

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

本橋裕子

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。可能であれば患者参加型の登録システムの確立を目指す。

2) 遺伝学的検査：症状から本対象疾患が疑わしい場合は、次世代シーケンサーによる遺伝子解析で原因遺伝子の探索を行う。必要に応じて全エクソーム解析を行う。

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細胞樹立と病態解析：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

本橋裕子（令和5年度）

（佐々木征行 令和3・4年度）

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 竹下絵里

同上病院 馬場信平

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、住友典子、山本

薫、今井憲、末永祐太

3. 研究成果

1) 患者疫学調査：小児期に発症する不随意運動症を有する症例を抽出し、症例・症例集積・疫学研究を行った。症例登録システムとして、医師主導のインハウスの症例データベースの基盤を整備した。小児期発症ジストニアの全国調査の二次調査を行い、ATP1A3関連疾患のジストニアの臨床的特徴と診療実態を明らかにした。

2) 遺伝学的検査：遺伝学的検査により、ATP1A3関連神経疾患3例、WDR45異常症1例、GNAO1異常症1例、ECHS1異常症1例、POLR3A異常症2例、COL4A1関連疾患1例、14q12欠失症候群1例、TMEM63A関連髄鞘形成不全症1例などを確定診断した。また、それぞれの自然歴に関する知見を得た。

3) ガイドライン作成：ATP1A3 関連神経疾患に polymicrogyria を呈する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案を作成し、診断の手引き案を作成した。また、GNAO1 異常症の診断の手引き案を作成した。

4) iPS細胞樹立と病態解析：8例の疾患特異的 iPS細胞の樹立に成功した（小児交互性片麻痺（AHC、ATP1A3 異常症）4例 POLR3 関連疾患 4例）。4例の AHC 患者由来 iPS 細胞を分化誘導し、単層培養、脳オルガノイドの双方で、ATP1A3 を発現する神経細胞を得ることができた。脳オルガノイドにおいて、熱負荷ストレス時に、AHC 患者特異的な NOS の上昇を見出した。

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. 進行性ミオクロースステんかん. 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.
 6. Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y,
Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato
N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K. An
open-label administration of bioavailable-
form curcumin on patients with Pelizaeus-
Merzbacher disease. Pediatr Neurol. 2024
Feb;151:80-83.
 7. Kawano O, Saito T, Sumitomo N,
Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y,
Nakagawa E, Mizuma K, Tanifuji S, Itai
T, Miyatake S, Matsumoto N, Takahashi
Y, Mizusawa H, Sasaki M. Skeletal
anomaly and opisthotonus in early-onset
epileptic encephalopathy with KCNQ2
abnormality . Brain Dev . 2023
Apr;45(4):231-236. doi: 10. 1016/j. braindev.
2022. 12. 004.
 8. Tabata K, Sasaki M, Inoue K, et al. A
familial 2p14 microdeletion disrupting actin-
related protein 2 and Ras-related protein
Rab-1A genes with intellectual disability
and language impairment . Eur J Med
Genet. 2022 Mar; 65(3):104446.
 9. Hashimoto K, Baba S, . . , Takeshita E,
Shimizu-Motohashi Y, Saito T, Inoue K,
Sasaki M, et al. Long-term changes in
electroencephalogram findings in a girl with
a nonsense SMC1A variant: A case report.
Brain Dev. 2022 Sep;44(8):551-557.
 10. Aihara Y, Sumitomo N, Shimizu-Motohashi

Y, Inoue K, Goto Y, Komaki H. Long-term
follow-up case of 14q12 deletion syndrome: A
case report. Brain and Development Case
Reports. June 2024 June;2 (2): 100013.

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】小児期に発症する不随意運動症をきたす遺伝性疾患は多数存在する。いずれも希少疾患であり、神経画像や生化学的検査などに加え、遺伝学的解析にて診断をつける。希少疾患であるため、その自然歴も不明な点が多い。

【目的】小児期発症の不随意運動症を呈する疾患の神経画像と臨床的特徴を明らかにする。

【方法】国立精神・神経医療研究センター脳神経小児科が診療している患者で、不随意運動を含む運動障害を呈する症例の神経画像、診断手順と臨床像を検討し、過去の報告と比較する。

【結果】①*COL4A1* 変異が遺伝学的に確認された症例 7 例の頭部画像を検討した。*COL4A1* 関連疾患は血管壁異常による出血や梗塞を起因とする破壊が原因で孔脳症や裂脳症を来すことで知られるが¹⁾、孔脳症を呈さない症例も多かった。また、基底核の形態または信号異常や、虚血と考えられる基底核や小脳歯状核の T2WI と FLAIR 高信号も診断の手掛かりとなると考えられた。②14q12 欠失症候群を有する 40 歳患者の小児期から成人期の特徴を検討した。14q12 欠失症候群は出生後の小頭、精神運動発達遅滞、てんかん、不随意運動、脳梁欠損を特徴とする。コレアは成人期まで持続し、てんかんは成人期には目立たなくなるという特徴があった。なお、本症例は過去の報告と比較しても最高年齢患者の報告となる²⁾。③*TMEM63A* 関連髄鞘形成不全症の家族例の臨床像を検討した。頭部 MRI 検査で大脳/小脳白質にびまん性に T1WI 低信号、T2WI 高信号を認め、頸髄後索にも T2WI 高信号を認めた。発端者である患者以外に、母方家系に複数名幼少期の眼振、斜視、運動発達遅滞を呈する家族が存在

し、*TMEM63A* のバリエントが同定された。家系内での表現型の違いがあること、眼振は年齢とともに目立たなくなることが分かった。

【考察】いずれの症例も不随意運動や臨床像の特徴、神経画像をはじめとする各種検査結果に加え、遺伝学的解析で診断をつけることができている。希少疾患であり、既報から得られる情報も限定的である。今後症例の蓄積を行い、疾患の特徴を明らかにしていくことで、診断や診療の指針作成、また、将来的には治療法開発研究促進に貢献していきたい。

【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. Long-term follow-up case of 14q12 deletion syndrome: A case report. Aihara Y, Sumitomo N, Shimizu-Motohashi Y, Inoue K, Goto Y, Komaki H. Brain and Development Case Reports. June 2024 June;2 (2): 100013.
3. Spinal cord involvement and paroxysmal events in "Infantile Onset Transient Hypomyelination" due to TMEM63A mutation. Tonduti D, Mura E, Masnada S, Bertini E, Aiello C, Zini D, Parmeggiani L, Cantalupo G, Talenti G, Veggiotti P, Spaccini L, Iascone M, Parazzini C. J Hum Genet. 2021 Oct;66(10):1035-1037.

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℃)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】

新規に1名の患者検体を追加し、計4名の患者から樹立したAHC-iPS細胞を用いた。iPS細胞からATP1A3を発現する神経細胞への分化誘導、GAD/GABAを発現する神経細胞の誘導を単層培養、脳オルガノイド培養の双方にて確認した。脳オルガノイド培養にて誘導したAHC-神経細胞において、熱ストレスによる神経活動マーカー(c-Fos)を検出した。また、熱ストレスによって、主に神経細胞以外の細胞(Nestin 陽性細胞、GFAP 陽性細胞)で活性酸素種が上昇することを認めた。

【考察】

AHC-神経細胞では、GAD/GABAを発現する神経細胞が共存する環境下であっても、熱ストレスによって誘導される神経活動が維持されることがわかった。熱ス

トレスによって Neuronal hyperactivity が誘導されることは単層培養の実験で示されており(4)、本研究の結果から、単層培養、脳オルガノイドの双方で、熱ストレスによって引き起こされる AHC 病態モデルを構築することができたと考える。このモデルを用いて、熱以外のストレスによっても同様の表現系が観察されるか検討していく。熱ストレスによって誘導される活性酸素種の上昇は、主に成熟神経細胞以外の細胞で起きていることがわかった。近年、酸化ストレスとてんかん誘導に関する報告が出てきている。ストレスによって引き起こされる活性酸素種の上昇が病態に寄与するか inhibitor などを用いて詳細な解析を行なっていく必要がある。

【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)、別の細胞種、おそらくはより未熟な神経幹細胞で活性酸素種の上昇が起こることが本研究で明らかになった。今後、活性酸素種の上昇がどのように疾患の病態に寄与するのか明らかにする計画である。

【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】

患者 3 名 (*POLR3B* 1 名、*POLR1C* 2 名) と健常人 1 名の PBMCs のロングリード RNA-seq を行い、解析に十分な量と質のデータを取得した。また、wf-transcriptome と公開データ・データベース、エンリッチメント解析ツールを活用したデータ解析系を構築した。具体的には、①wf-transcriptome を用いた患者と健常人の網羅的な splice isoform pattern の解析。②患者特異的に intron retention が起きている遺伝子と起きていない遺伝子のリストアップ。③リストアップ

遺伝子のエンリッチメント解析による生物学的意義の探索。④公開データ・データベースを活用し本症の表現型に関わる遺伝子の重点的解析である。これまでに *POLR1C* の患者特異的イントロンリテンションを確認したほか、*NARS1* にも患者特異的にイントロンリテンションを観察した。*KARS1*、*RARS1*、*EPRS1* など *NARS1* の類縁の aminoacyl-tRNA synthetase 遺伝子が先天性大脳白質形成不全症の原因遺伝子として同定されており、本疾患の髄鞘形成不全に関与している可能性が見いだされた。

【考察】

今後、明らかになったデータ解析系の課題を解決しつつ、患者と健常人との遺伝子発現差解析の結果と合わせ、イントロンリテンションと遺伝子発現量との相関関係に関する解析を進めていく予定である。また、*POLR1C*、*POLR3B*、*POLR3A* 変異患者と健常人の iPS 細胞でオリゴデンドロサイトへの分化誘導実験を行い、疾患標的細胞でも同様に解析を行う予定である。

【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].
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

齋藤貴志

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部

【緒言】小児期発症の神経疾患は、症状の特異性に乏しいことや、個々の疾患が非常に稀であることから、診断が困難であることが指摘されている(1)。一般的に、稀少疾患は80%が遺伝的要因により発症し、50%が小児期に発症すると言われている。次世代シーケンサーの導入により、遺伝子異常が考えられる疾患は、エクソーム解析で25-50%が診断され、全ゲノム解析はそれよりも10-15%診断率が高くなると言われている(2)。診断に至る例が増えてはいるものの、これらの技術でも、診断に至らないこともある。小児期発症の神経難病では、同一の疾患あるいは遺伝子異常でも症状は多様であり、発症時期や、成長により変化しうる。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い。一方、近年、これまで対症療法以外にはほとんど治療法の無かった希少疾患に対しても、自己免疫疾患・炎症性疾患に対する抗体医薬品や、核酸医薬品、遺伝子治療を含む様々な医薬品が開発されつつあり、これらの疾患に対する効率的な診断や自然歴に関する知見を収集、蓄積することが必要とされている。これらに対応するため、小児期発症の希少神経疾患のデータベースの作成が必要である。

【方法】(1)これまでの検討で、既存の小児神経科病名登録では、重複しないIDで、1964件の病名データの登録があり、疾患分野では、てんかん、筋疾患、精神・運動発達遅滞がそれぞれ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%)などがあつた。主病名は679件の登録があつた。「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%)であつた。てんかん、知的発達症の合併例が多いことを踏まえ、データベース個票を作成する。(2)市販のアプリケーションソフトを用いて、病名のほか画像や動画などのデータを登録可能

なデータベースを作成する。

【結果】(1)診療の一環として行なった診断情報を登録し、病名以外に、疾患に関連する遺伝子名や検査所見等を入力可能な個票を電子カルテ上に作成した。(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、患者個人または数人ごとに記録メディアが作成されるため、整理や利用に制約がある。このため、映像データを記録メディアからハードディスクにデータを移した上、市販のデータベースソフトウェアを利用することが整理、活用に必要なものである。これらのデータを集積するための研究の承認をうけた。

【考察】 今後は入院患者を中心に、データの登録を進める予定である。また、画像や動画に関しては、データの登録を進める。また、今後の研究での活用を考えて、データベースを拡充し、これまでに記録された映像や画像についても、症状などのタグを付与し、検索性を向上させ、記録する動画の標準化などを進める予定である。

【結論】小児希少疾患の病名や検査結果、映像などを含むデータを集積することで、これらの疾患に対する効率的な診断や自然歴に関する知見を収集できるほか、様々な形での二次利用による研究への貢献が期待される

参考文献

1. Crowther LM, Poms M, Plecko B. Multiomics tools for the diagnosis and treatment of rare neurological disease. J Inherit Metab Dis. 2018 May;41(3):425–34.
2. Sullivan JA, Schoch K, Spillmann RC, Shashi V. Exome/Genome Sequencing in Undiagnosed Syndromes. Annu Rev Med. 2023 Jan 27;74(1):489–502.

ATP1A3 バリエントを有する患者のジストニア診療

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、馬場信平、齋藤貴志、佐々木征行、本橋裕子

【緒言】

2020 年 2 月～2022 年 2 月に小児神経専門医を対象に、日本における小児期発症のジストニアに関する質問票調査を実施した。その結果、遺伝性が 467 例 (63%) を占め、特に DYT10、DYT5、ATP1A3 関連疾患 (DYT12 を含む) が多いという結果が得られた。この中で ATP1A3 関連疾患は多彩な表現型を呈し、ジストニアの詳細は把握されておらず、DYT5 や DYT10 とは異なり、ジストニアに対する管理、対応も確立していない。

【目的】

小児期発症のジストニアに関する質問票調査から、ATP1A3 関連疾患のジストニアの臨床的特徴と診療実態を明らかにする。

【対象・方法】

2020 年 2 月～2022 年 2 月に小児神経専門医を対象に実施した小児期発症のジストニア診療に関する質問票調査の二次調査で得られた ATP1A3 関連疾患の患者 31 名のうち、ATP1A3 バリエントが同定されている 28 名を対象に、回答結果を集計、分析した。

【結果】

患者の性別は男性 15 名、女性 13 名、調査時年齢 5 歳 10 か月～51 歳 7 か月 (中央値 10 歳 6 か月) だった。ジストニア発症時年齢は 0 か月～16 歳 1 か月 (中央値 1 歳 0 か月)、乳児期 (0～2 歳) 発症 21 名 (75%)、小児期 (3～12 歳) 発症 5 名 (18%)、青年期 (13～20 歳) 発症 2 名 (7%) で、家族歴なしが 26 名 (93%)、家族歴ありが 2 名 (7%) だった。ジストニアの部位については、局在性 0 名、分節性 2 名 (7%)、全身性 16 名 (57%)、多巣性 10 名 (35%)、ジストニアの経過については、停止性 12 名 (43%)、進行性 12 名 (43%)、不明 4 名 (14%)、ジストニアの変動性については、持

続性 9 名 (32%)、発作性 20 名 (71%) だった。ジストニア以外の運動徴候については、なし 8 名 (29%)、あり 20 名 (71%) で、具体的には痙縮 1 名 (4%)、小脳失調 9 名 (32%)、ミオクロヌス 3 名 (11%)、(ジストニアが) 発作性ジスキネジアの一部 4 名 (14%)、舞踏症 9 名 (32%)、その他 3 名 (11%) だった。ジストニア以外の症状については、なし 4 名 (14%)、あり 24 名 (86%) で、中枢神経症状は 24 名 (86%) に認めた。頭部 MRI は全例が実施しており、異常なし 22 名 (79%)、異常あり 6 名 (21%) だった。ジストニアの治療歴はなしが 2 名 (7%)、ありが 26 名 (93%) で、内服薬の使用ありは 25 名 (89%) で、1 剤が 9 名 (32%)、2 剤が 3 名 (11%)、3 剤以上が 13 名 (46%) だった。ジアゼパム 9 名 (32%)、クロナゼパム 13 名 (46%)、トリヘキシフェニジル 5 名 (18%)、L-ドーパ 5 名 (18%)、フルナリジン 8 名 (29%) だった。

【考察】

ATP1A3 関連疾患の患者の表現型は幅広く、交互性片麻痺、運動・知的障害、てんかん、眼球運動異常、ジストニアを含む不随意運動など多彩な症状を呈する。本疾患でのジストニア診療に関する詳細は把握されていないが、今回の調査で約 7 割が乳児期に発症し、約 6 割が全身性で、約 7 割が発作性であることがわかった。ATP1A3 関連疾患の患者のジストニアに対する治療法は確立されておらず、本調査でも約 9 割がジストニアに対する治療歴があり、半数近くが 3 剤以上の薬剤使用を行っており、ベンゾジアゼピン系や Ca 拮抗薬を用いている例が多かった。ATP1A3 関連疾患の患者のジストニアでは難治に経過する例の報告もあり、今後各治療に対する有効性や症例ごとの詳細な経過を把握し、ATP1A3 遺伝子の機能解析とともにエビデンスを積み重ねていくことが必要である。

【結論】

ATP1A3 関連疾患の患者のジストニアは乳児期発症、全身性、発作性であることが多く、大部分が治療を要し、難治に経過する例もある。

【参考文献】

1. Li Y, Liu X, Wang C, Su Z, Zhao K, Yang M, Chen S, Zhou L. Molecular and clinical characteristics of

ATP1A3-related diseases. Front Neurol. 2022 Jul 26;13:924788.

2. Salles PA, Mata IF, Brünge T, Lal D, Fernandez HH. *ATP1A3*-Related Disorders: An Ever-Expanding Clinical Spectrum. Front Neurol. 2021 Apr 1;12:637890.

3. Samanta D. Management of Alternating Hemiplegia of Childhood: A Review. Pediatr Neurol. 2020 Feb;103:12-20.

小児期発症不随意運動症の診療実態に関する研究

国立精神・神経医療研究センター病院

脳神経小児科 馬場信平

緒言

自己免疫性脳炎では意識障害、けいれんに加えて不随意運動の発症が多いことが知られる。近年成人例の知見の積み上がりは目覚ましいものがある一方で、小児期発症例はその疾患の希少性・診断の困難さもあり、その臨床像や治療に対する理解は進んでいない。

方法

当院で診療を受けた、Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)の13歳男子(症例1)、FIRESの19歳女性(症例2)抗NMDA受容体脳炎の1歳男児(症例3)について、臨床経過・頭部画像・脳波・治療反応性を評価した。

結果

症例1:13歳男子。9歳時にFIRESを発症、知的退行と薬剤抵抗性てんかんを後遺とした。11歳頃からてんかん発作が頻回となり、持続的な不随意運動とそれに伴う運動退行が出現、寝たきりとなった。FDG-PETでは両側基底核に強い代謝亢進を認めた。病因となる有意な抗神経抗体の上昇は検出されなかったが、抗TPO抗体・抗GAD抗体の上昇があり、不随意運動の出現に自己免疫的機序の関連が推定された。免疫療法を導入したところ不随意運動が改善、運動機能が向上した。

症例2:19歳女性。4歳時にFIRESを発症、重症心身障害、薬剤抵抗性てんかんを後遺とした。18歳からてんかん重積、呼吸不全による緊急入院を複数回要し、夜間人工呼吸器が導入された。てんかんコントロールの改善を期待してケトン食療法を導入したところ、てんかん発作の頻度・程度が軽減されたのみならず、呼吸状態の安定化が得られ、人工呼吸器を離脱し得た。

症例3:1歳男児。急性発症した一側下肢の運動麻痺とそれに伴う独歩不能、びくつきを主訴に当院を受診した。経過中にびくつきは自然に消失し、意識障害や意識の変容はなかった。Rasmussen 脳炎といった自己免疫的機序に関わる脳炎を想定し、免疫グロブリン療法を導入したところ運動症状は緩徐に回復、独歩

を再獲得した。後日髄液の cell-based assay で抗NMDA受容体抗体が検出され、抗NMDA受容体脳炎と診断した。

考察

FIRESは急性期の超難知性けいれん重積とそれに連続する慢性期の薬剤抵抗性てんかん、神経学的退行を特徴とし、発症には自己免疫的機序の関与が推定されている。現在までの知見はその急性期の管理に集中しており、不随意運動出現を含めた慢性期の症状やその病態、治療法の報告に乏しい。症例1からはFIRESは慢性期においても緩徐な神経学的退行を呈しうることで、その際不随意運動を伴いうることを示唆された。また本症例の不随意運動に対しては免疫療法が一定の効果を示した。症例2からはケトン食療法はFIRESの慢性期においても有効である可能性があること、てんかんのみならず全身状態の改善に寄与する可能性を示した。

症例3は不随意運動、単麻痺が主たる症状で、経過中に脳炎を想起する意識障害や精神症状を欠いたこと、FDG-PETでの集積低下域が一脳葉に限局していたことは抗NMDA受容体脳炎として非典型的であった²⁾。乳幼児期発症例の臨床像として留意すべきである。

結論

本研究では希少疾患であるFIRES・抗NMDA受容体脳炎について、小児期の臨床像にハイライトを当て、その病態や治療法に関する示唆を得た。今後多施設・多数例での検証が期待される。

参考文献

- 1) Wickstrom R, et al. Epilepsia 2022;63:2840-2864.
- 2) Titulaer MJ et al. Lancet Neurol. 2013;12:157-165.

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. Further, both monolayer culture and brain organoids were achieved from iPS cells derived from individuals harboring ATP1A3 variants. An increase in NOS during heat stress was observed in brain organoids from patients with AHC.

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. ATP1A3-related diseases were specifically assessed to clarify their clinical characteristics, which revealed dystonia begins in infancy, and are often symptomatic, systemic, or paroxysmal, and most of them were drug resistant.

Motohashi et al. conducted case series studies to clarify the natural history of genetic disorders manifesting movement disorders, in relation to brain images. This revealed the natural history and brain image characteristics of individuals with COL4A variants, 14q12 deletion syndrome, and TMEM63A variants. It was shown that individuals with COL4A variants may present with basal ganglia malformation and cerebellar atrophy, which resemble tubulinopathy. The study of 14q12 deletion syndrome elucidated the persisting chorea, whereas the epilepsy becomes less prominent in the adulthood. The familial case with TMEM63A variants provided the suggestive data on long term course of the nystagmus and the central nervous system involvement.

Saito proceeded with the establishment of patient registry database.

Baba et al. studied the cases with non-genetic diseases manifesting movement disorders, and conducted case series studies on febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) and anti NMDAR autoimmune encephalitis. These studies elucidated the potentially effective therapeutic approaches.

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.