

精神運動発達遅滞と筋緊張低下を呈し，全エクソームシーケンスにより確定診断に至ったGNAO1異常症の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-07-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 橋詰, 拓摩, 佐藤, 孝俊, 柳下, 友映, 村上, てるみ, 朝野, 仁裕, 山本, 俊至, 永田, 智 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00033218

精神運動発達遅滞と筋緊張低下を呈し、全エクソームシーケンスにより 確定診断に至った *GNAO1* 異常症の 1 例

¹東京女子医科大学小児科

²大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

³東京女子医科大学ゲノム診療科

ハシヅメ タクマ サトウ タカトシ ヤナギシタ トモエ ムラカミ テル ミ
橋詰 拓摩¹・佐藤 孝俊¹・柳下 友映¹・村上てるみ¹
アサノ ヨシヒロ ヤマモト トシユキ ナガタ サトル
朝野 仁裕²・山本 俊至³・永田 智¹

(受理 2022 年 2 月 16 日)

GNAO1-Related Disorder in a Patient with Psychomotor Developmental Delay and Hypotonia

Takuma Hashizume,¹ Takatoshi Sato,¹ Tomoe Yanagishita,¹ Terumi Murakami,¹
Yoshihiro Asano,² Toshiyuki Yamamoto,³ and Satoru Nagata¹

¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

²Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

³Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

GNAO1-related disorder is a rare neurodevelopmental disorder associated with epilepsy, developmental delay, and involuntary movements. We encountered a patient with this condition through a research project of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD). The patient was 11 months old at the initial visit and exhibited developmental delay and hypotonia. He had been routinely examined but showed no abnormalities on brain magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid examination and neurophysiological tests. Truncal hypotonia gradually became evident, but he developed at a moderate pace and walked short distances. At the age of 4 years and 11 months, he received an electroencephalogram and spinal MRI, but no significant results were obtained. At this point, he could walk about 5 meters without support, eat without dysphagia, and understand easy instructions. At the age of 5 years and 4 months, he entered the IRUD with written informed consent from his parents. Chromosomal microarray testing showed no abnormalities, but whole exome sequencing revealed a known variant (NM_020988.3 (*GNAO1*):c.626G>A [p.Arg209His]) with *de novo* symptoms. *GNAO1* is a causative gene of intractable epilepsy; however, epilepsy is not the most significant factor in some cases. Rather, developmental delay, hypotonia, and involuntary movements are the main clinical features. As there was no contrary evidence, we diagnosed this patient as having a *GNAO1*-related disorder. Therefore, we confirmed the usefulness of whole exome sequencing in undiagnosed pediatric cases.

Keywords: *GNAO1*, psychomotor developmental delay, hypotonia, whole exome sequencing

Corresponding Author: 佐藤孝俊 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学小児科 sato.takatoshi@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.92.2_62

Copyright © 2022 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

緒 言

GNAO1 は、2013 年に難治性てんかんの原因遺伝子として報告された¹⁾。その後の研究で、薬剤抵抗性のでんかんだけでなく、精神運動発達遅滞や筋緊張低下を呈することもあり²⁾、複数の表現型を持つことがわかっている。徐々に症例の集積がなされているものの、その臨床像の理解は十分ではなく、稀な疾患であると言える。

今回、原因不明の精神運動発達遅滞、筋緊張低下を指摘され、各種精査を行うも、長期間、診断確定に至らなかったが、未診断疾患イニシアチブ (IRUD) による全エクソームシーケンスにより、GNAO1 異常症の診断に至った男児例を経験した。既報告例との比較とともに報告する。

症 例

患者：0 歳 11 か月，男児。

主訴：運動発達遅滞。

家族歴：母（生下時 35 歳）側弯症，父（生下時 34 歳）なし，母方祖母 Parkinson 病，3 親等以内に近親婚なし。

周産期歴：在胎 39 週 3 日，出生体重 3,480 g，出生身長 60.0 cm，仮死なく出生。タンデムマススクリーニング検査での異常指摘なし。

アレルギー：小麦，卵アレルギーあり，その他なし。

現病歴：出生後，4 か月健診で頸定不十分であることを指摘され，5 か月時に近医を受診した。その際もまだ頸定が確認できず，体重増加不良も認めたことから，前医紹介となった。その後 5 か月で頸定，6 か月で寝返りは獲得したものの運動発達遅滞は継続しており，10 か月時の段階で，未だ坐位の獲得には至らなかった。このため，運動発達遅滞の精査目的に前医へ入院を要した。身体所見上，高口蓋や年齢に比して体格が小さいことを指摘され，先天性ミオパチーやミトコンドリア病を疑われるも，頭部 Magnetic Resonance Imaging (MRI)，有機酸代謝スクリーニングおよびタンデムマススクリーニング検査において，異常所見なく，診断確定には至らなかった。11 か月時に当院へ紹介となり，1 歳 0 か月時，精査目的に当科入院となった。

入院時身体所見：身長 74.5 cm (-0.2 SD)，体重 7.190 kg (-2.3 SD)，頭囲 43.5 cm (-1.9 SD)，胸囲 45.0 cm (-0.6 SD)。心拍数 115 回/分，血圧 92/52 mmHg，呼吸回数 30 回/分，酸素飽和度 99% (室内気)。全身状態良好，頸定済，寝返り可，姿勢は蛙様

肢位であるが下肢の痙性を認める時もあり，坐位保持は困難であった。大泉門平坦，高口蓋あり，下顎の後退あり。肺音は清，心音は整・雑音なし。腸蠕動音の亢進減弱なし，肝脾腫なし，臍ヘルニアなし，停留精巣なし。母斑なし。側弯なし。追視良好，眼瞼下垂なし，眼球運動制限なし，顔面表情の左右差なし。Window 徴候陽性，scarf 徴候陽性。膝蓋腱反射亢進および下肢内転筋反射の描出あり。腹壁反射陰性。前方パラシュート反射を左右差なく認めた。

入院時検査所見：〔血算〕白血球数 6,120 / μ L (Neut 28.0%，Lymph 66.3%，Mono 4.6%，Eos 0.8%，Baso 0.3%)，赤血球数 4.25×10^6 / μ L，Hb 10.1 g/dL，Ht 30.6%，血小板数 17.9×10^6 / μ L。〔生化学〕総蛋白 6.0 g/dL，Alb 4.0 g/dL，T-Bil 0.5 mg/dL，AST 35 U/L，ALT 15 U/L，LDH 248 U/L， γ -GTP 7 U/L，CK 97 U/L，BS 80 mg/dL，Cre 0.21 mg/dL，BUN 15.6 mg/dL，尿酸 4.8 mg/dL，NH₃ 32 μ g/dL，Na 140 mEq/L，K 3.9 mEq/L，Cl 109 mEq/L，Ca 9.1 mg/dL，IP 4.6 mg/dL，Mg 1.7 mEq/L，総コレステロール 144 mg/dL，中性脂肪 84 mg/dL，Fe 93 μ g/dL，Zn 73 μ g/dL，Cu 100 μ g/dL，乳酸 7.8 mg/dL，ビリルビン酸 0.31 mg/dL。〔尿一般〕尿色調 麦藁色，尿混濁 (-)，尿比重 1.020，尿蛋白定性 (-)，尿糖定性 (-)，尿潜血反応 (-)，尿中アセトン体 (-)，尿中白血球定性 (-)。〔尿沈渣〕白血球 1 /5-9HF。〔髄液検査〕細胞数 0.6 個/ μ L (L 0.0 個/ μ L，N 0.3 個/ μ L，その他 0.3 個/ μ L)，蛋白定量 18 mg/dL，LDH 21 U/L，糖定量 58 mg/dL，髄液糖/血糖比 0.73，乳酸 9.6 mg/dL，ビリルビン酸 0.60 mg/dL。〔胸腹部 X 線〕心胸郭比 41%，肺野に異常陰影なし，明らかな腸管拡張やニボー像，便秘貯留は認めず。

入院後経過：粗大運動の発達の遅れと深部腱反射減弱を伴わない筋緊張低下を認めたことより，中枢性筋緊張低下の鑑別を行った。身体所見上，小奇形や特異的な所見を認めず，体幹に優位な筋緊張低下であったことより，GLUT1 異常症を鑑別に挙げた。また，前医で否定的ではあったものの，色白で体格も小さかったことから，念のため，ミトコンドリア病についても，再度鑑別に挙げたが，血液・髄液ともに，乳酸・ビリルビン酸の異常を認めず，否定的であった。また，空腹時の髄液糖/血糖比も正常であり，GLUT1 異常症も否定的であった。胸腹部 X 線，手部 X 線，心電図も明らかな異常は認めず，原疾患の特定には至らなかった。前医で行った頭部 MRI について，当科および放射線科でも読影を行ったが，頭部

から頸椎までに明らかな異常を指摘できなかった。体重増加不良に対して栄養指導を行い、外来経過観察を開始した。

以後、1歳5か月で独坐を獲得、1歳7か月で指差しが見られるようになり、1歳11か月で膝立ちが出来るようになった。2歳4か月時には四つ這いができるようになり、バイバイをするようになった。同時期より二重折り現象陽性、loose shoulder 陽性とさらなる筋緊張低下の所見を認めるようになった。3歳で有意語が出現し、伝い歩きが出来るようになり、3歳10か月で、ごく短距離ではあるものの、独歩を獲得した。しかし、坐位・立位とも、体幹の動揺が続いていた。

4歳11か月時、精査目的に再度、当科に入院した。流涎が多いが嚥下障害はなく、一般身体所見では、高口蓋の他に明らかな異常はなかった。広基性、かつ、前のめりに突進するような歩行であり、易転倒性も認めた。小さなものをつまむ際、第1指と第2指でつまむことはできず、微細運動の異常も認めた。筋力低下は明らかではなかったが、筋緊張低下は持続していた。四肢の強剛痙縮所見が目立つようになり、下肢優位な深部腱反射の亢進は持続していた。以上の所見より、錐体外路または、脊髄も含めた錐体路を病巣と考え、頭部および脊髄MRIを施行するも、有意な所見を認めなかった。

5歳4か月時、両親から書面による同意を得てIRUDに参加した。マイクロアレイ染色体検査では明らかな異常が認められなかったが、引き続いて行われた全エクソームシーケンスによりGNAO1遺伝子の既報告 *de novo* バリエント (NM_020988.3:c.626G>A (p.Arg209His)) が認められた。7歳0か月時頃より、上肢を投げ出すような動作を認めるようになり、引き続き、外来経過観察を続けている。

考 察

GNAO1 異常症は、筋緊張低下や精神運動発達遅滞、不随意運動、薬剤抵抗性てんかんといった神経学的症状を来す、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)の疾患として知られている²⁾。2021年の報告では82症例が既に報告されている²⁾。

原因遺伝子であるGNAO1遺伝子は16番染色体長腕(16q13)に存在し、2013年に松本らによって小児難治性てんかんの原因遺伝子として報告された¹⁾。GNAO1遺伝子がコードするG_{αo1}は、3量体Gタンパク質のαサブユニットを構成するタンパク質として細胞内シグナル伝達に関与している。そのシグ

ナル伝達の異常によって上記の症状が出現すると考えられる。G_{αo1}は脳内で特に多く発現しており³⁾、神経細胞の分化に関わることが示唆されているが、詳細な機能についてはまだ解明されていない部分も多い⁴⁾。

当初は難治性てんかんの原因遺伝子として報告された本遺伝子であるが、その後の報告で筋緊張低下や精神運動発達遅滞、不随意運動といったてんかん以外の症状も来すことが現在では知られている。症状の初発する時期としてはほぼ1歳未満であり、その症状としては筋緊張低下と精神運動発達遅滞が半数以上であり、その他けいれん、経口摂取不良、異常運動などが挙げられる²⁾。

遺伝子変異の部位や種類により症状が異なるという報告もあり⁵⁾、てんかんを来すことなく経過している症例も存在する。てんかんは乳児期発症、特に3か月未満での発症が多いとされ、不随意運動と比較し早期に症状が出現する傾向にある²⁾。不随意運動は初発症状としては多くなく、後に症状として出現してくることが多い。不随意運動の種類としては舞踏運動やジストニアが多いとされる²⁾。

血液検査、髄液検査で特異的な検査所見は確認されおらず、MRIでも異常が見つからない例が多い²⁾。MRIで見つかった異常所見も症例により様々であり²⁾、診断に結びつく特異的な所見はわかっていない。現在のところ、診断のためには遺伝学的検査が必須となっている。本症例も診断に苦慮し、IRUDによる全エクソームシーケンスで診断に至った。本症例以外でも原因不明の筋緊張低下や精神運動発達遅滞、アテトーゼ型脳性麻痺として理解され、未診断のままの症例が存在している可能性がある。

本症例における遺伝子バリエント (NM_020988.3:c.626G>A (p.Arg209His)) は既知であり²⁾、American College of Medical Genetics (ACMG) ガイドラインに基づく評価では⁶⁾、PS1+PS3で病原性ありと判定される。

本症例においては、過去の報告と一致した精神運動発達遅滞と筋緊張低下、そして不随意運動を7歳時点で来しているが、明らかなたんかん発作は現在まで認めていない (Table I)。過去の報告にあるように、てんかんを発症する場合は早期に発症することが多いため、本症例もてんかんを来さずにその他の症状が出現する経過を辿る可能性が高いと考えられる。さらに、本症例と同様の遺伝子バリエントでの症例報告も存在し、2021年の報告では少なくとも

Table 1. Correlations between features of reported cases and our case.

	Reported cases	Our case
Onset	Hypotonia (68%)	
	Developmental delay (67%)	
	Seizures (29%)	Developmental delay
	Difficulty feeding (23%)	
	Involuntary movements (20%)	
Motor development	Walk independently (21%)	+
	Grasp object (86%)	+
Mental development	Point with a finger (39%)	+
	Pincer grasp (38%)	-
	Social smile (96%)	+
	Meaningful words (37%)	+
Complications	Deterioration (26%)	-
	Seizure (49%)	-
	Difficulty feeding (84%)	-

6 症例は存在している²⁾。本児と同様にてんかんを発症せず、精神運動発達遅滞や不随意運動を主症状とする例が多い^{5)7)~9)}。独歩を獲得した症例は報告では 21% と多くはないが、本症例も 7 歳時点で、動揺こそあるものの歩行は出来ている。また精神発達についても、63% が発語出来ないとされる中で有意語の発語も可能であり、簡単な指示や会話は理解しており、言語理解も良好と考えられる。発達については同疾患の症例の中では比較的良好的な部類に入ると考える。

7 歳頃より見られている不随意運動については、現在のところ、ADL 低下の原因となっていないが、今後も慎重に経過観察を要すると考える。既報では、不随意運動のコントロールに難渋し、深部刺激療法 (DBS) を施行された例も存在している^{10)~12)}。本症例と同様の遺伝子バリエーションを持つ症例において、横紋筋融解症を来した重度の不随意運動に対してガバペンチンの内服が有効であった例も存在しており¹³⁾、本症例が今後不随意運動の増悪を認めた際には治療選択の一つとなると考えられる。

本症例においては、IRUD により診断が得られた。IRUD では臨床所見を有しながらも通常診療で診断に至ることが困難な未診断疾患患者を対象としている¹⁴⁾。診断の体制としては各地域に存在する IRUD 拠点病院における診断委員会で参加の可否について検討し、必要と判断された場合に全エクソーム解析等の遺伝学的検査を IRUD 解析センターにて施行する、という流れとなる。患者データは IRUD データセンターにてデータベース化され、疾患データの蓄積や国際ネットワークとの連携を図る仕組みに

なっている。本学も拠点病院の 1 つとして機能しており、2021 年 12 月時点で 87 家系が参加しており、累計の診断率は 28% である¹⁵⁾。

本例においては、最終的に GNAO1 異常症という稀な疾患が同定された。さらに、今後の経過次第ではあるものの、診断時には、既報告例とは一部異なる経過を示していたため、網羅的な解析なしでは、診断に至ることは困難であったと考えられる。特に小児においては、基礎疾患があっても、その児なりの発達をしていく中で、経過が個々の症例で異なり、今回のように症例ごとに経過のバリエーションが生じることも考えられる。臨床経過と身体所見から、必要な検査を行うという診断手順に変わりはないものの、検査を繰り返していくことは児や家族にとって、大きな負担となり、そのような状態は「diagnostic odyssey」と呼ばれている¹⁶⁾。そのため、未診断状態の場合には、全エクソームシーケンスは考慮すべき選択肢と考えられた。

結 論

運動発達遅滞、筋緊張低下を初期症状として認め、全エクソームシーケンスにより、GNAO1 異常症の診断に至った 1 例を経験した。原因不明の精神運動発達遅滞や筋緊張低下を来し、精査を尽くしても診断に至らない場合には、全エクソームシーケンスも選択肢に考える必要がある。

謝 辞

本研究は日本医療研究開発法人 (AMED) による未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)「未診断疾患に対する診断プロ

グラムの開発に関する研究」によって行われた。解析センターの米井 歩氏, 永田美保氏, 石原康貴氏, 宮下洋平氏に深く御礼申し上げます。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) **Nakamura K, Kodera H, Akita T et al:** De Novo mutations in GNAO1, encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* **93** (3): 496–505, 2013
- 2) **Axeen E, Bell E, Viehoveer AR et al:** Results of the First GNAO1-Related Neurodevelopmental Disorders Caregiver Survey. *Pediatr Neurol* **121**: 28–32, 2021
- 3) **Huff RM, Axton JM, Neer EJ:** Physical and immunological characterization of a guanine nucleotide-binding protein purified from bovine cerebral cortex. *J Biol Chem* **260** (19): 10864–10871, 1985
- 4) **Ju H, Lee S, Kang S et al:** The alpha subunit of Go modulates cell proliferation and differentiation through interactions with Necdin. *Cell Commun Signal* **12**: 39, 2014
- 5) **Kelly M, Park M, Mihalek I et al:** Spectrum of neurodevelopmental disease associated with the GNAO1 guanosine triphosphate-binding region. *Epilepsia* **60** (3): 406–418, 2019
- 6) **Richards S, Aziz N, Bale S et al:** Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* **17** (5): 405–424, 2015
- 7) **Ananth AL, Robichaux-Viehoveer A, Kim YM et al:** Clinical course of six children with GNAO1 mutations causing a severe and distinctive movement disorder. *Pediatr Neurol* **59**: 81–84, 2016
- 8) **Dhamija R, Mink JW, Shah BB et al:** GNAO1-associated movement disorder. *Mov Disord Clin Pract* **3** (6): 615–617, 2016
- 9) **Menke LA, Engelen M, Alders M et al:** Recurrent GNAO1 mutations associated with developmental delay and a movement disorder. *J Child Neurol* **31** (14): 1598–1601, 2016
- 10) **Kulkarni N, Tang S, Bhardwaj R et al:** Progressive movement disorder in brothers carrying a GNAO1 mutation responsive to deep brain stimulation. *J Child Neurol* **31** (2): 211–214, 2016
- 11) **Koy A, Cirak S, Gonzalez V et al:** Deep brain stimulation is effective in pediatric patients with GNAO1 associated severe hyperkinesia. *J Neurol Sci* **391**: 31–39, 2018
- 12) **Waak M, Mohammad SS, Coman D et al:** GNAO1-related movement disorder with life-threatening exacerbations: movement phenomenology and response to DBS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **89** (2): 221–222, 2018
- 13) **Akasaka M, Kamei A, Tanifuji S et al:** GNAO1 mutation-related severe involuntary movements treated with gabapentin. *Brain Dev* **43** (4): 576–579, 2021
- 14) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部 創薬企画・評価課：“未診断疾患イニシアチブ (IRUD) ” . <https://www.amed.go.jp/program/IRUD/index.html> (Accessed November 22, 2021)
- 15) **Yanagishita T, Hirade T, Shimojima-Yamamoto K et al:** HECW2-related disorder in four Japanese patients. *Am J Med Genet A* **185** (10): 2895–2902, 2021
- 16) **山本俊至:** 神経発達症とゲノム医療. *小児科* **62** (12) : 1545–1554, 2021