

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候群（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。我々は、患者さんやご家族のネットワークの充実、および、臨床および基礎研究推進のため患者レジストリーの充実に取り組んでいる。現在までに、ATR-X 症候群は 63 症例、脳クレアチン欠乏症候群は 9 症例が登録されている。ATR-X 症候群に対しては、5-アミノレブリン酸を用いた探索的医師主導治験を 5 例の症例に対して計画通り実施し、認知機能の改善を認めた症例を確認し、5-アミノレブリン酸の ATR-X 症候群の認知機能改善薬としての可能性が期待された。また、ATR-X 症候群の自然経過として、登録されている 63 名中 10 名（うち 18 歳未満 6 名）の方がお亡くなりになり、合併症の重症度とは必ずしも関連せず、日常生活を元気に過ごしていたにも関わらず、感染症や原因不明の要因を契機として、急変する可能性があることが明らかとなり、ATR-X 症候群の特性として注目される。

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）、令和4～5年度に、5名の患者さんを対象とした探索的医師主導治験を計画通り実施した。

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8家系13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

令和6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7家系9症例、GAMT 欠損症1家系1例）、ATR-X 症候群は63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 10 回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会）を令和 5 年 9 月 17 日に神奈川県立こども医療センター講堂および ZOOM を用いて、開催した。現地参加 11 家族、ZOOM 参加 5 家族、臨床医 2 名、認定遺伝カウンセラー 1 名が参加した。和田からの医師主導治験の実施状況の報告、黒澤健司先生による医療情報の提供、そして、家族間で情報交換を行い、盛会のうちに終了した。

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 5 年度は 9 症例で ATRX 遺伝子解析が行われ、うち 4 症例で病的バリエーションが検出され診断が確定した。

脳クレアチン欠乏症候群；令和 5 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診断が確定した。

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・5 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、計画通り完了した。発達評価、視線計測装置を用いた評価を行った。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た。

（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 6 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と推測されるが、診断に至った例は少なく、欧米に比べると日本における本疾患の頻度の低さが疑われる。

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 5 年度に 5-アミノレブリン酸に治験計画通り完了し、認知機能の改善効果を期待させる結果が得られている。今後も、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 5 年度に予定通り完了した。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

なし

2. 学会発表

1. 和田敬仁 ATR-X 症候群に対する医師主導治験への道のり. 共同研究推進委員会主催セミナー トランスレーショナル・リサーチのすすめ. 第 00 回日本小児神経学会総会（2023 年 5 月 26 日、岡山）

2. Takahito Wada, Nobuhiko Okamoto, Kenji Kurosawa. Study of the cause of death in patients with ATR-X syndrome in Japan. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 2023.11.1-5, Washington D.C., USA, Poster

3. Takahito Wada, Kenji Kurosawa, Nobuhiko Okamoto, Takeshi Yoshida, Koichiro Yoshiura, Norifumi Shioda. An exploratory physician-

initiated clinical trial of 5-ALA for ATR-X
syndrome in Japan. International Workshop on
Fragile X & Other Neurodevelopmental Disorders,
2023/11/6-9, Buford, GA, USA, Poster

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