

## 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

本研究班は小児期発症不随意運動症の克服を目的とし、主な対象疾患は *ATP1A3* 異常症 (小児交互性片麻痺など)、*WDR45* 異常症、*GNAO1* 異常症、両側性基底核変性症 (*ECHS1* 異常症、*POLR3A* 異常症など) などの難治希少疾患である。本研究班では以下を行う。

- 1) 患者疫学調査：上記疾患患者を登録して臨床像を詳細に記録する。
- 2) 遺伝子検査：必要に応じて次世代シーケンサーによる全エクソーム解析で原因遺伝子の探索を行う。
- 3) ガイドライン作成：遺伝子診断などにより確定診断できた疾患 (新たな病型を含む) について、その臨床像から診断のためのガイドラインを作成する。
- 4) iPS 細胞樹立：患者から細胞の提供が得られる場合は、iPS 細胞の樹立を行う。iPS 細胞から神経細胞を分化・誘導し、分子生物学的病態について検討し、さらに症状を改善させる見込みのある薬剤の有無についても検討する。今後ヒトへの治療研究を目指す。

#### 2.研究組織

主任研究者：国立精神・神経医療研究センター病院  
佐々木征行

分担研究者：同上神経研究所 井上健  
同上病院 齋藤貴志  
同上病院 本橋裕子  
同上病院 竹下絵里

研究協力者：同上神経研究所 鈴木禎史  
同上病院 田畑健士郎、山本 薫、荒井 篤、漆畑 怜、二宮 央、八戸由佳子

#### 3.研究成果

- 1) 患者疫学調査として、小児期発症ジストニアの全国調査の二次調査を行った。
- 2) この数年間で遺伝子検査により *ATP1A3* 異常症 3 例、*WDR45* 異常症 2 例、*GNAO1* 異常症 2 例、*ECHS1*

異常症 1 例、*POLR3A* 異常症 2 例などが診断できた。  
3) *ATP1A3* 異常症に新たな臨床病型が報告されたため、本症の新たな診断基準を作成し、ガイドラインも作成中である。また *GNAO1* 異常症の診断・治療ガイドラインも作成した。

4) 疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。この 2 年間で 3 例の *ATP1A3* 異常症 (小児交互性片麻痺:AHC) と 3 例の *POLR3A* 関連疾患の患者から疾患特異的 iPS 細胞の樹立に成功した。AHC 患者由来 iPS 細胞を分化誘導し、*ATP1A3* を発現する神経細胞を得ることができた。通常の培養手法として用いられる単層培養に加え、より脳内環境を再現できる脳オルガノイド形成でも *ATP1A3* 陽性神経細胞を得た。AHC 神経細胞では熱負荷によるストレス下に過剰活性化が起こることが想定されるが、今回熱負荷によるストレス時に活性酸素種 (ROS) が上昇することを見出した。

#### 4.研究成果刊行一覧

- 1) 佐々木征行. 第 6 節ジストニア. 第 6 章神経変性疾患、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」(株)技術情報協会. 東京. 2022 年 3 月 31 日. p397-406.
- 2) 佐々木征行. 運動異常症を主体とした神経難病. 脳神経内科医に求められる移行医療. *Brain Nerve*. 2022;74:789-793.
- 3) 佐々木征行. てんかん. 神経疾患とゲノム医療. *CLINICAL NEUROSCIENCE*. 2022;40:1109-1113.
- 4) 齋藤貴志. 構造的病因を有する焦点性てんかん. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療. 中山書店. 2022:229-238.
- 5) 齋藤貴志. 進行性ミオクローヌステんかん. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療. 中山書店. 2022:249-257.

## 小児期発症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

脳神経小児科 佐々木征行

研究協力者：同上 齋藤貴志、竹下絵里、本橋裕子、

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 *ATPIA3* 異常症（小児交互性片麻痺など）、*WDR45* 異常症、*GNAO1* 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】今年度は、*ATPIA3* 関連神経疾患について診断基準を提案した。

### 1. *ATPIA3* 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 *ATPIA3* 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）

10. 多小脳回を呈する早期発症てんかん性脳症

(Polymicrogyria)

つい最近、*ATPIA3* 異常症の新たな臨床病型として 10 が報告された。本症の診断基準はまだ存在しないことから、今回診断基準案を作成した。

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 発症時期：新生児期から。</li><li>(2) 症状：①重篤なてんかん発作、<br/>②重度の精神運動発達遅滞。</li><li>(3) 麻痺発作を認めない。</li><li>(4) 頭部 MRI 画像で広範な多小脳回を認める。</li><li>(5) 一部に進行性脳萎縮。</li><li>(6) 重篤な不整脈。</li><li>(7) 遺伝子検査：<i>ATPIA3</i> 遺伝子変異。</li></ol> |
|---|

診断

確定：(1) + (2) + (3) + (4) + (7)

7. 早期発症てんかん性脳症については、確定診断は上記の (1) + (2) + (3) + (7) でなされる。

### 2. *GNAO1* 異常症

*GNAO1* 異常による不随意運動症を 5 例経験し臨床的特徴をまとめ、診断基準案を作成した。

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 筋緊張低下と精神運動発達遅滞を呈す。</li><li>(2) ジストニアやコレアなどの不随意運動を呈し、脳性麻痺と診断されることが多い。</li><li>(3) 3 歳から 10 歳の間、激しい運動過多の不随意運動を繰り返すようになり、運動退行を示す。</li><li>(4) 8 歳から 12 歳の間、この不随意運動が長時間続くようになり、寝たきり状態で経口摂取困難も伴う。</li><li>(5) 遺伝子解析で <i>GNAO1</i> に変異を認める。</li><li>(6) てんかん発作は目立たない。</li></ol> |
|---|

診断：(1) ~ (4) のいずれかと (5)、(6)

本症は、脳深部刺激療法が著効して、運動面も経口摂取も改善することが多いので、早期に正確な診断をすることが重要である。

【結果と考察】*ATPIA3* 関連神経疾患には少なくとも 10 の病型がある。さらに病型は拡大する可能性がある。遺伝子解析による確定診断が重要となる。

*GNAO1* 異常症は、確定診断が難しい疾患であったが、治療法があるので、遺伝子解析による早期確定診断が重要である。

## 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

同神経研究所 疾病研究第二部 井上 健

研究協力者：同神経研究所 鈴木禎史

同病院小児神経科 田畑健士郎、佐々木征行

### 【緒言】

小児交互性片麻痺(AHC：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)など多くの小児期に発症する不随意運動症が知られているが、その分子細胞病態については明らかでない。iPS 細胞は、患者由来細胞を用いて *in vitro* で疾患病態を再現できるため、個々の症例の病態解明に有用である。今回特に AHC に焦点を当てて、iPS 細胞を用いた細胞分子病態の検討を行なっている。

### 【方法】

AHC (ATP1A3 変異) 患者の血液検体からエピソーマル法を用いて iPS 細胞の樹立 (AHC-iPS 細胞) を行なった(1)。これを下記の 2 つの手法を用いて神経細胞へ分化誘導を行なった。

単層培養：iPS 細胞に dual SMAD inhibitor, bFGF, EGF を作用させ、BDNF, GDNF, NGF, dbcAMP を用いて神経細胞へ分化誘導した(2)。

脳オルガノイド培養：iPS 細胞から胚様体形成を行い、bFGF, EGF 作用後、BDNF, NT3 を用いて神経細胞へ分化誘導した(3)。脳オルガノイドについては、熱ストレス (40°C) によって引き起こされる細胞表現系の検証を行なった(4)。

### 【結果】

3 名の患者から AHC-iPS 細胞を樹立することができた。iPS 細胞から ATP1A3 を発現する神経細胞への分化誘導を単層培養、オルガノイド双方にて確認した。脳オルガノイドにて誘導した AHC-神経細胞において、熱ストレスによって活性酸素種が上昇することを認めた。

### 【考察】

ATP1A3 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、ATP1A3 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。

### 【結論】

本研究では、iPS 単層培養だけでなく脳オルガノイド培養からも ATP1A3 発現神経細胞を誘導できることがわかった。さらに熱ストレスによって、活性酸素種の産生/蓄積上昇が起こることがわかった。脳オルガノイド形成からも ATP1A3 発現神経細胞が得られることから、単層培養よりも AHC 患者脳に近い環境で病態解析を行うことが可能になったと考える。熱ストレスによって AHC-神経細胞では Neuronal hyperactivity が誘導されることは *in vitro* の実験で示されてきたが(4)、活性酸素種 (ROS) の上昇も起こることがわかった。今後、活性酸素種が病態に寄与するか inhibitor などを用いた解析を行なっていくことで、さらに詳細な病態機序を明らかにする必要がある。

### 【参考文献】

- 1) <https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/protocol.html>
- 2) Kobayashi, H., Hatakeyama, H., Nishimura, H. et al. Chemical reversal of abnormalities in cells carrying mitochondrial DNA mutations. *Nat Chem Biol* 17, 335–343 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41589-020-00676-4>
- 3) Paşca, A., Sloan, S., Clarke, L. et al. Functional cortical neurons and astrocytes from human pluripotent stem cells in 3D culture. *Nat Methods* 12, 671–678 (2015). <https://doi.org/10.1038/nmeth.3415>
- 4) Snow JP, Westlake G, Klofas LK, Jeon S, Armstrong LC, Swoboda KJ, George AL Jr, Ess KC. Neuronal modeling of alternating hemiplegia of childhood reveals transcriptional compensation and replicates a trigger-induced phenotype. *Neurobiol Dis.* 2020 Jul;141:104881. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104881.

## イントロンリテンションに焦点を当てた POLR3 関連白質変性症の分子病態解明

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】

POLR3 関連白質変性症は、RNA ポリメラーゼ III 構成たんぱく質をコードする遺伝子 (POLR3A, POLR3B, POLR1C, POLR3K) の病的変異に起因する先天性大脳白質形成不全症であり、不随意運動を一症状とする。我々は POLR1C 変異をもつ 1 家系において、POLR1C の転写産物にスプライシング異常 (イントロンリテンション) を認め、髄鞘形成不全の発症メカニズムに関連している可能性を見出した(1)。RNA ポリメラーゼ III はスプライシングに重要な核内低分子 RNA を合成しており、その機能異常が髄鞘形成関連遺伝子のスプライシング異常を引き起こし、髄鞘形成不全を引き起こすのではないかという分子病態仮説を立てた。本研究では、患者由来の試料を用いてトランスクリプトーム解析を行い、転写産物パターンにどのような変化が起きているのかを調査する探索的研究である。

### 【方法】

ロングリードシーケンサー (PromethION : Oxford Nanopore Technologies 社) を使い、配列データベースや解析ソフトウェアとともにシステムをくみ上げ、トランスクリプトーム解析の実験系を確立する。解析対象は患者と健常人を対象とし、①末梢血単核細胞 (Peripheral Blood Mononuclear Cells; PBMCs) と②オリゴデンドロサイト前駆細胞、③オリゴデンドロサイトをサンプルとして用いる。②と③は、既報告の方法を用いて PBMCs から iPS 細胞を樹立し、分化誘導することで得る(2) (3)。データ解析は Nanopore 社の開発した解析パイプライン等を利用する。

### 【結果】

高性能ワークステーション PC を設置し、セットアップした。POLR1C 変異患者と POLR3B 変異患者の凍結保存された PBMCs から RNA Mini Kit (Qiagen®) を用

いて RNA を抽出し、SQK-PCS111 Kit (Nanopore®) を用いて poly A selective な RT-PCR を行い、cDNA ライブラリーを作成。PromethION でロングリードシーケンスを実施し、データ解析中である。

### 【考察】

今後、POLR3A 変異患者の PBMCs でも同様にロングリードシーケンスを行う。また、POLR1C、POLR3B、POLR3A 変異患者の iPS 細胞は樹立済みであり、予備実験を経てオリゴデンドロサイトへの分化誘導実験を行っていく予定である。

### 【結論】

POLR3 関連疾患の疾患特異的 iPS 細胞は、国内で他に樹立している施設はないため、本疾患の研究において、貴重な試料である。並行してこれらを用いた分化誘導と病態解析を進め、治療の足掛かりになるような標的細胞病態分子の同定を目指す。特に網羅的 long-read RNAseq 解析を進め、本疾患の分子病態の解明を目指す。

### 【参考文献】

1. Kashiki H, Li H, Miyamoto S, Ueno H, Tsurusaki Y, Ikeda C, et al. POLR1C variants dysregulate splicing and cause hypomyelinating leukodystrophy. *Neurology Genetics*. 2020;6(6):e524.
2. Center for iPS Cell Research and Application (CiRA) KU. エピソーマルベクターを用いた末梢血からの iPS 細胞樹立方法 2013 [Available from: [https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/img/protocol/Episomal\\_Blood\\_Protocol.pdf](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/img/protocol/Episomal_Blood_Protocol.pdf)].
3. Numasawa-Kuroiwa Y, Okada Y, Shibata S, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, et al. Involvement of ER stress in dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher Disease with PLP1 missense mutations shown by iPSC-derived oligodendrocytes. *Stem cell reports*. 2014;2(5):648-61.

## 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病院  
脳神経小児科 齋藤 貴志

【背景】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、自然歴に関する治験もが少ないことが多い。治療に関しても、質の高いエビデンスはほとんどない。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。これらに対応するため、不随意運動症を含む小児期発症の希少神経疾患のデータベースを作成が必要である。診断や必要な情報については、電子カルテより効率的に取得するとともに、画像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。今年度は、その予備的な調査として、以下のような検討を行った。

【方法】(1) 現在使用している「病名登録」データが、疾患のデータベースとして機能している。このデータを見直すことで、データ入力の問題点や、今後必要な入力項目の検討を行う。(2) データベース作成に関する検討を行う。

【結果】(1) 既存の小児神経科病名登録には、6042件のデータの登録があった。入院ごとに入力されているため、IDの重複を除外すると、計1964件の一意的なIDの病名の登録があった。疾患分野では、てんかん、筋疾患、精神・運動発達遅滞が1047件(53.3%)、391件(19.9%)、126件(6.4%)と多かった。その他、代謝疾患56件(2.8%)、変性疾患41件(2.1%)、小脳変性症25件(1.8%)などがあった。一意的な主病名は679件の登録があった。「てんかん」が最も多く、190件以上で概ね10%、ついで「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」が120件(6.1%)であった。一方、病

名入力なしが104件(5%)、綴りのバリエーション、カタカナ・英語での記載など、データのクリーニングが必要で、利用の支障になると思われた。(2) 病歴や検査データは電子カルテ等に保存される一方、映像データは、整理や利用に制約がある。このため、データベースソフトウェアを利用することが整理、活用に必要である。整理を行うために仕様を検討中である。

【考察】(1) 現在の病名登録は2000件近い登録があり、有用な資産である。一方で、疾患分野に関しては、定義が曖昧なため、担当者により入力する分野が異なる可能性がある。また、病名は入力のバリエーションが多いため、活用に支障があり、プルダウン等を利用して入力内容の標準化が必要と思われる。また、特徴のある臨床群、疾患群を抽出して研究等に利用するためには、原因遺伝子や、特徴的な検査所見など追加が必要な項目が必要と考えられる。(2) に関しては、データベース仕様が決定次第、倫理委員会への申請を行う予定である。

【文献】該当なし

# 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  
脳神経小児科 本橋裕子

研究協力者：

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経小児科  
今井憲

国立精神・神経医療研究センター病院放射線科 佐藤典子

【はじめに】IV型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖 (COL4A1) をコードする *COL4A1* のバリエーションにより、孔脳症や裂脳症などを呈することが知られている。障害された脳の部位に応じて、不随意運動、けいれん、知的発達症などを呈する。常染色体顕性 (優性) 遺伝形式であり、*COL4A1* 関連疾患と表現される。近年、その表現型は幅広いことが報告されている。*COL4A1* 遺伝子は2022年4月より非保険ではあるが商業ベースで解析が可能となり、診断は家系内の健康管理の観点からも有益である。

【目的】*COL4A1* 関連疾患の頭部画像所見の特徴を検討すること。

【方法】胎児期に脳室拡大と小脳低形成を指摘され、*COL4A1* 関連疾患と診断された1歳3か月の男児の頭部MRI画像の特徴を詳細に検討した。本症例は基底核の変形と脳梁菲薄化、小脳低形成など、tubulinopathy に類似した所見を有しており、tubulinopathy と *COL4A1* 関連疾患の特徴を比較した。

【結果】症例は1歳3か月男児。健常な両親の第1子として、在胎39週3日、頭囲32.5cm (-0.58SD)、誘発分娩で出生。胎児期に脳室拡大と小脳低形成を指摘され、出生後の頭部MRIで脳室壁のヘモジデリン沈着を認めた。眼科的異常はなかった。生後3か月で小頭傾向を認め、以降は四肢の痙性が目立つようになった。当院で生後9か月に行った頭部MRIで脳室拡大、小脳低形成と脳梁の菲薄化、基底核の変形 (線条体の癒合と左右非対称) に加え、

視床や内包、右後頭葉、右上側頭回、小脳などに新旧の出血性病変を認めた。基底核所見から tubulinopathy を鑑別にあげたが、陳旧性出血性病変があったことから、胎生期からの脳血管障害イベントが考えられ遺伝性脳小血管病を疑った。*COL4A1* 解析を行ったところ、病因と考えられるバリエーションを認め、診断に至った。

【考察】COL4A1は、小血管における基底膜のIV型コラーゲンを構成し、その安定化に寄与する。

*COL4A1* 関連疾患は基底膜の脆弱化から、胎児期から成人期までの幅広い年齢における頭蓋内出血や脳梗塞の他、孔脳症や裂脳症、水無脳症を来し、てんかん、脳性麻痺、発達遅滞などを呈する。脳外では眼や腎、心血管症状を認める。鑑別に挙げた tubulinopathy では易出血性の報告はなかったため、*COL4A1* の遺伝子解析を優先した。家族歴や他臓器病変がなく、脳形成異常が疑われる場合も、胎児期から小児期に発症した出血性病変がある場合は *COL4A1* 関連疾患を鑑別すべきである。

【参考文献】

1.The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. Marije E C Meuwissen, Dicky J J Halley, Liesbeth S Smit, et al. *Genet Med*.2015 Nov;17(11):843-53.

2.Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. Sara Zagaglia, Christina Selch, Jelena Radic Nisevic, et al. *Neurology*.2018 Nov 27;91(22):e2078-e2088.

## 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

脳神経小児科 竹下絵里

共同研究者：同上 末永祐太、本橋裕子、齋藤貴志、

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394名(72%)、1～4例109名(20%)、5～9例29名(5%)、10例以上18名(3%)だった。総患者数は736例で、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:3例、その他の遺伝性疾患:112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82名(57%)から有効回答を得た。総患者数は、308例(男性160例、女性148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か月～18歳(中央値5歳)だった。内訳は遺伝性230例(75%)、後天性50例(16%)、特発性18例(6%)、分類不能10例(3%)だった。遺伝学的検査は163例(53%)で実施、146例(90%)で変異が同定された。罹患部位は全身性105例(34%)で最多、局所性35例(11%)だった。病状の経過は停止性221例(72%)、進行性66例(21%)、病状の変動性は持続性112例(36%)、発作性112例(36%)が多かった。151例(49%)でその他の運動徴候を有

し、痙縮71例(47%)が最多だった。198例(64%)で合併症を認め、中枢神経症状182例(92%)が最多だった。脳MRIは262例(85%)で実施、124例(47%)に異常所見があった。289例(94%)が治療を受け、内服加療279例(91%)が最多、165例(59%)は単剤だった。

### 【考察】

日本での小児期発症のジストニアに関する疫学調査

として、2008年に舟塚らは、1026名の小児神経専門医を対象に質問票調査を実施し、一次調査で421名(41%)の回答を得、うち114名(27%)に診療歴があり、総患者数は579例だった。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例多い結果だったが、多数例の診療を行っている専門医は少数であった。先行研究の患者の病型は、一次性146例(25%) (遺伝性

性が103例(17%) (DYT1が12例))、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%)だったのに対し、本研究では遺伝性が467例(63%)と多数を占めた。本研究で遺伝性が多く脳性麻痺が少なかった理由は、遺伝子解析技術の進歩によりジストニアの病因が明らか

になった例が増えたこと、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。本研究の結果では、乳児期発症例の病因は多様であり、それ以降に発症する例ではDYT10、DYT5が多かった。

### 【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  
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 *ATP1A3* 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 a patient with *COL4A* variant presenting basal ganglia malformation (combined the head of caudate nucleus and putamen) and cerebellar atrophy, which resembled tubulinopathy. It was very difficult to distinguish this patient from tubulinopathy from the clinical view point.

Sasaki et al. proposed new diagnostic criteria for the disorders caused by *ATP1A3* abnormalities, which have been expanded more than 10 variants of the disorder. Genetic analysis is essential for these disorders. Sasaki et al. also proposed new diagnostic criteria for the movement disorder by *GNAO1* variant. For those who suffers severe movement symptoms by this disorder, there is an effective treatment method (deep brain stimulation). Therefore, an early and precise diagnosis is very important for this disorder.