

厚生労働科学研究費補助金（ジストニアの病態と疫学に関する研究）事後評価資料  
総括研究報告書

研究課題：ジストニアの病態と疫学に関する研究

課題番号：H25 - 難治 - 指 - 010

研究代表者：所属機関 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野  
氏 名 梶 龍兒

## 1 研究目的

厚生労働省精神・神経疾患研究委託事業「ジストニアの疫学・病態・治療に関する研究」（長谷川一子班長）によりジストニアの疫学調査が施行され、1993年に比して2006年では増加している事が判明した。この先行研究によりジストニア患者の実態調査が進み、種々の病型のジストニアの診断基準が作成された。この成果を踏まえ、H25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「ジストニアの病態と疫学に関する研究」（研究代表者梶）ではアンケート調査を中心に疫学調査を行い、ジストニアの有病率などを再検討したが、確定には至っていない。本研究ではこれまでの研究成果を踏まえ、引き続きジストニアに関する疫学調査を行うとともに、その病態解明に向けた研究を進めていくことを目標とした。

## 2 研究方法

本年度における各項目の到達目標を下記に示す。

- 1) 肩こりや演奏家の演奏困難など、身近な症状の中にジストニアが隠れていないか、アンケートなどを中心に調査を行う。またジストニアと診断された人のうち、遺伝子異常の有無や年齢別の発症様式などを調査し、疫学調査を通じてジストニアの病態解明を進める。
- 2) 新たに発見されたものも含め、遺伝子検査を行えるシステムを整備し、遺伝子診断に応じた遺伝子相談や治療法の開発、治療ガイドラインの作成を目指す。
- 3) 治療法確立の観点から、具体的な症例検討を通じて、ジストニアの臨床、研究に関する情報の交換、検討を行う。

（倫理面への配慮）課題遂行に当たっては、必要に応じて徳島大学、または研究者の所属機関に於いて、倫理委員会による審査を受審し承認を得ている。

## 3 研究結果

### 1) 疫学調査

慢性の肩こりを主訴として病院を受診した人 31例のアンケート調査では、ジストニアの臨床特徴を2項目有する人は11例、3項目を有する人は2例であった。また、音楽大学の生徒・職員に対する1300通のアンケート調査では、「演奏しにくくなった」経験については38例（2.9%）で回答を得られた。ジストニアと診断された101例の調査では、発症年齢における病型の分布は、これまでの報告同様に、若年発症群で全身性ジストニアが多く、中年発症群で痙性斜頸が、高齢発症群で眼瞼痙攣/メイジュ症候群が多い結果であった。また内服治療、BTX治療の有効例はいずれも高齢発症群で少ない傾向にあった。DYT1変異が否定されている280人の一次性ジストニア患者のうち、THAPI変異（DYT6）の頻度は1.4%（4/280）であり、他民族での頻度とほぼ同様であった。

### 2) 遺伝子検査

DYT10 ジストニアである発作性運動起源性ジストニアが疑われた患者2名（親子症例）について、DYT10原因遺伝子PRRT2の遺伝子解析システムを構築し、全エクソンを標的とした変異解析を行った。シーケンスによる変異解析の結果、患者2名からPRRT2のexon 2において新規の遺伝子変異（c.G879G/A [M293I]）を検出した。

### 3) 研究会

平成26年1月18日に学士会館にて、ジストニア

に関する研究会を開催した。疫学調査や遺伝子検査、難治性症例の検討などを含め、厚生労働省精神・神経疾患研究委託事業「ジストニアの疫学・病態・治療に関する研究」(長谷川一子班長)、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「ジストニアの治療法の確立・治療指針策定のための調査研究」(研究代表者梶)から引き続きジストニアの臨床、研究に関する情報の交換を行った。

#### 4) 情報発信

厚生労働省精神・神経疾患研究委託事業「ジストニアの疫学・病態・治療に関する研究」(長谷川一子班長)、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「ジストニアの治療法の確立・治療指針策定のための調査研究」(研究代表者梶)から引き続きジストニアの治療指針の作成の成果として、「ジストニアのすべて -最新の治療指針」を2013年5月24日発刊した。

## 4 考察

### 1) 疫学調査

肩こりや音楽関係者に対するアンケート調査では、肩こりや演奏家の演奏困難など、身近な症状の中にジストニアが隠れている可能性が示唆されたが、アンケート回収率が低く、発症率の同定には至らなかった。ジストニアの発症年齢における病型の分布や、一次性ジストニアにおけるDYT6の頻度などは、これまでの海外報告とほぼ同様であった。

### 2) 遺伝子検査

DYT10 ジストニアが疑われた患者2名におけるPRRT2の遺伝子解析から、同一の新規遺伝子変異(c.G879G/A [M293I])を検出した。PRRT2は主に大脳基底核に発現しており、神経伝達物質放出の制御に関わることが報告されている。今回の変異は、その機能異常を来す可能性が考えられた。これらのことから、M293I変異は疾患特異的な変異であることが強く示唆された。

## 5 評価

### 1) 達成度について

概ね目的は達成した。しかしながら、疫学調査ではアンケート回収率の悪さが目立ち、ジストニアの有病率の同定には至れなかった。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本邦におけるジストニアの実態について、肩こりや演奏家の演奏困難など、身近な症状の中にジストニアが隠れている可能性や、また遺伝子異常の頻度など、ある程度を把握することができた。

### 3) 今後の展望について

疫学調査では、検討例数を増やしていくとともに、個々の症例についても検討を重ね、より詳細にジストニアの実態を解明していきたい。遺伝子検査では、引き続き研究を行い、遺伝子診断に応じた遺伝子相談や治療法の開発、治療ガイドラインの作成を目指していきたい。

### 4) 研究内容の効率性について

疫学調査ではアンケート回収率の悪かったのが難点であった。

## 6 結論

ジストニアは症状が多彩であり、診断を含めて病態が不明な点が多く、治療も困難であることが多い。疫学調査や臨床病態の検討、また薬物・ボツリヌス・DBSなどによる治療など臨床面も踏まえて、今後も研究を続けていく必要がある。

## 7 研究発表

### 1) 国内

口頭による発表 15件

原著による発表 4件

原著による発表

1. 梶龍兒他. ジストニアのすべて -最新の治療指針. 梶龍兒編集. 診断と治療社. 2013年5月  
学会発表

1. 宮本亮介、森野豊之、吉澤明生、宮崎由道、丸山博文、村上永尚、深田慶、和泉唯信、松浦

伸也、梶龍兒、川上秀史. *MRE11* 遺伝子異常は進行性ミオクローニクアタキシアを起こす. *Neuro2013*. 2013年6月.

2. 宮崎 由道, 和泉唯信. 高齢発症ジストニア患者の特徴. 第55回日本老年医学会学術集会. 2013年6月

3. 相場彩子, 旭 雄士, 梶本 裕之, 佐藤 未知, 大山 彦光, 平 孝臣, 林明人: 携帯筋音計を用いた痙性斜頸に対するボツリヌス治療およびハンガー反射の応用, 2013年10月12日 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ) 東京

4. Takashi Asahi<sup>1</sup>, Michi Sato<sup>2</sup>, Hiroyuki Kajimoto<sup>2</sup>, Takuto Nakamura<sup>2</sup>, Genko Oyama<sup>3</sup>, Takaomi Taira<sup>4</sup>, Akito Hayashi<sup>5</sup>, Masami Fujii<sup>6</sup>, Satoshi Kuroda<sup>1</sup> Clinical application of the hanger reflex to the treatment of cervical dystonia - interim report of the multicenter trial 第28回日本脳神経外科国際学会フォーラム (Japan Neurosurgical English Forum: JNEF)

## 2) 海外

口頭による発表 6件

原著による発表 8件

原著による発表

1. Miyamoto R, Koizumi H, Morino H, Kawarai T, Maruyama H, Mukai Y, Miyashiro A, Sako W, Izumi Y, Kawakami H, Kaji R. DYT6 in Japan-genetic screening and clinical characteristics of the patients. *Mov Disord*. 29(2), 278-280. 2013.

2. Miyamoto R, Morino H, Yoshizawa A, Miyazaki Y, Maruyama H, Murakami N, Fukada K, Izumi Y, Matsuura S, Kaji R, Kawakami H. Exome sequencing reveals a novel MRE11 mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. *J Neurol Sci*. 337(1-2), 219-223, 2013

3. Matsumoto H, Terao Y, Ugawa Y. Ocular

paradoxical movement and severity of Parkinson's disease. *Brain*. 136(10), e250, 2013.

4. Furubayashi T<sup>1</sup>, Mochizuki H, Terao Y. Cortical hemoglobin concentration changes underneath the coil after single-pulse transcranial magnetic stimulation: a near-infrared spectroscopy study. *J Neurophysiol*. 109(6), 1626-37, 2013.

## 学会発表

1. Ryosuke Miyamoto. A case of progressive myoclonic ataxia (Ramsay-Hunt syndrome). 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 16-20, 2013.

2. Yokochi F, et al. Long-term Outcome Of Bilateral Pallidal Deep Brain Stimulation In Patients With Primary Torsion Dystonia . WSSFN, 2013/5

3. Yokochi F, et al. Dystonia-parkinsonism and deep brain stimulation, Second international congress on treatment of dystonia, 2013/5

4. Takashi Asahi<sup>1</sup>, Michi Sato<sup>2</sup>, Hiroyuki Kajimoto<sup>2</sup>, Genko Oyama<sup>3</sup>, Takaomi Taira<sup>4</sup>, Akito Hayashi<sup>5</sup>, Masami Fujii<sup>6</sup>, Shutaro Takashima<sup>7</sup>, Kortaro Tanaka<sup>7</sup>, Satoshi Kuroda<sup>1</sup> Clinical multicenter trial for the treatment of cervical dystonia using the hanger reflex - interim report 15th WFNS World Congress in Seoul for one week in September 8-13, 2013.

## 7 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

