

3-6 小児期発症不随意運動症の克服に向けた研究

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター

佐々木征行

総括研究報告

1.研究目的

小児期にジストニア・コレア・ミオクローヌスなどの不随意運動を呈する神経疾患は、非常に多くの種類があることが知られている。大きく遺伝性疾患と後天性疾患に分けられる。遺伝性ジストニアにはDYTシリーズに含まれる疾患群、鉄沈着による神経変性疾患群（NBIA：Neurodegeneration with brain iron accumulation）などがある。他にも遺伝性にコレアやミオクローヌスを呈す疾患は多数知られている。小児においてはこれらの疾患は正確な発症頻度も不明で、有効な治療法がある疾患も限られている（DYT5、DYT10など）ため、いずれも難治希少神経疾患に位置付けられている。これらの中には病態解明の進んでいない疾患も多いため、これら疾患の疫学、病因病態解明、治療法開発研究を行う。

2.研究組織

主任研究者

佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院

分担研究者

井上健 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター病院

石山昭彦 国立精神・神経医療研究センター病院

本橋裕子 国立精神・神経医療研究センター病院

竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター病院

研究協力者

末永祐太 国立精神・神経医療研究センター病院

田畑健士郎 国立精神・神経医療研究センター病院

荒川篤康 国立精神・神経医療研究センター病院

神内 済 国立精神・神経医療研究センター病院

橋本和彦 国立精神・神経医療研究センター病院

山内泰輔 国立精神・神経医療研究センター病院

山本 薫 国立精神・神経医療研究センター病院

3.研究成果

井上らは、小児期発症不随意運動症の病態解明と治療法開発に向け、*ATPIA3*異常症および*POLR*関連白質変性症患者由来iPS細胞を樹立した。

竹下らは、本邦の小児期発症のジストニアに関する疫学調査を行った。総患者数は700名を超え、6割が遺伝性であった。乳児期発症では病因は多様で、年長例ではDYT5とDYT10が多いことが分かった。

本橋らは、DYT12に分類される小児交互性片麻痺（AHC）の1例での剖検所見を報告した。脳は肉眼的に小脳・海馬優位にびまん性に萎縮していた。組織学的には脊髄、海馬、視神経、小脳、淡蒼球・視床下核など基底核、視床の神経細胞脱落・グリオーシスが目立った一方、線条体や黒質は比較的保たれていた。これまでにAHC症例の中樞神経病理は世界でも報告がなく、貴重な所見である。

石山らはNBIA 5に分類される*WDR45*関連神経疾患の頭部MRI画像所見から定量磁化率マッピングが早期鉄沈着を示すことを報告した。

4.研究成果刊行一覧

1) 河野 修, 本橋 裕子, 竹下 絵里, 石山 昭彦, 齋藤 貴志, 佐々木 征行, ら. 病理解剖例を含む小児交互性片麻痺の長期経過追跡. Long-term follow up of alternating hemiplegia of childhood: case series including an autopsy case. 第63回日本小児神経学会学術集会. WEB開催. 5.27,2021.

2) 佐々木征行. ジストニア. 神経変性疾患・精神疾患の原因となる変異遺伝子・タンパク質とその診断・治療への活用の事例. 「疾患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用」技術情報協会. 東京. 2022年3月31日. p397-406.

小児期に発症する不随意運動症のガイドライン作成

分担研究者：国立精神・神経医療研究センター病院

小児神経科 佐々木征行

研究協力者：同上 石山昭彦、齋藤貴志、竹下絵里、

本橋裕子、末永裕太、田畑健士郎

国立精神・神経医療研究センター神経研究

所疾病研究2部 井上 健

【目的】小児期に発症する不随意運動症は多数あることが知られている。この中で本研究班では、難治希少疾患である DYT12(*ATP1A3* 異常症)、NBIA5(*WDR45* 異常症)、両側性基底核変性症 (*ECHS1* 異常症、*POLR3A* 異常症など)の診断ガイドラインを作成する。

【対象と方法】初年度はその準備として、*ATP1A3* 関連神経疾患、脳内鉄沈着による神経変性疾患 (NBIA)、両側基底核変性症の分類を確認する作業を行う。

1. *ATP1A3* 関連神経疾患

1. 小児交互性片麻痺 (Alternating hemiplegia of childhood: AHC)

2. 急性発症ジストニア-パーキンソニズム (DYT12; Rapid-onset dystonia-parkinsonism: RDP)

3. 小脳失調・深部腱反射消失・凹足・視神経萎縮・感音性聴覚障害 (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss : CAPOS 症候群)

4. 熱誘発性発作性脱力+脳症 (Fever-induced paroxysmal weakness and encephalopathy, a new phenotype of *ATP1A3* mutation: FIPWE) ⇨小脳失調を伴う反復性脳症 (Relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia: RECA)

5. 急性発症失調症 (Rapid-onset ataxia: ROA)

6. 緩徐進行性小脳失調症 (Slowly progressive cerebellar ataxia: SPCA)

7. 早期発症てんかん性脳症 (Early-onset epileptic encephalopathy: EOEE)

8. 自閉スペクトラム障害 (Autism spectrum disorders: ASD)

9. 小児期発症統合失調症 (childhood-onset schizophrenia: COS)

2. NBIA シリーズ

・NBIA1. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) [*PANK2*], 小児期から四肢のジストニアと痙性のため歩行困難となる。

・NBIA2. Phospholipase A2-associated neurodegeneration (PLAN/INAD/PARK14) [*PLA2G6*] 生後6か月～2歳で運動失調, 痙性, 視神経萎縮を来し歩行困難となる。

・Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN/SPG43) [*C19orf12*]

・NBIA5. Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood, Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (SENDA/BPAN) [*WDR45*]

・Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN/SPG35) [*FA2H*]

・Coenzyme A synthase protein-associated neurodegeneration (CoPAN) [*COASY*]

・Kufor-Rakeb syndrome (KRS/PARK9) [*ATP13A2*]

・Woodhouse-Sakati syndrome (WSS) [*DCAF17*]

3. 両側基底核変性症

Leigh 症候群

Wilson 病

若年型 Huntington 病

メチルマロン酸血症

グルタール酸尿症

Vitamin B1 欠乏症

Thiamine transporter 2 異常症 (ビオチン反応性)

POLR3A 異常症

ECHS1 異常症

【結果と考察】*ATP1A3* 関連神経疾患には少なくとも9個の病型がある。最近ではEOEEの中に大脳形成異常の症例も報告され、さらに複雑になっている。NBIAシリーズでは小児期発症のものをまとめる。両側基底核変性症については感染症や先天代謝異常疾患に含まれない疾患をまとめる必要がある。

小児期発症不随意運動症の病態解明と治療法開発に向けた研究：疾患特異的 iPS 細胞の確立と病態分子機序の解明

分担研究者：

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部 井上 健

研究協力者：

研究協力者：同 鈴木禎史、センター病院小児神経科 田畑健士郎、佐々木征行

【緒言】

小児期に不随意運動を呈する神経疾患は数多く知られているが、これらのうち遺伝性ジストニアである小児交互性片麻痺 DYT12(*ATPIA3*異常症)、両側性基底核変性症 (*POLR3A*異常症)については、これまで本研究班で疾患の臨床及び疫学的な特徴や遺伝学的原因解明などに取り組んできた。一方でこれらの疾患は現状においては対症療法以外の治療がなく、今後疾患病態機序に基づく治療法の開発が望まれる。そこで本研究では、本センター病院に受診する本疾患の患者末梢血から疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、これらを用いた解析を行い、分子細胞病態を明らかにすることで、本疾患の治療法開発に寄与しうる知見を得ることを目的とする。

【方法】

1) 患者由来疾患特異的 iPS 細胞の樹立

患者末梢血から分離した T リンパ球に山中 4 因子を組み込んだエピソーマルベクターを導入し、iPS 細胞を樹立する。コロニーから分離した各株は多能性の確認を行う。

2) 神経細胞およびグリア細胞への分化誘導

患者末梢血から樹立した iPS 細胞を神経細胞およびオリゴデンドロサイトなどのグリア細胞に分化誘導する。誘導には標的細胞に合わせて最適化されたプロトコルを用いる。

3) 細胞表現型解析と分子遺伝学的病態解析

健常者から樹立した iPS 細胞、あるいは類縁他疾患患者から樹立した iPS 細胞との比較検討解析により、疾患に関連する細胞表現型や遺伝子発現の変化などの分子病態を明らかにすることで、本疾患の病態機序を明らかにする。

【結果】

1) 1名の *ATPIA3* 異常症患者および 3名の POLR 関連白質変性症患者から iPS 細胞を樹立した。他に 2名の正常対照者の iPS 細胞を樹立した。

2) iPS 細胞から神経細胞およびオリゴデンドロサイトへの分化誘導系を確立した。

3) *POL3A* 変異の分子病態として、スプライシング異常の関与が示唆されており、これを神経細胞あるいはオリゴデンドロサイトなどに分化誘導した後に網羅的に解析することを計画している。そのために新たにロングリード次世代シーケンサーを用いる予定ある。本年度は、本解析システムのセットアップを行った。

【結論】

小児期発症不随意運動症の病態解明と治療法開発に向け、*ATPIA3* 異常症および POLR 関連白質変性症患者由来 iPS 細胞を樹立した。今後、これらの疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態分子機序の解明のための解析を行う予定である。

【考察】

ATPIA3 異常症は、臨床的には小児交互性片麻痺などのいくつかの異なる臨床表現型を呈することが知られている。本疾患の特徴として、ストレス暴露によって症状が発現することから、*ATPIA3* 変異がどのような細胞ストレス脆弱性をきたすのか、その分子機序を明らかにすることで、本疾患の治療法開発へのきっかけとなる細胞病態機序の解明につながると期待される。また *POLR3A* 異常症の原因遺伝子 *POLR3A* は、RNA ポリメラーゼ III の主要なコンポーネントをコードし、その変異は常染色体劣性遺伝性の髄鞘形成不全症候群である POLR 関連白質変性症の原因として知られているが、少数の患者で両側基底核病変と不随意運動を呈することが近年明らかになった。POLR 関連白質変性症を含め、その細胞分子病態は不明であることから、我々は POL3 が転写制御する non-coding RNA のうち、スプライシング制御に関わる snRNA に注目し、これこれが本疾患の分子病態解明につながると仮説を立て、その実証に取り組んでいる。

【参考文献】

1. Kashiki H, Li H, Miyamoto S, Ueno H, Tsurusaki Y, Ikeda C, Kurata H, Okada T, Shimazu T, Imamura H, Enomoto Y, Takanashi JI, Kurosawa K, Saitou H, Inoue K. *POLRIC* variants dysregulate splicing and cause hypomyelinating leukodystrophy. *NeurolGenet.* 2020;6(6):e524.

小児期発症不随意運動症のデータベース作成に関する研究

分担研究者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科 齋藤貴志

【背景】(1)小児期発症の不随意運動症運動症は、原因も多く、同一の疾患あるいは遺伝子異常でも症状は多様であり、加齢により変化しうる。また、それぞれの疾患は希少であり、自然歴に関する知見も少ないことが多い。治療に関しても、質の高いエビデンスはほとんどなく、成人患者に対する治療方法を小児に応用すること、少数例の報告、経験を根拠とした使用、オフラベルでの使用が多い状況がある。一方、近年、希少疾患に対処しては、遺伝子治療を含む様々な医薬品が開発されつつあり、効率的な診断や自然歴に関する知見を収集、蓄積することがますます求められている。本研究では、不随意運動症などを含む小児期の希少神経疾患効果的な診断、自然歴、治療法を明らかにするため、当院で診療を受けている患者の治療についての情報を収集する。

【方法】対象とする患者は、小児神経診療部で診療を受けた、不随意運動症を含む小児期発症の希少神経疾患とし、データベースを作成する。診断や必要な情報については、病名登録テンプレートを改変するなどして、電子カルテより効率的に取得する。また、不随意運動症をはじめとする神経疾患では、実際の臨床症状の記録が重要である。このため、写真や動画などについても、容易に参照できる形で電子的に保管するようにする。

【結果】現在、当センターへの入院患者の情報を過不足なく入力することを可能にするため、以下の方針に基づき準備した。

1) 電子カルテ上の病名登録テンプレートを修正し、診断名のみではなく、疾患（または疑われる疾患群を ICD-11 に基づき分類する。原因遺伝子がわかっている例では遺伝子名（配列情報を含まない）を保存し、画像情報（病変の部位の情報を含む）を選択形式で入力し、その他、特徴的な検査所見については自由記載で記入できるようにする。入力したデータの扱いは 特定の管理者のみ扱えるようにする。

2) 動画、臨床写真等のデータは、インターネットに接続

しないコンピューターの外部ディスクに保存し、データベースソフトでアクセスできるようにする。

上記のようなオプアウトの形で対象症例から同意取得するよう研究計画を作成しており、倫理委員会へ申請予定である。

【その他】

PI3K-AKT-mTOR 系の異常が発症に関与する結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) および限局性皮質異形成 2 型の病態における FOXP1 の関与を、組織学的に検討している。前年度では、mTOR 系が亢進し、これらの組織に特徴的に見られる balloon cells で FOXP1 の細胞内局在が変化することを明らかにした。さらに、凍結組織の FOXP1 のタンパク定量を行う予定である。

【文献】 該当なし

WDR45 関連神経変性症に関する臨床的特徴の研究

分担研究者：国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 石山昭彦

研究協力者：同上 馬場信平、佐々木征行

【目的】 WDR45 関連神経変性症は脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患の一型であるが、小児期は非進行性の重度知的障害やてんかんを認めるのみで、臨床検査上でも非特異的所見のみであり、小児期には診断困難な例が多い。小児期にどのような臨床的特徴を認めたら本症を疑うべきか、について調べることを目的に後方視的に検討を行った。

【方法】 精神運動発達遅滞を認め精査を行った症例のうち、最終的に WDR45 遺伝子異常を同定し WDR45 関連神経変性症と診断しえた小児例 5 例を対象として、血液生化学所見、脳波所見、脳 MRI 所見等について後方視的に検討を行った。

【結果】 精神運動発達遅滞を認め初回の精査を行った年齢は月齢 10 か月～3 歳で、その後、遺伝子検査が行われ WDR45 変異が同定されるまでの期間は平均で 5.6 年を要していた。初回の診断精査内容を後方視的に振り返ると、血液生化学所見では、5 例全例で AST 70-96IU/L と軽度高値を認めており、脳波所見では 5 例中 4 例で高振幅速波 High-amplitude fast activity (HAFA) の所見を呈していた。脳 MRI では 5 例全例で大脳白質の軽度容量低下、および 3 例で脳梁菲薄化を認めていたが、いずれも非特異的所見であった。経過のフォローアップ中に、3 例で発熱に伴う痙攣重積または群発を認めており、その際に撮像した脳 MRI で淡蒼球、黒質の腫大と T2 強調画像での高信号を認めた例が 3 例あった。WDR45 変異同定後に、脳 MRI で定量磁化率マッピング quantitative susceptibility mapping (QSM) を行い、解析対象部位の range of interest (ROI) を設定し、磁化率定量 QSM を行った例では、淡蒼球と黒質に著明な高信号を認め、小児期では T1, T2, FLAIR 像でとらえることができない鉄沈着の所見を証明しうることもできた。

【結論】 精神運動発達遅滞があり、一般採血で AST 高値

を認め、脳波所見で高振幅速波の HAFA 所見を呈する例では WDR45 関連神経変性症を疑うべきであると考えられた。さらに脳 MRI で鉄沈着を証明しえれば、より本症の診断の可能性が高まるであろうと考えられ、これらの所見は臨床的有用性が高いものと考えられた。

【参考文献】

- 1) Ishiyama A, Kimura Y, Iida A, et al. Transient swelling in the globus pallidus and substantia nigra in childhood suggests SENDA/BPAN. *Neurology*. 2018; 22;90(21):974-976.
- 2) Kidokoro H, Yamamoto H, Kubota T, et al. High-amplitude fast activity in EEG: An early diagnostic marker in children with beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(9):2100-2104.

不随意運動症をきたす遺伝性疾患の神経画像および脳病理学的研究

分担研究者：国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経科 本橋裕子
研究協力者：同上 河野修

【はじめに】小児交互性片麻痺(alternating hemiplegia of childhood; AHC)は片麻痺発作，異常眼球運動，てんかん発作，発作性ジストニアなど薬剤抵抗性の多彩な発作性症状を呈し，発達遅滞を伴う疾患である．*ATP1A3*が原因遺伝子であり，*ATP1A3*遺伝子はNa-K ATPアーゼの α サブユニット3をコードしており， α サブユニット3は神経細胞と心筋のNa-K ATPアーゼに特異的に存在する．AHCの長期経過や予後に関する報告やAHCの病理解剖例に関する知見は限られている．

【目的】AHCを有する成人患者の剖検例を経験したため，AHCの中枢神経病理組織所見を明らかにするとともにAHCの長期臨床経過を明らかにする．

【方法】41歳で死亡したAHC患者の臨床像と病理解剖所見を検討し，かつ当科受診歴のあるAHCを有する成人患者の臨床情報を，診療録情報を元に後方視的に検討した．

【結果】剖検例患者は41歳女性，*ATP1A3*遺伝子に*E815K*のバリエーションあり．日齢2で痙攣，日齢20に異常眼球運動が出現した．1歳から片側の麻痺発作が出現し反復し，4歳時にAHCと診断された．6歳以降運動退行し，16歳時にけいれん重積をきっかけに寝たきりとなった．18歳時に無呼吸発作が頻発し，翌年に喉頭気管分離術が施行された．39歳で肺炎・胸膜炎に罹患した時から全身状態は緩徐進行性に悪化し，41歳時に死亡した．剖検にて脳は肉眼的に小脳・海馬優位にびまん性に萎縮していた．組織学的には脊髄，海馬，視神経，小脳，淡蒼球・視床下核といった基底核，視床の神経細胞脱落・グリオシスが目立った一方，線条体や黒質は比較的保たれていた．

当科受診歴のあるAHCを有する成人患者は本症例を含めて8名であった．重症型とされている*E815K*のバリエーションを有した2例(41歳/本症例，22歳)，軽症型とされている*D801N*のバリエーションを有した例が4例(21歳～51歳)，そのほか*P808L*と*G755C*のバリエーションを有する例がそれぞれ1例いた．

*E815K*のバリエーションを有する2例はともに10代で寝たきりとなった．*E815K*のバリエーション以外を有する例では最終受診時に座位まで可能な症例から歩行まで可能な症例までいたが全例呼吸補助は必要とせず，経口摂取可能な状態であった．片麻痺発作は消失あるいは増悪する例が存在した．てんかん発作は重積を反復し，多く薬剤抵抗性であったが，10代あるいは成人期から重積頻度が低下する症例が多く見られた．

【考察】剖検症例の脳・海馬・視床の萎縮はけいれん重積を反復したために来したものとも考えられAHCそのものによるかどうか判断できない．小脳萎縮に関してはAHCの画像を解析した報告などからAHCによるものと考えられるが，フェニトインの長期・高用量使用や，けいれん重積反復の影響も考えられる．調べた限りでは視神経萎縮を指摘されたAHC症例は見つけれなかった．*ATP1A3*バリエーションの他病型である(Cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineural hearing loss) CAPOS症候群では視神経萎縮が特徴の一つであり，本症例がCAPOS症候群の要素も併せ持っているのか，AHCにも一般的に視神経萎縮が見られるかはさらなる症例の蓄積の中で検討していく必要がある．

臨床像については，既報では片麻痺発作は7歳以降に軽快するとされていた．今回の検討では10-30代から増悪する症例も，30代から軽快する症例もあり成人期でも症状は変動しうるということが分かった．けいれん重積は小児期に難治に経過することはよく知られているが，生涯に渡って難治なのかは報告がなかった．今回，成人期に重積頻度は低下することが示唆された．

小児期発症のジストニアに関する質問票調査

分担研究者：国立精神・神経医療研究センター病院

小児神経科 竹下絵里

共同研究者：同上 末永祐太、本橋裕子、齋藤貴志、

石山昭彦、佐々木征行

【目的】

日本で小児期発症のジストニアに関する疫学調査を行い、その原因、頻度、臨床的特徴を明らかにする。

【対象・方法】

2020年2月～2022年2月に小児神経専門医1218名を対象に、小児期発症のジストニア診療に関する一次調査質問票を郵送、同意を得た対象者の回答結果を集計した。協力の承諾を得た専門医には、二次調査質問票を郵送、同意を得た対象者の回答結果を集計した。

【結果】

一次調査は1218名中550名(45%)から有効回答を得た。診療患者数は0例392名(71%)、1～4例110名(20%)、5～9例27名(5%)、10例以上20名(4%)だった。総患者数は736例、内訳は遺伝性467例(63%) (DYT1:4例、DYT5:59例、DYT9/DYT18:30例、DYT10:156例、DYT12:41例、その他DYTシリーズ:29例、NBIAシリーズ:36例、その他の遺伝性疾患:111例)、後天性152例(21%) (周産期脳障害:100例など)、特発性117例(15%)だった。

二次調査は145名中79名(54%)から有効回答を得た。総患者数は323例(男性165例、女性158例)、調査時年齢1歳1か月～62歳(中央値17歳)、ジストニア発症年齢0歳0か月～18歳(中央値5歳)、乳児期120例(37%)、小児期160例(52%)、青年期28例(9%)、不明15例(5%)だった。病型は遺伝性239例(74%)、後天性52例(16%)、特発性18例(6%)、分類不能10例(4%)だった。遺伝学的検査は172例(53%)で実施し、154例(90%)で病因が同定された。罹患部位は全身性113例(35%)、局所性36例(11%)、病状の経過は停止性231例(72%)、進行性68例(21%)、病状の変動性は持続性117例(36%)、発作性118例(36%)が多かった。ジストニア以外の運動徴候は157例(49%)が有し、痙縮75例(48%)

が多く、合併症は210例(65%)で認め、中枢神経症状194例(92%)が多かった。頭部MRIは270例(84%)で実施、128例(47%)に異常所見(基底核病変74例、白質病変60例、皮質病変51例、その他69例)があった。治療は302例(93%)に行われ、内服加療291例(96%)が最多、単剤169例(58%)、2剤50例(17%)、3剤以上72例(25%)、他にボツリヌス療法35例(12%)、ケトン食療法15例(5%)、バクロフェン持続髄腔内投与療法12例(4%)、脳深部刺激療法7例(2%)などが行われていた。

【考察】

日本では2008年の舟塚らが小児神経専門医を対象に小児期発症のジストニアに関する質問票調査を実施しており、1026名中421名(41%)から有効回答を得て、総患者数579例、病型は一次性146例(25%) (遺伝性103例(17%))、二次性433例(75%) (脳性麻痺196例(34%)、神経変性疾患153例(26%)、代謝性疾患23例(4%))と報告した。本研究の質問票回収率は約4割、診療している専門医数は約3割で先行研究と同等で、総患者数は約150例多い結果であり、遺伝性が467例(63%)と多数を占めた。本研究で周産期脳障害が少数で遺伝性が多かった理由は、遺伝子解析技術の進歩により原因不明だったジストニアの病因が確定診断可能となったこと、周産期医療の進歩、質問票調査の限界が要因として挙げられた。

他国から同様の調査報告はないが、本邦の小児期発症ジストニアはDYT10やDYT5が多い特徴があった。乳児期発症例は病因が多様で、ジストニアは多部位で持続性、ジストニア以外の合併症や頭部画像検査で異常を有し、多くの治療法を要する傾向があること、一方で乳児期以降の発症例はDYT10やDYT5といった遺伝性が多く、ジストニアは停止性で発作性に生じ、単剤治療の傾向であることが把握された。

【結論】

本邦の小児神経専門医の3割が小児期発症ジストニアを診療し、患者の6割が遺伝性、乳児期発症では病因は多様で、それ以降の発症ではDYT10、DYT5が多かった。発症時期、罹患部位・経過・変動性などの臨床的特徴が明らかになり、頭部画像検査や遺伝子検査が病因の同定や治療方針の決定に役立っているこ

とが確認できた。

【参考文献】

1. 日本神経学会監修, 「ジストニア診療ガイドライン」
作成委員会編集, ジストニア診療ガイドライン 2018.
南江堂.
2. 遺伝性ジストニア (指定難病 120) 難病情報センタ
ー <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4898>
3. 舟塚真, 加藤郁子, 大澤真木子. 小児神経科専門医
に対する小児期発症ジストニアの疫学調査. 脳と発達.
2008;40(Suppl.):S269.

Study on Childhood-onset Movement Disorders

Masayuki Sasaki, M.D.

National Center of Neurology and Psychiatry

1. The purpose of the study

It is known that there are a great variety of neurological disorders that present with involuntary movements in childhood, such as dystonia, chorea, and myoclonus. They can be broadly divided into hereditary and acquired diseases. Hereditary dystonia includes a group of diseases included in the DYT series and a group of neuro-degeneration with brain iron accumulation (NBIA). Many other diseases are known to cause hereditary chorea and myoclonus. In children, the exact incidence of these diseases is unknown, and only a few of them (DYT5, DYT10, etc.) have effective treatments, making them intractable rare neurological diseases. Since the pathophysiology of many of these diseases has not yet been elucidated, we will conduct research on the epidemiology, pathogenesis, and development of treatment methods for these diseases.

2. Results

Inoue et al. established iPS cells derived from patients with *ATPIA3* abnormality and *POLR*-related white matter degeneration to elucidate the pathogenesis of childhood-onset involuntary motor disorders and to develop therapeutic strategies.

Takeshita et al. conducted an epidemiological survey on childhood-onset dystonia in Japan. The total number of patients was over 700, and 60% were hereditary. The etiology of infantile-onset dystonia was diverse, with DYT5 and DYT10 being more common in the older cases.

Motohashi et al. reported autopsy findings in a case of alternating hemiplegia of childhood (AHC) classified as DYT12. Grossly, the brain was diffusely atrophic with cerebellar and hippocampal predominance. Histologically, the spinal cord, hippocampus, optic nerves, cerebellum, basal ganglia including globus pallidus and subthalamic nucleus, and thalamus showed conspicuous neuronal cell loss and gliosis, while the striatum and substantia nigra were relatively preserved. This is a valuable finding, as there have been no reports of CNS pathology in AHC cases in the world.

Ishiyama et al. reported that quantitative susceptibility mapping (QSM) of brain MRI imaging findings in *WDR45*-related neurological disease classified as NBIA5 showed early iron deposition.