

## 神経系疾患

# 脳クレアチン欠乏症候群

(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、クレアチン輸送体(SLC6A8)欠損症)

### 1. 概要

脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDs)は、脳内クレアチン欠乏をきたし、知的障害、言語発達遅滞、てんかんを引き起こす。

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、クレアチン輸送体(SLC6A8)欠損症の3疾患が知られている。

### 2. 疫学

日本での頻度は不明。現在までに、SLC6A8欠損症6家系、GAMT欠損症1家系が診断されている。

3疾患のうち、クレアチン輸送体欠損症は知的障害を呈する男性の0.3-3.5%と遺伝性知的障害の中では最も頻度が高い疾患の一つで、世界に100万人以上が発症していると推定されている。

### 3. 原因

クレアチン/リン酸クレアチン系は、脳や筋における化学的エネルギーの細胞質貯蔵の緩衝系として働く。クレアチン生合成や輸送の障害は脳内クレアチン欠乏をきたし、知的障害、言語発達遅滞、てんかんを引き起こす。

グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症はGAMT遺伝子、アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)欠損症はAGAT遺伝子の変異により発症し、常染色体劣性の遺伝形式をとる。

クレアチン輸送体欠損症は、SLC6A8遺伝子の変異により発症し、X連鎖性の遺伝形式をとるが、男性及び女性ともに発症する。

### 4. 症状

知的障害(軽度～重度)、言語発達遅滞、てんかん、自閉症、錐体外路症状。

クレアチン輸送体(SLC6A8)欠損症はX連鎖性疾患であり、男性が典型的な症状を呈するが、女性も様々な程度で症状(知的障害、学習障害など)を呈しうることに注意が必要である。

### 5. 合併症

低身長、体重増加不良など。

### 6. 治療法

特に、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)欠損症においては、早期のクレアチン投与が有効であり、治療可能な精神遅滞として注目される。

クレアチン輸送体(SLC6A8)欠損症に対しては有効な治療法がないが、cyclocreatineが検討されている。

### 7. 研究班

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に関する調査研究班

（研究代表者） 和田敬仁

（分担研究者） 小坂仁、相田典子、後藤知英、新保裕子、露崎悠、高野亨子、秋山倫之、栗屋智就