

分担研究課題名：グルコーストランスポーター1 欠損症に関する調査研究

Glut1 欠損症の早期発見システムの構築と準備

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 医学部 非常勤講師）

**研究要旨**

グルコーストランスポーター1 (Glut1) 欠損症は治療法が存在する疾患であるため、早期に発見し治療につなげる必要がある。そのためにも診断基準は適切でなければならず、従来の診断基準の問題点を適正化して改訂版を作成した。Glut1 欠損症の診断の手がかりとなりえる非てんかん性発作の認識を高めることも必要と考えて、実態調査を行い、てんかん発作との鑑別点をまとめた。本症はトランスポータ異常症であり、他の酵素異常症のように酵素活性の測定や、代謝基質や代謝産物の測定によるマススクリーニングが実施できないため、早期診断法の構築が必要であった。本症の確定診断に必要な髄液検査は侵襲的な検査である。今後、フローサイトメトリー法による赤血球膜 GLUT1 発現解析は簡易な検査であるため臨床応用が期待されるが、現時点では研究レベルの特殊検査である。現段階では早期受診を促すための介入が必要と考え、電子母子手帳を媒体として活用することにより、養育者による医療情報収集と医療者からの積極的な情報提供が早期診断につながることを期待する。

**研究協力者氏名**

青天目信（大阪大学大学院医学系研究科小児科講師）  
小国弘量（東京女子医科大学小児科 名誉教授）  
高橋 悟（旭川医科大学小児科 教授）  
夏目 淳（名古屋大学大学院医学系研究科障害児(者)医療学 教授）  
柳原恵子（大阪母子医療センター小児神経科 部長）  
下野九理子（大阪大学大学院連合小児発達学研究科 准教授）  
藤井達哉（滋賀県立小児保健医療センター 小児科・滋賀県病院事業庁技監）  
中務秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）

**A. 研究目的**

グルコーストランスポーター1 (Glut1) 欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患であり、代謝性脳症として病態を捉えることが

重要である。てんかん発作の合併以外に空腹や運動によるエネルギー不足が誘因となる一過性の脳機能障害としてのさまざまな発作性症状が出現する。Glut1欠損症では認知障害や運動異常症（運動失調、痙縮、ジストニアなど）などの慢性神経症状、及びてんかん性や非てんかん性の発作性症状を呈し、多様な臨床症状の組み合わせによって特徴付けられる。

本症は治療法が存在する疾患であるため、早期に発見し治療につなげる上でも、診断基準は適切でなければならない。本症の診断の確定は髄液検査と遺伝子検査で行われるが、特に前者は侵襲的な検査であり、簡易なスクリーニング検査とはなりえない。本症はトランスポータ異常症であり、他の酵素異常症のように酵素活性の測定や、代謝基質や代謝産物の測定によるマススクリーニングができないという現状があり、早期診断法を構築する必要があった。

## B. 研究方法

### 1. 診断基準の改定

中村班における診療ガイドライン策定および難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新の過程で、Glut1欠損症の早期診断から治療につなげる上で支障となると考えられた旧診断基準における不適切、不十分、あるいは現実的ではない問題点を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱っておらず、特に倫理的配慮を必要としない。

### 2. 非てんかん性発作の実態調査 [学会発表2]

東京女子医科大学病院に通院中のGlut1欠損症17例(男13、女4)のうち、非てんかん性発作を合併する14例(82%)を対象とし調査した。Glut1欠損症の臨床症候、および非てんかん性発作の発作症状、分類、発症年齢、誘発・改善因子、対処法と転帰について、診療記録から後方視的に情報を収集した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠し研究を実施する(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号:2021-0183)。

### 3. フローサイトメトリー法による赤血球膜GLUT1発現解析 [論文4]

*SLC2A1*変異(ミスセンス8、フレームシフト1、ナンセンス2、欠失2例)を有する遺伝的に確定診断されたGlut1欠損症患者13例と*SLC2A1*変異を持たず臨床的にGlut1欠損症と疑われる患者1例を対象に、インフォームドコンセントを得て全血採取を行った。患者から採取したペレット赤血球(1 $\mu$ L)をGlut1、RBDリガンドとヒト赤血球膜タンパク質を認識する抗グリコフォリンA抗体で染色し、フローサイトメトリーで解析した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言、遺伝子治療等臨床研究に関する指針に準拠し研究を実施する(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号:2021-0205)。

### 4. 電子母子手帳による医療情報提供システ

## ム構築に関する研究

先天代謝異常症を早期に発見するシステムとして新生児マススクリーニングがあるが、自覚症状を訴えることができない乳幼児の場合は我が子の他覚症状から養育者が判断した上での受診行動を待つしかない。近年、養育者は、マス媒体(新聞・雑誌・書籍などの紙媒体やラジオ・テレビなどの電波媒体)よりもインターネット媒体(検索エンジンなどのウェブメディア、情報共有サイト・動画共有サイト・ブログ・LINE・SNSなどのソーシャルメディア)を用いて主に情報収集を行っているが、マス媒体の役割も果たしつつ、インターネット媒体でもある電子母子手帳の機能を利用し医療情報を提供するシステムが早期受診に有用であるかを検討する(図1)。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱っておらず、特に倫理的配慮を必要としない。

## C. 研究結果

### 1. 診断基準の改定

従来の診断基準は、小児神経科医の視点で作成され、小児期に発症し、幅広い表現型スペクトラムの重症端にある古典型Glut1欠損症が対象となっており、軽症例や成人期発症例の診断には不適であること、また、現状では国内での検査が困難である赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験が確定診断のための検査に入っていることなど数々の問題点があり、見直しの必要があった。誘発・増悪因子や改善因子を伴う非てんかん性発作や慢性神経症状の程度の変動が本症の診断の手がかりとして重要であると考え、診断基準に新たに加えた。

### 2. 非てんかん性発作の実態調査 [学会発表2]

非てんかん性発作は、対象14例の各々に複数合併しその総数は57発作で、発作性の意識変容8、運動異常症36(異常眼球運動6、運動失調7、痙性麻痺3、弛緩性麻痺・脱力6、その他の不随意運動13)、感覚異常症8、嘔吐症6に大別された。発症は1~10歳で好発した。全ての発作出現に誘発および改善因子を認めた。ケトン食療法(KDT)が行われた12例における総数43発作の非てんかん性発作のう

ち77%はKDTが有効であった。負荷の高い運動の前や発作中に補食することで予防あるいは軽快する事例もあった。

非てんかん性発作の診断には、“特定の誘発・改善因子を伴う状況関連発作である”ことが必須であり、“完全な意識消失はなく、応答可能である”、“前行性及び逆行性健忘はない”、“発作持続時間が長いことが多いが、発作後の回復が速やかである”、“別の発作が連続あるいは同時に複合して現れたり、同じ状況でステレオタイプに現れないこともある”などの点がてんかん発作との鑑別の手がかりになると考えられた。

### 3. フローサイトメトリー法による赤血球膜 GLUT1発現解析 [論文4]

Glut1欠損症患者13例中11例において、フローサイトメトリーにより定量化した相対的なGLUT1量は、健常対照者の90%以下であった。ミスセンス変異を有し知的障害のないGlut1欠損症患者13例中2例、*SLC2A1*変異のないGlut1欠損症様患者1例では相対的なGLUT1レベルは低下していなかった。*SLC2A1*変異を有し、より重度の知的障害と痙縮をもつGlut1欠損症患者では、相対的なGLUT1レベルが有意に減少していた。

### 4. 電子母子手帳による情報提供システム構築に関する研究

当初、電子母子手帳のアプリ開発により情報提供を行う計画であったが、アプリ開発には費用を要するため、妊産婦や養育者が関心をもつような記事を発信するプロモーション媒体として用いて、さらにアーカイブ保存することで、必要時に検索できるようにする(図1)。

Glut1欠損症だけでは早期発見システムとして不十分なので、治療法が存在し、母子手帳を活用する時期に重なる乳幼児期発症疾患を対象とし、気になる“医学的用語”ではなく、日常生活の中で気になる“様子”を早期発見の手がかりにすることにした(表1)。そのため、救急外来での症状や診察や検査でわかる所見(肝機能障害、角膜混濁など)、そして、受診理由に多い「成長・発達の遅れ」は含めない。「新生児マススクリーニング対象疾

患等診療ガイドライン(日本先天代謝異常学会編)」や「外来で見つける先天代謝異常症(窪田編)」などを参照し、「家庭で見つける先天代謝異常症」の資料作成をし、発信記事のエビデンスとし、ダウンロードもできるようにアーカイブ保存をする。

## D. 考察

Glut1欠損症は治療可能な疾患であり、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食療法は根本的かつ第一選択の治療法である。早期に発見し治療につなげる上で、診断基準は適切でなければならない。従来の診断基準における不適切、不十分、あるいは現実的ではない問題点を抽出し、適正化することで改訂版を作成した。特に、早期発見の手がかりとして重要である非てんかん性発作の実態を調べ、必ずしも容易ではないが、てんかん発作との鑑別点をあげ、今後論文発表も通して認識を高めていく。

「グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療開発(AMEDシーズB橋渡し研究戦略的推進プログラム)」班(研究開発代表者:自治医科大学小児科 小坂仁)では現在遺伝子治療開始に向けて準備を進めており、Nakamuraらは循環赤血球表面に存在するGLUT1抗原発現量のフローサイトメトリーによる測定は非侵襲的かつ簡便であり、慢性的な低髄液糖症による不可逆的な神経学的障害を発症する前の初期段階で重症なGlut1欠損症患者を特定するのに適したスクリーニングアッセイであると報告し[論文4]今後の臨床応用が期待される。

今後、フローサイトメトリー法が早期発見を目的としたマススクリーニングに応用できる可能性があるが、現時点では研究レベルの特殊検査である。自覚症状を訴え、自ら受診することができない乳幼児においては、養育者が早期に我が子の変化に気づく必要がある。そのためには難しい医学用語ではなく、生活の中で気になる様子から養育者が検索できて、能動的に医療情報提供もできるシステムが必要と考えた。近年、養育者は、マス媒体よりもインターネット媒体を用いて情報収集を行っている。早期発見が必要な乳幼児期に活用され、マス媒体の役割も果たし、

かつインターネット媒体でもあり、能動的に情報提供ができるプロモーション媒体としての機能も持ち合わせている電子母子手帳は有用な医療情報提供システムになりえると考えた(図1)。

## E. 結論

従来の診断基準の問題点を適正化して、改訂版を作成した。そして、Glut1欠損症の診断の手がかりとなる非てんかん性発作の認識を高めることも必要と考えた。Glut1欠損症は治療法が存在する疾患であり早期に診断される必要があるが、確定診断に必要な髄液検査は侵襲的な検査であり、今後、フローサイトメトリー法による赤血球膜GLUT1発現解析は簡易な検査であるため臨床応用が期待される。現状では早期受診を促すための介入が必要と考え、電子母子手帳を媒体として活用することにより、養育者による医療情報収集と医療者からの積極的な情報提供が早期診断につながることを期待する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggiotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020; 5: 354-365.
- 2) Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y. The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci* 2020; 416: 117041.
- 3) 伊藤康. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症. *小児科臨床*

2020; 73: 649-653.

- 4) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *MGM reports* 2023; 34: 1-7.

### 2. 学会発表

- 1) 中務秀嗣, 伊藤康, 小国弘量, 衛藤薫, 平澤恭子, 中村幸恵, 小坂仁, 永田智. グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. 第62回日本小児神経学会学術集会, 幕張(Web), 2020.08.19 (脳と発達 52・S324・2020)
- 2) 伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量. Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022.06.03 (脳と発達 54・S247・2022)
- 3) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for glucose transporter 1 deficiency syndrome (Glut1DS). 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022.06.02 (脳と発達 54・S389・2022)
- 4) 小坂仁, 中村幸恵, 伊藤康, 神保恵理子, 中嶋剛, 村松慎一, 山形崇倫. グルコーストランスポーター1欠損症の遺伝子治療. 第5回JMU-CGTRシンポジウム 2023, 栃木, 2023.02.10.

### 3. その他発表

- 1) 伊藤康. グルコーストランスポーター1欠損症. 代謝異常症が原因で発症する脳症～代謝性脳症～. *JaSMIn 通信特別記事* No.42 (2020.06)
- 2) 伊藤康. 遺伝子治療に対する意識調査からみた治験対象者の検討. 2020年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 シーズB橋渡し研究戦略的推進プログラム 「グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発」小坂班 第1回班会議, 栃木(Web), 2020.12.06.

- 3) 小坂仁, 中村幸恵, 神保恵理子, 山形崇倫, 村松慎一, 久米晃啓, 中嶋剛, 伊藤康. 2020 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 シーズB橋渡し研究戦略的推進プログラム 「グルコーストランスporter1 欠損症に対する遺伝子治療開発」小坂班 第1回班会議, 栃木(Web), 2020. 12. 06.
- 4) 伊藤康. 代謝異常症が原因で発症する脳症～代謝性脳症～. 2020 年度 JaSMIn 通信特別記事リーフレット, p20-24 (2021. 03)
- 5) 伊藤康. 脳性麻痺と診断されているかもしれない治療可能な先天代謝異常症. JaSMIn 通信特別記事 No. 67(2022. 09. 05)

#### 4. 班会議発表

- 1) 伊藤 康. 治療ガイドラインの策定と診療体制の検討 -グルコーストランスporter1 欠損症 診療ガイドラインに関わる課題-. 令和 2 年度第 1 回班会議(Web). 2020. 07. 11
- 2) 伊藤 康. 診療ガイドラインの策定 -GLUT1 欠損症 診療ガイドライン作成における「患者・家族会参加」について-. 令和 2 年度第 3 回班会議 (Web). 2020. 10. 17
- 3) 伊藤 康. グルコーストランスporter1 欠損症に関する調査研究 -成人期移行へ障壁となる課題への取り組み-. 令和 3 年度第 1 回班会議(Web). 2021. 07. 10
- 4) 伊藤 康. グルコーストランスporter1 欠損症に関する調査研究 -Glut1 欠損症

における非てんかん性発作とその対処法についての調査-. 令和 3 年度第 3 回班会議 (Web). 2021. 10. 31

- 5) 伊藤 康. グルコーストランスporter1 欠損症に関する調査研究 -治療法の存在する小児難病の早期発見に役立つ電子母子手帳のアプリ開発-. 令和 4 年度第 1 回班会議 (Web). 2022. 07. 02
- 6) 伊藤 康. グルコーストランスporter1 欠損症に関する調査研究 -遺伝性代謝性神経疾患であることを反映させた診断基準の改訂と重症度分類の適合性確認-. 令和 4 年度第 3 回班会議 (Web). 2022. 12. 04

#### 5. 分担研究報告書

- 1) 伊藤 康. 治療ガイドラインを策定する上での「患者・家族会参加」の課題 (令和 2 年度)
- 2) 伊藤 康. Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究 (令和 3 年度)
- 3) 伊藤 康. Glut1 欠損症における従来の診断基準および診断カテゴリーの問題点抽出と改訂 (令和 4 年度)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

図1 早期受診の契機となる医療情報収集と情報提供の関係

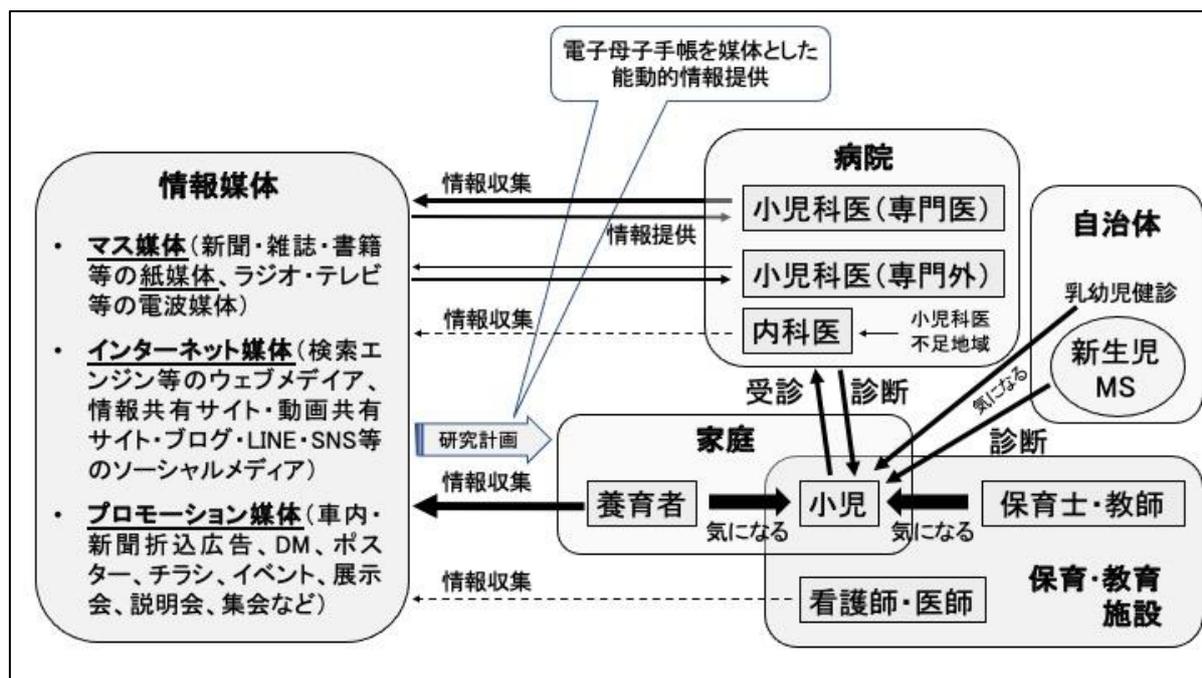


表1 日常生活で「気になる様子」(→早期発見の手がかり)

- からだが軟らかい(←筋緊張低下)
- 動きたがらない(←筋力低下、筋痛、易疲労性などの運動不耐)
- お腹が張って苦しそう(←腹部膨満、肝脾腫、…)
- 身体的特徴(←変質徴候:顔貌・大頭・骨格変形・皮膚・毛髪変化…)
- 尿臭・体臭、尿またはオムツの着色
- 食事の嗜好: 糖質を嫌い高蛋白・脂質を好む→シトリン血症/ アルギニンが多い食品(鶏肉、海老、大豆、ごま、レーズン)・シトルリンが多い食品(スイカ、タマネギ、ニンニク)で症状増悪→脳クレアチン欠損症/ …)
- 何かきっかけがあって生じる発作性現象(→情動変化によるカタプレキシー、体温上昇による足趾痛、持続運動による不随意運動、四つ這い時に頭部を持ち上げない、休息で改善するoculogyric crisisやジストニア、…)
- 近親者に突然死・早世、パーキンソン病、…
- ……