

ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症に関する臨床研究

研究分担者 和田 敬仁 京都大学大学院医学研究科・特定教授

研究要旨

ATR-X 症候群、および、脳クレアチン欠乏症（AGAT 欠損症と、GAMT 欠損症、および、クレアチンクレアチントランスポーター欠損症）は知的障害を主症状とする症候群である。ATR-X 症候群はモデルマウスを用いた研究により、5-アミノレブリン酸による知的障害に対する有効性が期待されている。また、脳クレアチン欠乏症候群のうち、AGAT 欠損症と GAMT 欠損症に対してはクレアチン投与が有効であり、治療法のある知的障害症候群として注目されている。もっとも頻度の高い知的障害症候群の一つであるクレアチンクレアチントランスポーター欠損症に対しては、有効な治療法がなく、開発が望まれる。本研究では、①ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症候群の患者レジストリー、②ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸の医師主導治験（探索的研究）および、その効果評価としてのバイオマーカーの付随研究に向けて取り組んでいる。

A. 研究目的

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

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

ATR-X症候群は、X連鎖性知的障害症の一つであり、エピジェネティクスの破綻により、複数の遺伝子発現異常を来し、重度知的障害を主症状に多彩な症状を呈する。現在までに、約100症例が診断されている。我々は、5-アミノレブリン酸が知的障害の改善に有効である可能性を報告し(Shioda N, et al. Nature Medicine, 2018)、現在、患者さんに対する医師主導探索的治験を実施している。

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

発達障害や知的障がいなど様々な症状で発症する。欧米においては、様々な治療が試みられ、治療法のある知的障害症候群として注目されている。

B. 研究方法

① 患者レジストリーの整備

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

(ア)ホームページの作成

(イ)患者会の実施

② ATR-X症候群および脳クレアチン欠乏症候群の診断支援

③ ATR-X 症候群の医師主導治験および付随研究の実施

C. 研究結果

① 患者レジストリー制度

2023年4月1日現在で、脳クレアチン欠乏症候群は7家系9例（内訳；クレアチントランスポーター欠損症6家系8症例、GAMT 欠損症1家系1例）、ATR-X 症候群は50家系52症例が登録されている。

② ホームページ

<http://atr-x.jp>

疾患概要、患者レジストリー制度などを紹介している。

③ 患者会の開催

ATR-X 症候群の家族会（第9回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会 on Zoom を令和4年7月24日にWEB上(ZOOM)で開催し

た。6家族、臨床医2名、認定遺伝カウンセラー1名が参加し、近況報告、治験準備の進捗状況について、情報交換を行った。

④ ATR-X症候群および脳クレアチン欠乏症候群の診断支援

かずさ遺伝子検査室により ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症候群の一部の遺伝学的診断が実施され、診断支援を行っている。

ATR-X 症候群；令和4年度は5症例で ATRX 遺伝子解析が行われ、うち1症例で診断確定、4例は病的バリエーションは検出されなかった。

脳クレアチン欠乏症候群；令和4年度は4症例で解析が行われ、1例で *SLC6A8* 遺伝子に病的バリエーションが検出されたが、*GAMT* 遺伝子にヘテロバリエーションが検出された症例においては、その病的意義は検討中である。

⑤ ATR-X 症候群の5-アミノレブリン酸による医師主導探索的治験の実施

令和4年度AMED難治性疾患実用化研究事業「ATR-X症候群に対する5-アミノレブリン酸による治験」により、ATR-X症候群の患者に対する5-アミノレブリン酸による探索的医師主導治験を京都大学医学部附属病院で5人の対象者に対して実施し、現在進行中である。発達評価、視線計測装置を用いた評価を行っている。付随研究として、(a)唾液中のTERRAのRNA発現解析、(b)DNAメチル化プロファイリング、(c)α/βグロビンを含むプロテオーム解析を行っている。

(倫理面への配慮)

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

D. 考察

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

ATR-X 症候群の患者レジストリーでは日本で診断されている患者数の約5割が、脳クレアチン欠乏症候群では約5割が登録されている。

特に、クレアチントランスポーター欠損症に関しては、推定される患者数に比較して、患者の診断数が低い。その理由は、日本は欧米に比べ、患者数の頻度が低い可能性もあるが、臨床家における知的障害の原因追及に対する関心の低さ、疾患の周知度の低さが主因であることが想像される。脳クレアチン欠乏症候群は令和3年11月1日に指定難病に登録され、また、令和4年4月1日から脳クレアチン欠

乏症候群の3疾患に対する遺伝学的検査が保険収載された。かずさ遺伝子検査室への検査依頼数が増加傾向にあり、鑑別診断として本症候群が検討されていることを示している。

ATR-X 症候群は、かずさ遺伝子検査室への検査依頼数が増加傾向にあることを考えると、鑑別診断として本疾患が周知されていることを示している。令和4年度に5-アミノレブリン酸に治験が開始された。患者レジストリー、臨床情報の集積を継続していく。

E. 結論

ATR-X 症候群は、5-アミノレブリン酸による治験を令和4年度中に開始し、予定通り進行中である。ATR-X 症候群、および脳クレアチン欠乏症候群の患者レジストリーも症例を蓄積している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 和田敬仁. 指定難病最前線 脳クレアチン欠乏症候群. 新薬と臨床 71 ; 272-275, 2022
2. Kojima K, Wada T, Shimbo H, Ikeda T, Jimbo EF, Saito H, Matsumoto N, Yamagata T. The ATRX splicing variant c.21-1G>A is asymptomatic. Hum Genome Var 9:33, 2022

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他