quadruplex-binding metabolites, reduces RNA polymerase II recruitment and represses *Xlr3b* transcription in ATR-X model mice. 5-ALA treatment also rescues decreased synaptic plasticity and cognitive deficits seen in ATR-X model mice. Our findings suggest a potential therapeutic strategy to target G-quadruplexes and decrease cognitive impairment associated with ATR-X syndrome.

Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability (ATR-X) syndrome (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) entry 301040) is caused by *ATRX* mutations^{1–3}. *ATRX* encodes the switch/sucrose nonfermentable (SWI/SNF)-like chromatin remodeling protein ATRX, which contains two signature motifs. One is a plant homeodomain designated the ATRX–DNMT3–DNMT3L domain, which binds to histone H3 tails, specifically at H3K4me0K9me2/3 (refs 4–6). The other includes seven helicase subdomains that confer ATPase activity^{7,8}.

Genome-wide analysis that combines chromatin immunoprecipitation with next-generation sequencing (ChIP-seq) in both primary human erythroid cells and mouse embryonic stem cells (ESCs) shows ATRX enrichment at G-rich variable number tandem repeats, some of which form non-B DNA structures, including G-quadruplexes⁹. ATRX functions as a part of a histone chaperone complex that deposits the histone variant H3.3 onto pericentromeric heterochromatin and telomeres collaborating with death domain-associated protein (DAXX) in HeLa cells¹⁰ and murine ESCs^{11,12}. ATRX/H3.3 co-localization also occurs on the DNA-methylated allele of many imprinted genes and is associated with differentially methylated regions in mouse ESCs¹³. Some imprinted genes show upregulated expression in the forebrain of *Atrx* conditional knockout (cKO) mice^{14,15}, suggesting that ATRX silences the active allele. Moreover, expression of the autism-related gene *Nlgn4* significantly decreases in the forebrain of *Atrx* cKO mice¹⁶. Imprinting loss in neurons leads to various mental retardation syndromes, including Prader–Willi and Angelman syndromes¹⁷. However, the relation-

ship between abnormal expression and cognitive dysfunction in ATR-X syndrome remains unclear.

Results

ATRX regulates *Xlr3b* expression in the mouse brain. *Atrx*^{ΔE2} mice, which are engineered to lack *Atrx* exon 2, show cognitive defects, among other phenotypes¹⁸, and express a mutant protein that corresponds to a variant with an Arg37Stop (R37X) mutation in exon 2 seen in human ATR-X syndrome^{19–21}. Moreover, *Atrx*^{ΔE2} mice show 80% reduction in ATRX protein levels^{18,19}, similar to outcomes seen in 27 individuals with ATR-X syndrome⁸. We used DNA microarrays to assess the transcriptional profiles at post-natal day 90 (P90) in the hippocampus of wild-type (WT) and *Atrx*^{ΔE2} mice. To identify differentially expressed genes, we used an algorithm combining the false discovery rate (FDR) and fold change in expression and identified 31 genes (8 upregulated and 23 downregulated) in WT versus *Atrx*^{ΔE2} samples. Among them was *Atrx* itself, which was downregulated in *Atrx*^{ΔE2} mice (see Supplementary Table 1 for a list of genes with an FDR < 0.05 and a log₂ fold change of > 0.5 or < -0.5). Among the genes that were markedly upregulated in *Atrx*^{ΔE2} mice was a member of the lymphocyte-regulated (*Xlr*) gene family, *Xlr3a*, and the imprinted gene *Xlr3b*^{22–24} (FDR < 0.05 and log₂ fold change > 0.5; Fig. 1a). *Xlr3a* and *Xlr3b* genes show 94% protein similarity, and DNA microarrays are limited in their ability to distinguish related factors. Thus, we carried out reverse transcription PCR (RT-PCR) analysis with a common forward (FW) primer and subtype-specific reverse (RV) primers (Supplementary Fig. 1a).

¹Department of Biofunctional Analysis Laboratory of Molecular Biology, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan. ²Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan. ³Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan. ⁴Division of Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan. ⁵Department of Evolutionary Studies of Biosystems, School of Advanced Sciences, SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies), Hayama, Japan. ⁶Department of Medical Genetics, Osaka Women's and Children's Hospital, Osaka, Japan. ⁷Department of Cell Modulation, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto, Japan. ⁸Department of Medical Ethics and Medical Genetics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. *e-mail: shioda@gifu-pu.ac.jp; wadataka@kuhp.kyoto-u.ac.jp; kfukunaga@m.tohoku.ac.jp

小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象となる疾病は平成30年4月1日から**756疾病**に拡大しています

新しく追加された疾病

- フィブロンクテン腎症
 - リポタンパク系球体症
 - 乳児特発性僧帽弁腱索断裂
 - ATR-X症候群
 - 痙攣重積型(二相性)急性脳症
 - 自己免疫介在性脳炎・脳症
 - スタージ・ウェーバー症候群
 - 脆弱X症候群
 - 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症
 - 先天性大脳白質形成不全症
 - その他筋ジストロフィー ※全ての筋ジストロフィーが対象になります。
 - 脳クリアチン欠乏症候群
 - カウデン症候群
 - 自己免疫性膵炎
 - 若年性ポリポーシス
 - ポイツ・ジェガース症候群
 - アントレー・ビクスラー症候群
 - コフィン・シリス症候群
 - シンプソン・ゴラビ・ベームル症候群
 - スミス・レムリ・オピッツ症候群
 - VATER症候群
 - ファイファー症候群
 - メビウス症候群
 - モワット・ウィルソン症候群
 - ヤング・シンプソン症候群
 - 肥厚性皮膚骨膜炎
 - 無汗性外胚葉形成不全
 - 胸郭不全症候群
 - 骨硬化性疾患
 - 進行性骨化性線維異形成症
 - 青色ゴムまり様母斑症候群
 - 巨大静脈奇形
 - 巨大動静脈奇形
 - グリップル・トレノネー・ウェーバー症候群
 - 原発性リンパ浮腫
- ※ 医療費助成の認定を受けると、医療費助成の他に、日常生活用具給付事業や小児慢性特定疾病児童等自立支援事業の対象となります。

申請の流れと必要書類

< 小児慢性特定疾病医療費申請の流れ >



医療費助成の申請に必要な書類(1~5)

1 診断書(医療意見書)	3 公的医療保険の被保険者証のコピー
2 申請書(小児慢性特定疾病医療費支給認定用)	4 市町村民税の課税状況の確認書類
	5 世帯全員の住民票の写し

※都道府県等の窓口から申請者(保護者など)に対して、1から5以外の書類の提出を求める場合があります。

詳しくは…

「小児慢性特定疾病情報センター」のホームページをご覧ください。

小児慢性

検索

<https://www.shouman.jp/>

- ・ お住まいの都道府県、指定都市、中核市ごとの申請窓口
- ・ 都道府県ごとの指定医や指定医療機関
- ・ 小児慢性特定疾病の疾病概要や診断の手引きなどが掲載されています。

診断の手引き

神経・筋疾患 > 大分類: ATR-X症候群

26

ATR-X症候群

えーていーあーるえっくすしょうこうぐん

ATR-X syndrome, X-linked a-thalassaemia/intellectual disability syndrome

番号: 8

疾病名: ATR-X症候群

告示

状態の程度

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自爆行為又は多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するものをいう。）、呼吸異常、体温調節異常、過頻寛低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が録く場合

診断基準

A 症状

【概要】(1) 精神運動発達遅延、(2) 特徴的顔貌、(3) 外生殖器異常、(4) 骨格異常、(5) 特徴的な行動・姿勢の異常、自分の口を手を入れ、嘔吐を誘発、斜め上を見上げ、手のひらを上に向け、顎を突き上げる、あるいは首をしめる仕草を好む、(6) 自閉症的な症状、視線を合わせにくい、常同運動、(7) 消化器系の異常：胃食道逆流、空気嚥下症、イレウス、便秘、(8) 検査所見：αサラセミア(末梢血液のBrilliant Cresyl Blue染色によるゴルフボール様染色される封入体を含む赤血球の存在)

a. 必発症状・所見 (>90%)

1. 男性

2. 重度精神運動発達遅滞

3. 特徴的顔貌

顔面中心部の低形成(鼻孔が上向き、厚い下口唇、鼻根部が平坦、三角口、すき間の空いた門歯)、小頭、耳介低位

b. 高頻度に認める症状・所見(50%以上)

新生児期

哺乳障害(経管栄養を必要とする)、筋緊張低下

外生殖器の異常

小精巣、停留精巣、小陰茎、女性外生殖器様

消化器系の異常

空気嚥下症、嘔吐、胃食道逆流、便秘、イレウス、流涎過多

骨格の異常

先細りの指、第5指短指症、指関節の屈曲拘縮

発育 低身長

姿勢・運動の異常

手を口に突っ込み嘔吐を誘発

突然の笑い発作、感情の高ぶり

自閉症様：視線を合わそうとしない

常同運動：指をこする(pill-rolling)

姿勢：斜め上を見上げる、顎を手のひらを返して突き上げる、あるいは首をしめるような仕草

自爆行為

c. しばしば認める症状・所見(50%以下)

中枢神経 てんかん

心臓 心奇形

腎臓 奇形、低形成など

眼科 白内障、斜視

その他 原因不明の脳症様症状

全く食事を受け付けなくなる発作を定期的に繰り返す

無呼吸、チアノーゼ発作

膝をまげた小刻み歩行、脊柱を前彎した独特の歩き方（歩行障害例）、

側弯症、睡眠障害

B 検査所見

1. 末梢血液検査：特徴的な所見はありません。αサラセミアとして、必ずしも異常所見を呈するわけではありません。

2. 血液生化学的検査：特徴的な所見はありません。

3. 尿所見：特徴的な所見はありません。

4. 頭MRI：特徴的な所見はありません。脳の構造異常(脳萎縮、脳梁欠損症)、白質の信号異常、髄鞘化遅延、白質脳症、進行性の脳萎縮が報告されています。(Wada T, et al. AJNR, 2009)

5. 染色体検査：正常男性核型 (46,XY) を示します。

C 遺伝学的検査等

1. ATRX遺伝子検査：ATRX遺伝子変異が確定された場合のみ確定診断されます

2. 末梢血液のBrilliant Cresyl Blue(BCB)染色：HbHを検出する検査です。αサラセミアを検出する最も感度のいい方法ですが、患者さんの2割では検出されません。検出されなくても、本症候群を否定できません。

D 鑑別診断

重症知的障害を示す疾患はすべて鑑別診断の対象になります。

1. 染色体異常症(微細構造異常を含む。)

2. 先天性代謝疾患 (アミノ酸、有機酸、乳糖・ビルビン酸、血清ガス、生化学検査などの検査を行い適切な異常所見を認めないことを確認。)

3. 重度運動精神遅滞や自閉症を呈する全ての疾患

脆弱X症候群

アンジェルマン症候群

コフィン・ローリー症候群

スミス・レムリ・オピッツ(Smith-Lemli-Opitz)症候群

FG症候群

ATR-16症候群

E-1 確実例

Aの必発所見・症状

1. 男性
2. 重度精神運動発達遅滞
3. 特徴的顔貌

を満たし、かつ、

CのATRX遺伝子変化が検出された場合。

E-2 疑い例

Aの必発所見・症状

1. 男性
2. 重度精神運動発達遅滞
3. 特徴的顔貌

を満たし、かつ、

CのBCB染色でHbHが検出された症例。

または、

Aの必発所見・症状

1. 男性
2. 重度精神運動発達遅滞
3. 特徴的顔貌

を満たし、

Dの鑑別診断が否定された場合。

または、症状は非典型的であるが、

CのATRX遺伝子変化が検出された場合。

参考文献

- Gibbons RJ, Wada T, Fisher CA. ATRX, X-linked α -Thalassemia Mental Retardation. In Erickson RP & Wynshaw-Boris AJ (ed.) *Epstein's Inborn Errors of Development*. 3rd ed. New York, Oxford University Press. 2016. p957-964.
- 和田敬仁, 中村美保子, 松下友子, 山田美智子, 山下純正, 岩本弘子, 升野光雄, 今泉清, 黒木良和. X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X)の3症例. 脳と発達1998;30:283-289
- Wada T, Kubota T, Fukushima Y, Saitoh S. Molecular genetic study of Japanese patients with X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). *Am J Med Genet* 2000; 94: 242-248.
- Gibbons RJ, Wada T, Christopher AF, Malik N, Mitson MJ, Steensma DP, Fryer A, Goudie DR, Krantz ID, Traeger-Synodinos J. Mutations in the Chromatin-Associated Protein ATRX. *Human Mutation* 2008; 29:786-802.
- 和田敬仁. ATR-X(α 連鎖 α サラセミア・精神遅滞)症候群の分子遺伝学 エピジェネティクスの破綻により発症するクロマチン病. 医学のあゆみ 2011;239 : 645-652.
- Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic features in X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 34; 2034-8, 2013
- 海老島隆子, 三崎貴子, 大和謙二, 奥野敬彦, 和田敬仁. 末廣 豊喉頭軟化症による無呼吸発作を繰り返したX連鎖 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X)症候群の1症例. 脳と発達45 : 44-48, 2013

版 : バージョン1.0
更新日 : 2018年1月31日
文責 : 日本小児神経学会

関連資料

疾患概要及び申請用の医療意見書 (PDF) 等は下記を参照ください。

申請用の医療意見書

PDF

疾患概要

1

診断の手引き

神経・筋疾患 > 大分類: 脳クレアチン欠乏症候群

29

脳クレアチン欠乏症候群

のうくれあちんけつぼうしょうこうぐん
Cerebral creatine deficiency syndrome

告示

番号: 64
疾病名: 脳クレアチン欠乏症候群

状態の程度

運動障害、知的障害、意図障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為又は多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するものをいう。）、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が録く場合

診断基準

A 症状

1. 知的障害
2. 自閉症スペクトラム
3. てんかん
4. 言語発達遅滞
5. 筋緊張低下

B 検査所見

1. 末梢血液検査：特徴的な所見はありません。
2. 血液生化学的検査：特徴的な所見はありません。（生化学的検査は下記を参照）
3. 尿所見：特徴的な所見はありません。（生化学的検査は下記を参照）
4. 頭MRI：脳の構造異常（脳萎縮形成など）が指摘されています。
5. 染色体検査：正常核型を示します。

C 遺伝学的検査等

1. 血液・生化学的検査所見：尿、血清、髄液中のクレアチン、クレアチニン、グアニジン/酢酸
- (ア) AGAT欠損症 診断に有効な所見なし。

- (イ) GAMT欠損症 尿中グアニジン/酢酸/クレアチニン比の上昇、血清および髄液中のグアニジン/酢酸の上昇
- (ウ) SLC6A8欠損症 (男性患者) 尿中クレアチン (mg/dl) /クレアチニン(mg/dl)比の上昇 (>2.0)、AGAT欠損症やGAMT欠損症では正常範囲。(注意：女性患者では正常範囲の可能性がある。)
2. 画像検査所見(3疾患に共通)：脳の1H-MRSスペクトロスコピー (MRS) におけるクレアチンピークの低下。
3. GATM遺伝子、GAMT遺伝子、SLC6A8遺伝子検査

D 鑑別診断

知的障害を呈するすべての疾患が対象となります。
脆野X症候群、染色体異常、微細欠失重複症候群など

E-1 確実例

Aのうち「1. 知的障害」を満たし、かつ
Cのうち「1. 血液・生化学的検査所見」あるいは「2. 画像診断」を満たし、かつ、3. 遺伝子変異が検出されたもの

E-2 疑い例

Aのうち「1. 知的障害」を満たし、かつ
Cのうち「1. 血液・生化学的検査所見」および「2. 画像診断」を満たすもの
あるいは、

Aのうちの一つを満たし、かつ

Cのうち「1. 血液・生化学的検査所見」を満たし、
Dの鑑別診断を除外したもの

参考文献

- Wada T, Shimbo H, Osaka H, A. A simple screening method using ion chromatography for the diagnosis of cerebral creatine deficiency syndromes. *Amino Acids* 2012; 43:993-997.
- Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Saitsu H, Salomons GS, Jakobs C, Aida N, Toshihiro S, Kuhara T, Matsumoto N. Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab* 2012;106:43-47.
- van de Kamp JM, et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet* 50:463-72, 2013
- Kato H, Miyake F, Shimbo H, Ohya M, Sugawara H, Aida N, Anzai R, Takagi M, Okuda M, Takano K, Wada T*, Iai M, Yamashita S, Osaka H. Urine screening for patients with developmental disabilities detected a patient with creatine transporter deficiency due to a novel missense mutation in SLC6A8. *Brain Dev.* 36:630-3, 2014
- 野崎 章仁, 齋田 知浩, 柴田 実, 藤井 達哉, 和田 敬仁, 小坂 仁. 尿中クレアチン/クレアチニン比と家族歴より診断に至ったクレアチントランスポーター欠損症の1家系. *脳と発達* 47: 49-52. 2015
- 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

版 : バージョン1.0
更新日 : 2018年11月31日
文責 : 日本小児神経学会

関連資料

疾患概要及び申請用の医薬意見書 (PDF) 等は下記を参照ください。

申請用の医療意見書 [PDF](#)

疾患概要 [1](#)

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

今年度の新規脳クレアチン欠乏症候群診断例は1例でMRSにて診断し遺伝子確定した。MRSが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、今年度は -アミノ酪酸（GABA）代謝に注目し検討した。1H-MRSを追加することにより *in vivo* のGABA代謝異常が判明し診断、治療方針に寄与し、治療モニターとしても有用性が示唆された。

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
神奈川県立こども医療センター放射線科 兼務

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¹H-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。今年度はその中でも神経伝達物質 -ヒドロキシ酢酸（GABA）代謝に注目し、MRSの有用性を検討した。

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カ所（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データを取得する。具体的撮像方法は、single voxel、PRESS法を用い、TR5000、TE30、加算回数は4-32で、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。

（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

脳クレアチン (Cr) 欠乏症

今年度は他院より Cr 欠乏症疑いがあると紹介された 1 例が当院 MRS での Cr ピークの異常な低下から新たに診断され、その後に遺伝子変異が確認され Cr トランスポーター欠損症と診断された。MRI 所見では軽度の脳梁菲薄化を認め、過去の症例と同様傾向であった。これにより当院で診断された脳クレアチン欠乏症候群 (Cr トランスポーター欠損症) は 5 家系 6 症例となった。

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 ヶ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 1)、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¹⁾。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。今年度は、本児の 8 才までの経過における MRI 画像および MRS 定量データと臨床経過を検討して論文にまとめた¹⁾。小児期に入り、神経症状は比較的安定し、深部灰白質における GABA 定量値は 1 才時の 6.35 mmol/l から 8 才時 3.96mmol/l (当院小児正常ボランティア値 1.43 ± 0.36) と低下、GABA/Cr 比も 1.23 から 0.50 (同 0.20 ± 0.03) と低下が観察された。

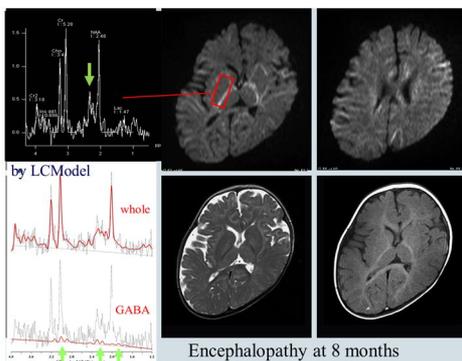


図 1

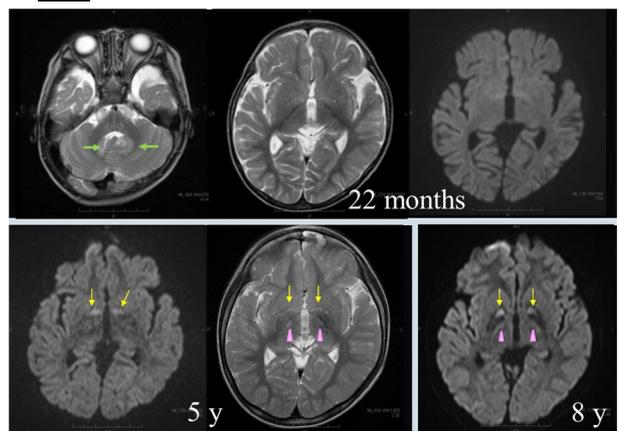
コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損

症 (SSADH)

GABA はトランスアミナーゼでコハク酸セミアルデヒド (SSA) に分解され脱水素酵素 (SSADH) でコハク酸に分解される。酵素の欠損によりこの経路が阻害される稀な疾患であるが、発達遅滞、知的障害、てんかんなどの多彩な症状を呈する。抗てんかん薬で GABA アナログの Vigabatrin の内服が有効とも言われるが、確証はない。

発達遅滞の男児で 22 ヶ月時に撮像した MRI で小脳白質と淡蒼球内に軽度の T2 延長を認め、後者は年齢とともにより強くなった (図 2)。1H-MRS は毎検査ごとに行われたが、GABA の異常高値は検出されなかった。しかし、髄液 GABA の高値が判明、遺伝子解析により確定診断された。

図 2



(文献)

- 1) 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

新規 Cr トランスポーター欠損症症例では、MRS で特徴的なピークの欠損が認められ、診断に大きく寄与し、有用性が再確認された。

MRI 所見が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、治療モニターとしても有用であることが、GABA 代謝異常症でも示唆された。しかし、MRS で異常を検出できない症例が認められた。同症例は臨床的にも軽症例であり、正常の代謝物濃度が低い GABA の異常において、スクリーニングに用いる通常の 1H-MRS での異常の検出の限界が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: Ichikawa K, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Tomiyasu M, Aida N, Goto T. Serial Magnetic Resonance Imaging and (1)H-Magnetic Resonance Spectroscopy in GABA Transaminase Deficiency: A Case Report. JIMD Rep. 2018 Feb 25. 査読あり

2: Enomoto Y, Tsurusaki Y, Harada N, Aida N, Kurosawa K. Novel AMER1 frameshift mutation in a girl with osteopathia striata with cranial sclerosis. Congenit Anom (Kyoto). 2017 Oct 9. 査読あり

3: Shimbo H, Yokoi T, Aida N, Mizuno S, Suzumura H, Nagai J, Ida K, Enomoto Y, Hatano C, Kurosawa K. Haploinsufficiency of BCL11A associated with cerebellar abnormalities in 2p15p16.1 deletion syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2017 May 22;5(4):429-437. 査読あり

4: Tsurusaki Y, Ohashi I, Enomoto Y, Naruto T, Mitsui J, Aida N, Kurosawa K. A novel

UBE2A mutation causes X-linked intellectual disability type Nascimento. Hum Genome Var. 2017 Jun 8;4:17019. 査読あり

5: Enokizono M, Aida N, Niwa T, Osaka H, Naruto T, Kurosawa K, Ohba C, Suzuki T, Saitsu H, Goto T, Matsumoto N. Neuroimaging findings in Joubert syndrome with C5orf42 gene mutations: A milder form of molar tooth sign and vermian hypoplasia. J Neurol Sci. 2017 May 15;376:7-12. 査読あり

6: 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. 2017 Apr;39(4):298-305. 査読あり

7: 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. 2017 Apr;39(4):298-305. 査読あり

2. 学会発表

1) 富安もよこ、相田典子、柴崎淳、梅田雅宏、村田勝俊、Keith Heberlein、Mark A. Brown、清水栄司、辻比呂志、小畠隆行 Edited MRS 法を用いた *in vivo* 新生児脳の GABA 信号の定量化. 第 29 回臨床 MR 脳機能研究会 東京 2017.4.8.

2) 富安もよこ、相田典子、立花泰彦、柴崎淳、友滝清一、佐藤公彦、草切孝貴、村本安武、鈴木悠一、清水栄司、小畠隆行 早産児の脳内代謝物濃度と DKI 解析値との関連性. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会 宇都宮 2017.9.14.

3) 富安もよこ *In vivo* brain MRS for clinical use. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会 宇都宮 2017.9.14.

4) 相田典子 小児脳への MRS への応用 第 10 回 Neuroimaging Refresher Club 東京 2017.11.5

5) 藤井裕太、相田典子、野澤久美子、藤田和

俊、平山麻利子、山本亜矢子、市川和志、
後藤知英 特徴的 MRI・MRS 所見が診断
に有用であった Vigabatrin toxicity による
脳症の 1 例 第 47 回日本神経放射線学会
つくば市 2018.2.16

- 6) Noriko Aida, Moyoko Tomiyasu, Yuta
Fujii, Kazushi Ichikawa, Yu Tsuyusaki,
Megumi Tsuji, Tomohide Goto Brain
MRI and MRS finding in GABA
metabolism disorders. 11th Asia-Oseania
Congress of Radiology/ Symposium

Neuroradiologicum 2018 Taipei 2018.3.20

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。

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

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

昨年度に引き続きクレアチントランスポーター欠損症同様の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。GLUT1DS は、脳組織への糖輸送障害が原因の疾患であり、根本治療を目指し、アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus; AAV) ベクターを用いて、GLUT1DS モデルマウス (GLUT1^{+/-}マウス) に対する遺伝子治療開発を試みた。AAV-GLUT1 脳室内投与後、外因性 GLUT1 蛋白は、大脳皮質、海馬、視床において、主として血管内皮細胞に発現し、有意な運動機能改善および髄液糖上昇を認めた。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クレアチントランスポーター欠損症への路を拓くものと考えられる。

研究協力者

中村幸恵 自治医科大学小児科

A．研究目的

小児期発症の遺伝性神経難病は根本的治療がなく、それぞれの罹患患者数は 100 名未満であるが、数百種類にのぼり、合計での罹患患者数は数千人にのぼり、大きなアンメット・メディカル・ニーズとなっている。アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは、神経細胞に効率よく遺伝子導入し長期発現させることが可能である。これら遺伝性神経疾患は遺伝子機能喪失変異による発症が多く、AAV ベクターが共通の治療戦略として最適であると考えた。そのさきがけとして本邦での罹患者が比較的多く、レジストリが整備され、治験・企業化が可能であるグルコーストランスポーター 1 (Glucose transporter ; 1Glut1) 欠損症の治療に取り組んだ。使用する改変型 AAV ベクターは血液脳関門・髄液脳関門を通過し、広範な中枢神経領域に治療用遺伝子を送達するために開発してきた。このベクターを使用して、筋萎縮性側索硬化症や Tay-Sachs 病などの遺伝子治療法の開発が先行している。Glut1 欠損症では、機能解析系の作成にも成功し、最適なプロモーターを選定し、特許出願するとともにモデルマウスの治

療により、生化学的異常（髄液糖低値）、症状の消失（運動失調の消失）に成功しており、GLUT1DS 治療研究を本年度も引き続き、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した。

B．研究計画・方法（概要）

今年度は、ヒト GLUT1 promoter 領域 (305 塩基対) を用いた、*SLC2A1* cDNA 組込 AAV ベクター (AAV-GLUT1) を作成し、6 週齢 GLUT1^{+/-}マウスに合計 6.5×10^{10} vg/匹を脳室内投与した。投与後、脳組織における *GLUT1* mRNA および蛋白発現、運動機能評価 (rota-rod test)、髄液糖測定を行った。同時に、6 週齢マウスに AAV-GLUT1 (合計 7.8×10^{11} vg/匹) を心腔内投与し、脳室内投与および心腔内投与における主要臓器分布を確認した。

C．研究結果

AAV-GLUT1 脳室内投与後、外因性 GLUT1 蛋白は、大脳皮質、海馬、視床において、主として血管内皮細胞に発現し、有意な運動機能改善および

髄液糖上昇を認めた。脳室内投与群は、脳以外の主要臓器における外因性 GLUT1 発現を認めず、心腔内投与群では、肝および筋組織に外因性 GLUT1 発現を認めた。

Tatsushi Onaka, Sumio Ohtsuki, Tetsuya Terasaki, Takanori Yamagata. The ASGCT 20th Annual Meeting, May10 2017, Washington DC

D. 結論

GLUT1DS モデルマウスに対して、新たに GLUT1 promoter 領域 AAV ベクターを用いたマウスモデルの治療に成功した。クレアチントランスポーター欠損症も、同様のトランスポーターの遺伝子異常であり、遺伝子治療の適用により根本治療は可能であると考ええる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura S, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Jimbo EF, Shimazaki K, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. The journal of gene medicine. 2018:e3013.
2. Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Aoki S, et al. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. Mol Genet Metab Rep. 2017;10:67-74.

2. 学会発表

Gene therapy for Glut1-deficient mouse using AAV vector with the human intrinsic GLUT1 promoter.

Sachie Nakamura, Hitoshi Osaka*, Shin-ichi Muramatsu, Naomi Takino, Mika Ito, Shiho Aoki, Eriko F. Jimbo, Kuniko Shimazaki, Tatsushi Onaka, Sumio Ohtsuki, Terasaki Tetsuya, Takanori Yamagata. 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 2017-07-20 岡山
Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.

Sachie Nakamura, Hitoshi Osaka, Shin-ichi Muramatsu, Naomi Takino, Mika Ito, Shiho Aoki, Eriko F. Jimbo, Kuniko Shimazaki,

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 年度から 2016 年度の 3 年間に 1594 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 939 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 3 症例（いずれも男児）が検出され、その後の生化学・遺伝子検査でいずれもクレアチ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 3 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ン輸送体欠損症の症例数は年間 0.47～5.48 人であり、この予測値の範囲内であった。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（クレアチン輸送体）の機能異常によって、脳内のクレアチ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延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 年度から 2016 年度の 3 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のある症例に対して、原因検索のため脳 MRS を含めた頭部 MRI 検査を実施した。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、2016 年度の 3 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、486 症例 (合計 1594 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、289 症例 (合計 939 症例) であった。

3) 上記の 939 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、3 症例 (いずれも男児) で脳クレアチン欠乏症が疑われた。

4) この 3 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、いずれもクレアチン輸送体欠損症の診断が確定した。

5) 新規に診断が確定した 1 症例は、家族がクレアチン輸送体欠損症についての記事を雑誌で読み、これをきっかけに診断に至っている。

6) 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 939 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ン輸送体欠損症の症例数は年間 0.47 ~ 5.48 人である。

D. 考察

2014 年度から 2016 年度の 3 年間に 3 症例の脳クレアチン欠乏症が診断された。このことから当院における脳クレアチン欠乏症の新規診断数は年間 1 人であり (実際には各年度にそれぞれ 1 人が診断されている) 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。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。一方、今年度に新規

診断された症例は、雑誌記事をきっかけにクレアチン輸送体欠損症ではないかと家族が疑い、血液・尿生化学検査から本疾患が疑われ、MRS 検査の結果を加え、遺伝子診断に至っている。疾患概念が周知されることの重要性が示唆された。

E. 結論

脳クレアチン欠乏症候群は発達遅滞、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、実施可能な医療機関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、疾患概念につき臨床現場および社会的な周知を進めていく予定である。

F. 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) 野田あず、古山晶子、阿部裕一、新保裕子、相田典子、後藤知英. 家族からの検査希望を契機に診断されたクレアチントランスポーター欠損症の 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会、千葉、2018 年 5 月 31 日 ~ 6 月 1 日 (演題採択済み、発表予定) .

G. 知的所有権の取得状況

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

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、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徴候を特定するため、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, 医中誌等を用いてクレアチン輸送体欠損症について、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提示した。

また、当院の通院中のクレアチン輸送体欠損症について 5 家系 7 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、6 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、1 例は軽度であった。5 例で表出性優位の言語発達障害を認めた。患者男児 6 例中 4 例で睡眠障害を認めた。脳 MRI の特徴として、患者男児 6 例中 5 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 6 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。全例で低身長に関する内分泌的検査は実施されていない。

D. 考察

知的障害患者に対し、MR spectroscopy を実施すれば、容易に CCDs 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ける可能性がある。

E. 結論

クレアチン輸送体欠損症と CCDs 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、患者・家族にもお渡した。

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、低身長の症例に内分泌的検査を検討していく。

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

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
Ichikawa K, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Tomiyasu M, Aida N, Goto T.	Serial Magnetic Resonance Imaging and (1)H-Magnetic Resonance Spectroscopy in GABA Transaminase Deficiency: A Case Report.	JIMD Rep.			2018 [Epub ahead of print]
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
和田 敬仁	脳クレアチン欠乏症候群の概観とクレアチントランスポーター欠損症.	腎と透析	83	67-73	2017
Shioda N, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, Tanabe H, Okamoto N, Era T, Sugiyama H, Wada T and Fukunaga K.	Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome	Nature Medicine			2018 (in press)