

家族性グルコーストランスポーター1欠損症症候群

東京女子医科大学医学部小児科学（主任：大澤眞木子教授）

イトウ ヤスシ オグニ ヒロカズ オオサワ マキコ
伊藤 康・小国 弘量・大澤眞木子

（受理 平成24年12月20日）

Familial Form of Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome

Yasushi ITO, Hirokazu OGUNI and Makiko OSAWA

Department of Paediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) is a metabolic encephalopathy caused by impaired glucose transport into the brain. The majority of patients carry *de novo* mutations in the *SLC2A1* gene, producing haplo-insufficiency and conferring symptomatic heterozygosity. Transmission may be mostly sporadic, but several familial cases of GLUT-1DS have also been reported. Familial GLUT-1DS is inherited mainly in an autosomal dominant manner, but there are rare cases due to autosomal recessive dominant inheritance or parental mosaicism. Patients with missense mutations often present with moderate to mild symptoms, but apparent phenotype-genotype correlations have not yet been established. Even among unrelated patients or those within an autosomal dominant family with the same mutation, there is heterogeneity in both clinical severities and phenotypes. Suls et al reported early-onset absence epilepsy caused by S324L mutation in the *SLC2A1* gene. Mother and child in our case had the same S324L heterozygous mutation. They differed from each other clinically in phenotypes, however, neither had early-onset absence epilepsy. Familial cases of GLUT-1DS may manifest asymptomatic to mild phenotypes in terms of intellectual disability and/or epilepsy in early generations, while more severe phenotypes and earlier onset ages appear in subsequent generations, indicating the phenomenon of anticipation. Therefore, the mechanism of GLUT-1DS pathogenesis appears to be highly complex. In GLUT-1DS that is symptomatic genetic epilepsy, symptoms and physical conditions are generally exacerbated by high body temperatures, but a family history of febrile seizures is uncommon. GLUT-1DS is a disorder that can be effectively treated with a ketogenic diet. When a diagnosis of GLUT-1DS has been established in the proband, we should again obtain a detailed medical history from seemingly asymptomatic family members, and, if necessary, conduct further genetic screening investigations for these individuals.

Key Words: glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1DS), *SLC2A1* gene, haplo-insufficiency, autosomal recessive dominant manner, anticipation

はじめに

脳が生理学的条件下でエネルギー基質として使用できるのはグルコースのみである。グルコーストランスポーター1 (glucose transporter type 1: GLUT-1) は12回膜貫通型の膜結合性糖蛋白質で、脳血液関門における促進拡散型のグルコース輸送を行う¹⁾。GLUT-1欠損症症候群 (GLUT-1DS, OMIM 606777) は、グルコースが中枢神経系に取り込まれ

ないことにより生じる代謝性脳症である^{1)~3)}。乳児期早期に発作性異常眼球運動、てんかん発作で発症し、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの症状を認め、低髄液糖症がGLUT-1DSの診断の手がかりとなる^{1)~4)}。GLUT-1DSでは、大多数に*SLC2A1*遺伝子 (遺伝子座1p35-31.3) におけるヘテロ接合性の*de novo*変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。大規模な調査では孤発症例が多い

Table Clinical summary of 15 families with autosomal dominant GLUT1-DS

Family No	Mutation		Age ranges (years)	Phenotype				Anticipation of severity of			Accel-eration of age at onset	PED in upper generation	Reduced pen-etrance	Ref No
	Amino-acid	Type		MR	Epi	PED	Others	MR	Epi	Symp-toms				
1	S324L	Missence	9 & 35	±~+	+	+	Ataxia	+	?	+	+	+	5)	
2	G91D	Missence	10 to 46	+~+++	+	-	Ataxia, spasticity	+	+	+	?		6) 7)	
3	R126H	Missence	8 to 78	--~+++	+	-	Ataxia	+	+	+	+		6) 8)	
4	R126C	Missence	1 & 31	ND	+	-	Apnea, abnormal eye movement	ND	ND	+	?		9)	
5	G314S	Missence	19 to 67	--~+	+	+		+	-	?	-	-	6) 10)	
6	A275T	Missence	7 to 44	?	-	+	Dystonia, chorea	?	-	+	+	+	10)	
7	S95I	Missence	5 to 70	--~+	+	+		-	?	?	+	+	6) 11)	
8	R126C	Missence	13 & 34	+	+	-	Ataxia	-	-	+	?		2)	
9	R93W	Missence	10 & ?	--~+++	+	-	Chorea	+	-	+	?		2)	
10	S324L	Missence	28 to 83	--~±	+	+	Ataxia	+	+	?	+	+	6) 12)	
11	R223P	Missence	22 to 54	-	+	+		-	+	?	+	+	6) 12)	
12	M344T	Missence	14 & ?	+~+++	+	-	Ataxia	+	+	+	+		13)	
13	c.18+1 g>A	Splice site	5 & ?	--~+	+	-		+	+	+	+		2)	
14	c.746del; 746-747ins9	Deletion/Insertion	12 & 16	+~+++	+	-	Ataxia						2)	
15	Q282_S285del	Deletion	9 to 60	--~+	+	+	Hemolytic anemia	+	+	+	+	+	6) 10)	

MR: mental retardation, Epi: epilepsy, PED: paroxysmal exercise-induced dyskinesia, +: present, -: absent, ?: unclear, ND: not described, +++: severe MR, ++: moderate MR, +: mild MR, ±: borderline mentality, -: normal mentality

が³, 家族例の報告も散見される¹⁾²⁾⁴⁾.

GLUT-1 DS は欧米を中心に約 200 人が診断されている³⁾. 2011 年度に実施されたわが国における全国実態調査では 50 人以上が確認されたが³⁾, 小児神経学会専門医のみを対象としたアンケートのため未診断の成人例が多く存在することが予想される. 家族例の特徴を理解することは, 次世代患児の早期発見, 早期診断に有用な情報を与えると考えられる. そこで, GLUT-1 DS の自験家族例を含め, 文献報告を参考にして, 家族例の実態を検討した.

1. 遺伝形式と遺伝子変異

GLUT-1 DS の常染色体優性遺伝家系の自験家族例 (Family 1 : Fa1) および文献報告 14 家系 (Fa2~15), 計 15 家系を表にまとめた^{5)~13)} (Table). 遺伝子変異はミスセンス変異 (12 例), スプライス部位変異 (1 例), 欠失/挿入 (1 例), 欠失 (1 例) のヘテロ接合型であった. 常染色体劣性遺伝も 2 家系で報告され, ともにミスセンス変異で, 1 家系は新規ミスセンス変異との複合ヘテロ接合¹⁴⁾¹⁵⁾, もう 1 家系はホモ接合型であった¹⁴⁾¹⁶⁾. さらに, ミスセンス変異の父系モザイクも 2 家系で報告された¹¹⁾¹⁷⁾.

2. 常染色体優性遺伝家系

1) 自験家族例

症例 1 は 9 歳の男子⁵⁾. 周産期歴は異常なし. 伝い歩きは生後 11 ヶ月であったが³, 独歩は 1 歳 8 ヶ月, 始語は 2 歳と発達遅滞があった. 2 歳後半より複雑部分発作が出現し, 脳波上前頭部に棘徐波を認め valproic acid (VPA) が開始された. 3 歳時に脳波異常が悪化し clonazepam (CZP) が追加投与され, てんかん発作は 4 歳以降再発していない. 4 歳頃より夜間睡眠中に dyskinesia, 6 歳からは長時間歩行時に運動失調・痙性対麻痺・dystonia が発作性に出現したが, 睡眠と休息にて改善した. また, 食後に活動性が改善することに気づいていた. 小脳失調, 構語障害, 知的障害, 痙性麻痺は軽度であった. 7 歳時に, 髄液糖 35mg/dL, 髄液/血液糖比 0.37 と低髄液糖症を認め, SLC2A1 遺伝子解析で S324L 変異が同定され, 確定診断された. 頭部 MRI は異常なし. Rohrer 指数 165 (>145) と肥満体型であった. 8 歳時に修正 Atkins 食療法が開始され, 発作症状は消失し CZP は中止した.

症例 2 は 35 歳の女性. 症例 1 の母親である. 周産期歴は異常なし. 1~3 歳代に有熱性けいれんを 4 回, 4 歳代に無熱性全身けいれんを 3 回反復し, phe-

nobarbital (PB) 内服を開始した。脳波異常は、幼児期は多焦点性棘波、学童後期は全般性棘徐波が主体であった。学童期より PB から VPA に変更となった。8歳の時点で普通学級での学習および行動は困難であった。思春期から全身けいれんが再発し、怠薬の度に出現していた。18歳時に行われた頭部 MRI、32歳時の脳波検査では異常はなかった。小脳失調、痙性麻痺、構語障害は認めない。10代後半～20歳代の時、寒暖時に上肢の発作性 dystonia、成人になってから発作性に傾眠、四肢の感覚・運動麻痺が認められ、食間が長いと出現し、安静で改善していた。33歳時に S324L 変異が同定された。症例1の父親には変異は認めなかった。身長170cm、体重99kg、体格指数 (BMI) 34.2 と肥満体型であった。

症例1は軽度精神遅滞を伴う男児で、2歳時に発症した部分発作は4歳以降消失しており、発作性 dyskinesia・運動失調が現在の中核症状である。一方、母親である症例2は、全般てんかん・境界域知能として経過観察されており、てんかん発作以外の発作性事象には全く注目されていなかった。患児の発作性事象が長時間歩行時に出現し、休息・安静で改善することが GLUT-1 DS の診断の手がかりとなった。母親にも病歴の再聴取を行い、寒暖時に出現する発作性 dystonia や発作性の傾眠・四肢感覚運動麻痺が認められ、食間が長いと出現し、安静で改善していることが確認され、GLUT-1 DS の可能性が高いと考えた。母子とも SLC2A1 遺伝子解析で S324L ミスセンス変異が同定された。Suls らより報告された S324L 変異例では早発型欠神発作てんかんの臨床像を呈したが¹⁸⁾、同じ遺伝子変異をヘテロ接合性を持つ本母子例では認められず、さらに母子で異なる臨床経過を呈した。

2) 常染色体優性遺伝家系のまとめ (Table)

同一変異の患者間、家系内でさえ臨床的重症度・表現型には多様性があった。同胞間でも重症度は異なった。また、次世代の表現促進現象 (anticipation) が観察された。知的障害やてんかんは上位世代には無症候・軽症が多いが、世代を経ると重症化し、発症年齢も早期化した。これに対し、発作性労作誘発性ジスキネジア (paroxysmal exercise-induced dyskinesia: PED) は、7家系中6家系 (86%) で上位世代に認める傾向にあった。下位世代で無症候性の例もあった。浸透率が100%ではない家系もみられた。ベルギーの5世代にわたる家系 (Fa7) では、遺伝子異常をもつ GLUT-1 DS 患者22名中1名の

み熱性けいれんを合併した⁶⁾¹¹⁾。症候性遺伝性てんかんである GLUT-1 DS は、体温上昇時に症状は増悪するが、熱性けいれんの合併の頻度は多くなかった。3世代で5人の GLUT-1 DS 家系 (Fa3) において、発端者のほぼ正常知能の母親は、日中は2～3時間ごとに食事をしたり、夜間に甘い物を摂取したりすることを習得していた⁶⁾⁸⁾。BMIは25.8と肥満気味であった。また、コーヒーは自身の遂行能力を悪化させることも知っていた。また、遺伝子検査は行えなかった祖父は神経学的な異常はないとされていたが、朝起床時に蜂蜜を摂取することで覚醒度や注意力を改善させていた。

3. 常染色体劣性遺伝家系のまとめ

複合ヘテロ接合の1家系において、無症状の母親は K256V 変異のヘテロ接合で、赤血球グルコース取込能は87%と脳の代謝需要に見合う十分なグルコース輸送能があった¹⁴⁾¹⁵⁾。変異のない父親のグルコース取込能は100%であった。発端者は、K256V 変異と父由来アレル上の *de novo* R126L 変異の複合ヘテロ接合で、グルコース取込能は36%であり GLUT-1 脳症を呈した。また、二重いとこ婚の父親と母親は R468W 変異のヘテロ接合で、赤血球グルコース取込能はそれぞれ83%と84%で無症状であったが、次世代の姉妹は R468W 変異のホモ接合でグルコース取込能は66%であり、軽症型の GLUT-1 DS の表現型を呈した¹⁴⁾¹⁶⁾。

4. 遺伝子型—表現型

ミスセンス変異には中等～軽症例が多いが (特に精神遅滞)、明確な遺伝子型—表現型関連は未確立である^{2)~4)}。同一変異の患者間、さらに常染色体優性遺伝家系内でさえ臨床的重症度・表現型には多様性がある。Table に示すごとく、次世代で症状が重くなる表現促進現象 (anticipation) が確認されたが、トリプレットリピート病ではない GLUT-1 DS での機序は不明である。症状が軽症に見える片親が実際にはモザイクで、その子が変異遺伝子をもつ生殖細胞を受け継ぎ、全細胞で完全な変異を有した場合に見られることもあるかもしれない。GLUT-1 蛋白の残存機能が75～100%となるミスセンス変異のヘテロ接合では軽微な症候を示し、GLUT-1 活性を抑制するカフェイン、エタノール、内服薬などの環境要因で発症するとされる¹⁹⁾。50～75%では軽症型となる。残存機能が50%となる大領域欠失、ナンセンス、フレームシフト、スプライシング部位変異が GLUT-1 DS の典型例を示す。残存機能が25～50%となる複

合ヘテロ接合では重症, 0~25% となるホモ接合は胎児致死となる. Rotstein らは, 常染色体劣性遺伝の家系の報告を通し, 遺伝の臨床の様式は, 突然変異の相対的な病原性と, 結果として生じるハプロ不全の程度によって決定されるとした¹⁴⁾.

5. GLUT-1 DS 家族例への対応

本症は, グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給するケトン食治療が有効な疾患であり^{11)~5)20)}, 患者の quality of life (QOL) を著しく改善させることが多い. また早期発見・治療が行われれば, 発作予後, 知的予後を大きく改善させる可能性もあり, 見逃してはならない疾患といえる. 第1世代が正常か軽症の表現型であると家庭を持つことができ次世代が誕生しうる. 発端者で診断が確定された際に, 一見無症候の家族にも再度詳細な病歴を聴取し, 必要であれば家系内の遺伝子診断も検討すべきである. GLUT-1 DS における症状は, 空腹(特に早朝空腹時), 運動, 体温上昇(発熱, 暑い日, 入浴), 疲労により増悪し, 食事, 睡眠, 安静により改善することが特徴である²¹⁾. また, 薬剤 (PB, chloral hydrate, theophylline) や飲食物 (カフェイン, エタノール) によっても GLUT-1 機能が抑制される. こうした症状の増悪・改善現象が観察されたり, 食事の頻回摂取により自衛的に自覚的不調を改善し, 肥満に至った症例があれば GLUT-1 DS が疑わしい. 軽症例ではカフェイン, エタノール摂取を中止したり, 早朝グルコース摂取を勧めるのみでも, 患者の QOL を改善する可能性がある.

おわりに

Suls らより報告された S324L 変異例では早発型欠伸発作てんかんを呈したが, 同じ遺伝子変異をヘテロ接合性に持つ自験家族例では認めず, さらに異なる臨床経過を呈した. 文献報告より, GLUT-1 DS におけるミスセンス変異例は中等~軽症の症候を示すが, 明確な遺伝子型-表現型関連は未確立であり, 同一変異の患者間, さらに常染色体優性遺伝家系内でさえ臨床的重症度・表現型には多様性がある. また, 知的障害やてんかんは上位世代には無症候・軽症が多いが, 世代を経ると重症化し, 発症年齢も早期化するといった次世代の表現促進現象も観察され, GLUT-1 DS の発症機序は複雑と考える. 本症はケトン食治療が有効な疾患であり, 発端者で診断が確定された際に, 一見無症候の家族にも再度詳細な病歴を聴取し, 必要であれば家系内の遺伝子診断も検討すべきである.

本稿の要旨は, 第 54 回日本小児神経学会総会 (2012 年, 東京) で報告した.

謝 辞

自験家族例に関する情報提供をしていただきました医療法人社団わかば会松戸クリニック小児内科平野嘉子先生, SLC2A1 遺伝子解析を行っていただきました旭川医科大学小児科高橋悟先生に深謝いたします.

開示すべき利益相反状態はない.

文 献

- 1) Klepper J, Leidecker B: GLUT1 deficiency syndrome-2007 update. *Dev Med Child Neurol* **49**: 707-716, 2007
- 2) Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al: Glucose transporter 1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* **133**: 655-670, 2010
- 3) Klepper J: GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* **100**: 272-277, 2012
- 4) 小国弘量: 「グルコーストランスポーター 1 欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) グルコーストランスポーター 1 欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究. 平成 23 年度総括・分担研究報告書」, pp1-7 (2012)
- 5) Ito Y, Oguni H, Ito S et al: A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* **53**: 658-663, 2011
- 6) Mullen SA, Suls A, De Jonghe P et al: Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* **75**: 432-440, 2010
- 7) Klepper J, Willemsen M, Verrips A et al: Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Gene* **10**: 63-68, 2001
- 8) Brockmann K, Wang D, Korenke CG et al: Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* **50**: 476-485, 2001
- 9) Ho YY, Wang D, Hinton V et al: Glut-1 deficiency syndrome: autosomal dominant transmission of the R126C missense mutation. *Ann Neurol* **50**: S125, 2001
- 10) Weber YG, Storch A, Wuttke TV et al: GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* **118**: 2157-2168, 2008
- 11) Suls A, Dedeken P, Goffin K et al: Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* **131**: 1831-1844, 2008
- 12) Mullen SA, Marini C, Suls A et al: Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* **68**: 1152-1155, 2011
- 13) Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N et al: SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum*

- Genet **56**: 846–851, 2011
- 14) **Rotstein M, Engelstad K, Yang H et al**: Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Ann Neurol* **68**: 955–958, 2010
 - 15) **Wang D, Pascual J, Ho YY et al**: Glut-1 deficiency syndrome: a severe phenotype associated with compound heterozygosity in trans. *Ann Neurol* **50**: S125, 2001
 - 16) **Klepper J, Scheffer H, Elsaid MF et al**: Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics* **40**: 207–210, 2009
 - 17) **Wang D, Ho YY, Pascual J et al**: Glut-1 deficiency syndrome R333W genotype and paternal mosaicism. *Ann Neurol* **50**: S124, 2001
 - 18) **Suls A, Mullen SA, Weber YG et al**: Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* **66**: 415–419, 2009
 - 19) **Wang D, Pascual JM, Yang H et al**: Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* **57**: 111–118, 2005
 - 20) **Klepper J**: Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* **49**(Suppl. 8): S46–49, 2008
 - 21) **伊藤 康, 小国弘量**: グルコーストランスポーター1欠損症症候群. *小児内科* **44**: 1682–1686, 2012
-