

## AADC 欠損症の遺伝子診断

研究分担者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 小児科講師  
研究協力者 久保田 哲夫 安城更生病院 小児科

### 研究要旨

AADC 欠損症は眼球回転発作とジストニア発作が特徴的であり臨床的に疑うことができるが、診断には特殊な髄液検査と遺伝子解析が必要であり、国内における AADC 欠損症診断例は 3 家系 4 例のみであった。乳児期から臨床的に AADC 欠損症が疑われ、遺伝子解析で DDC の変異を認め、国内 5 例目となる AADC 欠損症を新たに診断した。症例は 1 歳、男児。生後 3 か月から眼球偏位とジストニア発作をきたし、生後 9 か月に髄液検査で 5-HIAA, HVA, MHPG の低下、L-DOPA の上昇を認めた。Sanger 法による遺伝子解析の結果、複合ヘテロ接合性ミスセンス変異(p.Tyr79Cys, p.Asp252Gly)を認めた。AADC 欠損症の確定診断には DDC 全領域の解析が必要であり、特徴的な臨床症状を周知する必要がある。

### A．研究目的

AADC 欠損症は、DDC 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝の先天性代謝異常症であり、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 Aromatic amino acid decarboxylase (AADC) の機能低下が原因である。AADC の酵素作用によって、5 水酸化トリプトファンがセロトニンに、L-DOPA がドパミンに変換されるため、AADC 欠損症ではセロトニンとドパミンの 2 系統のモノアミン系神経伝達物質の産生が著明に低下する。症状としては、発達遅滞、ジストニアを主体とする錐体外路徴候、発作性異常眼球運動、発汗や皮膚発赤などの自律神経症状、神経過敏、睡眠障害など難治性の多様な神経症状をきたし、多くは重度の発達障害を示し、座位も不能なことが多い。AADC 欠損症の症状の特徴として日内変動が認められる。これは、睡眠によってジストニアや異常眼球運動などの発作症状が改善し、覚醒時間が長くなると発作が起きてくる。診断のためには髄液のモノアミン代謝物質の測定が必要であり、通常的一般検査では診断されないため国内での確定診断例はこれまでのところ 3 家系 4 例のみであった。今回、ジストニア発作と異常眼球運動を契機に AADC 欠損症が疑われ、髄液検査と遺伝子解析で国内 5 例目となる AADC 欠損症の確定診断を行ったので報告する。

### B．研究方法

症例：1 歳男児。血族婚ではない健康両親の第一子。在胎 37 週 5 日帝王切開で出生。仮死なし。出生時体重 2006 g、身長 45.5 cm、頭囲 32.0 cm。生後 3 か月から異常眼球運動(眼球偏位)が出現。易刺激性が強く、刺激後に四肢・体幹を過伸展させるジストニア発作が 1-4 時間持続し、左右差を認めることもあった。脳波は発作間欠期には背景活動は正常で、てんかん性異常波は認められず、ジストニア発作時には左後頭から 9-11Hz の波形が持続した。頭部 MRI にも明らかな異常は認められなかった。当初、非定型的ながらも小児交互性片麻痺やびっくり病/過剰驚愕症が疑われたが、クロナゼパムとクロバザムは無効だった。しいに異常眼球運動が目立ちはじめ、AADC 欠損症が疑われ、生後 9 か月の髄液検査では、5-HIAA <1.0 ng/ml (21.8-64.2), HVA 1.4 ng/ml (53.7-169.8), MHPG <1.0 ng/ml (9.4-20.6), L-DOPA 32.0 ng/ml (<2.0) と特徴的变化を示し、AADC 欠損症と臨床的に診断された。生後 10 か月の身長は 72.0 cm、体重 7.9 kg、頭囲 42.5 cm で胸腹部に異常を認めず、外表奇形もなかった。1 歳でも追視・固視はなく、未頸定で寝返りも不能であり、数日に 1 回のジストニア発作を繰り返す。

遺伝子解析：両親の同意を得て、患児および両親から採血し、ゲノム DNA を抽出した。DDC 遺伝子のエクソ

ン2からエクソン14までの全コード領域と近傍イントロンをPCRで増幅後にサンガー法による直接塩基配列解析を行ない、野生型と比較した。変異を認めたエクソンについては、両親の解析を追加し由来を確認した。同定された変異については、HGVS (<http://www.hgvs.org>)で過去の報告の有無を、PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)とSIFT (<http://sift.jcvi.org>)で病原性の程度を確認した。

#### (倫理面への配慮)

山形大学医学部倫理委員会の承認を受け(平成22年1月18日 第137号)保護者から同意を得た。

#### C. 研究結果

DDC遺伝子に複合ヘテロ接合性ミスセンス変異(c.236A>G in exon 3, p.Tyr79Cys; c.755A>G in exon 7, p.Asp252Gly)を認めた。c.236A>Gは父由来、c.755A>Gは母由来であった。両変異ともHGVSに登録はなく、PolyPhen-2ではprobably damaging、SIFTではdamagingの判定であり、病的変異と考えられた。

#### D. 考察

AADC欠損症の確定診断は従来AADC酵素活性の測定によりなされてきたが、近年ではAADCをコードするDDC遺伝子の変異解析によって行われることが増えている。本例でも酵素活性の測定は行われていないが、眼球変異やジストニア発作などの臨床症状と髄液モノアミン代謝物のAADC欠損症に特異的な測定値に加え、DDC遺伝子にそれぞれ父および母由来の病的変異と考えられる2つのミスセンス変異を認めたことから、AADC欠損症と確定診断された。AADC欠損症の患者数が多い台湾では創始者効果によって1VS6+4A>T変異が患者の80%以上のアレルに認められるが、それ以外はAADC欠損症の変異好発部位はなく全エクソンに分布している。今回の症例でも両親の変異は異なっており、AADC欠損症の変異スクリーニングにおいては全エクソンの解析が必要である。

AADC欠損症の臨床症状には症例ごとに変化がみられるが、眼球偏位もしくは眼球回転発作 oculogyric crisisと、ジストニアなどの運動障害は全例に認められる。今回の症例においても発症早期から眼球偏位とジストニア発作が認められており、早期診断の重要な臨床徴候である。今回の症例では主治医がAADC欠損症

の特徴的な臨床症状を知っていたために、非常に早い時期からAADC欠損症が疑われ、髄液検査が行われ、遺伝子解析の依頼がなされた。AADC欠損症の頻度は未だ少ないが、特殊な髄液検査を必要とする診断の困難さから見かけ上の患者数が少ないだけで、潜在的な患者数はより多いと考えられる。近年、GC-MS法を用いて尿中のVMAと3-o-methyl dopaを組み合わせたAADC欠損症の非侵襲的診断方法や、原因不明の発達遅滞例における全エクソーム解析による診断がなされているが、それらが実用化されるまでは、AADC欠損症自体の啓蒙活動が早期発見に最も重要である。

#### E. 結論

国内5例目となるAADC欠損症の遺伝子診断を行ない、両アレルとも未報告の変異であった。AADC欠損症の確定診断にはDDC全領域の解析が必要であり、特徴的な臨床症状を周知する必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Miya K, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Kinoshita T, Matsumoto N: *PIGA* mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology* 2014;82(18):1587-1596

##### 2. 学会発表

1) Jun Tohyama, Noriyuki Akasaka, Yu Kobayashi, Shinichi Magara, Hideshi Kawashima, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto, Hiroto Saitsu: Genetic analysis in infantile epileptic encephalopathies with movement disorder: a single center study. 11th European Congress on Epileptology: Stockholm, Sweden; 2014年6月-7月

2) 加藤光広: 次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後. 第117回日本小児科学会学術集会, 名古屋; 2014年4月

3) Kazuyuki Nakamura, Mitsuhiro Kato, Hideki Hoshino, Hiroshi Terashima, Hitoshi Osaka, Shinichi Nakamura, Jun Tohyama, Takashi Shiihara, Masaya Kubota, Kiyoshi Hayasaka, Hiroto Saitsu: De novo mutations in *GNAO1* cause epileptic encephalopathy and involuntary movement. (English session) 第56回日本小児神経学会総会, 浜松

2013年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし