

る修飾因子を探索することが本研究目的である。

B.研究方法

研究開始にあたり、欧米の報告により既知の事項として①コーカシアンで有病率が高いこと、②表現促進現象があること、③CAG リピート数が多いと発症年齢が若く、重症であること、④CAG リピートの伸長は父親由来の際に著しいことを確認した。わが国の医療受給者および旧)特定疾患調査表には遺伝子異常についての詳細は記載されていない。このため、現在および過去のそれぞれの施設の HD 患者背景を鑑みて、何について調査するか、遺伝子診断をどう取り扱うか、調査範囲および対象を如何にするかについて話し合った。

(倫理面への配慮)

本年度の研究に関しては文献、および特定した個人に対する調査では無いため、倫理面での問題となるような事象はない。しかし、臨床研究に関する指針に則って研究を行った。

C.研究結果

1. 遺伝子診断および CAG リピート数について：

今後の調査に当たっては CAG リピート数との関連を調査するため、リピート数を明らかとすることが必要といえる。当面は遺伝子診断を行った症例では報告されたリピート数をそのまま使用、リピート数が不明、もしくは遺伝子診断を行っていない症例についてはインフォームドコンセント後に遺伝子診断、リピート数の確定を行う事とした。なお、intermediate allele での発症例に関する相談も受けた経験があり、今後診断指針でのリピート数についての銘記も必要と思われた。

2. 調査対象：

作業部会の施設は比較的 HD 診療数が多い施設であるが、できるだけ多数の患者から情報を得る必要があるため、患者会、およびテトラベナジンの販売実績などから施設を選定し、情報を袖手す

る事が了解された。

3. 調査項目：

CAG リピート数、発症年齢、性別、家族歴、臨床経過 (エンドポイントとしての就業、就学、杖歩行、車椅子、臥床状態、嚥下障害としてのチューブ栄養などの導入、外傷、離婚、転倒、警察沙汰、自殺念慮など、経過観察項目として障害者支援法、精神保護法、介護保険、難病診断書の各項目)、生活習慣 (食事、タバコ、生活リズムなど)、体重の経過、可能であれば画像所見 (経時的であることが望ましい)、治療介入の有無など。

問題となったのは精神症状をどのように調査するかであり、精神神経科との連携により問題を解決することとした。

4. 幼児型および通常の若年型 HD に対する調査：

非常に症例数が少ないが、遺伝子診断の問題、各症状への対応が困難な症例が多い事から、患者会を中心とした調査を行っていく予定とした。

5. 研究方法について：

基本的には後ろ向きコホート研究であるが、調査開始時から前向きコホート研究が可能となるような研究デザインで研究を行う事とした。

6. 倫理審査受審：

疫学調査として班長もしくは長谷川が日本疫学会で審査を受審するか、個別施設での倫理審査を受審することとした。紙ベースのアンケート調査の場合には患者同意は特に必要としないという事で合意を得た。

D.考察

わが国では HD の患者数が少なく、欧米に比肩するような研究は困難と思われる。しかし、アジア全体を巻き込んだ研究を行うことにより、HD 遺伝子のハプロタイプが異なる人種でのコホート研究が可能となることが期待される。アジアオセアニアの運動障害学会との連携が今後、必要と思われた。

E.結論

HDに関する疫学調査および臨床修飾因子に関する研究の方向性，方法の骨子を決定することができた．今後，調査方法，アンケート作成に進んでいく予定である

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- ① 長谷川一子：ハンチントン病 pp860-861.
今日の治療指針 私はこう治療している.
監修 山口徹，北原光夫，総編集：福井次矢，高木誠，小室一成 医学書院 2014.
- ② 長谷川一子：Huntington 病と認知障害.
神経内科 80：24-33, 2014
- ③ 長谷川一子：Huntington 病の症候・病態から新たな薬物療法まで．神経治療学 31：552, 2014.
- ④ 長谷川一子：神経変性疾患②ハンチントン病. Brain Nursing 30：85-87, 2014

2. 学会発表

- ① 長谷川一子ら：特定疾患調査表からみたハンチントン病. 第 55 会日本神経学会学術総会 2014
- ② 長谷川一子：ハンチントン病について. 第 32 会日本神経治療学会総会 2014

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

神経有棘赤血球症の診療ガイドラインの作成に向けた分子的診断法の検討

佐野 輝

中村雅之

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野

研究要旨

神経有棘赤血球症 (Neuroacanthocytosis) は神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対する包括的用語であり、舞踏運動などの movement disorder を呈する中核群の代表疾患は有棘赤血球舞踏病 (ChAc) と McLeod 症候群である。今回、診断ガイドライン作成に際し、ChAc と McLeod 症候群それぞれの責任遺伝子 *VPS13A* と *XK* 遺伝子解析および、それぞれの遺伝子産物である chorein と *XK* タンパク質の検出解析を行い、有効な分子診断法の検討を行った。ChAc 患者においては変異の種類は点変異から CNV まで多岐にわたり、*VPS13A* 遺伝子に広く分布しており、*VPS13A* 遺伝子が巨大であることから、遺伝子診断には甚大な労力を要す。一方、赤血球膜分画を用いた chorein 検出解析の方がより確実で簡便、迅速に行えた。McLeod 症候群においても赤血球膜分画を用いた *XK* タンパク質の検出解析による分子診断が同様に可能であることから、両者を併行することによって神経有棘赤血球症の代表疾患の分子的鑑別診断が可能であり、今後の調査に有用であると考えられた。

A. 研究目的

神経有棘赤血球症 (Neuroacanthocytosis) とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。その中で神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群は、有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) と McLeod 症候群で占められる。その他、ハンチントン病類症型 (Huntington disease-like2) や PKAN: Pahtothenate kinase associated neurodegeneration (Hallervorden Spatz syndrome) などもこの群に含まれるが、その頻度は極めて少ない。他方、movement disorder を呈さない群として、リポ蛋白の低下に伴う脂質の吸収不全から神経障害と有棘赤血球症を来す疾患が存在し、無 β リポ蛋白血症、低 β リポ蛋白血症が挙げられる。これらの疾患においては、脊髄後索、末梢神経、網膜の障害を生じ、失調症状は認めるがいわゆる movement disorder は生じない。中核群の代表疾患である有棘赤血球舞踏病および McLeod 症候群は、責任遺伝子が明らかにされており、それぞれ *VPS13A* 遺伝子変異、

XK 遺伝子変異を有する。今回我々は、有棘赤血球舞踏病および McLeod 症候群の診療ガイドライン作成に際して、両疾患の分子的診断法の検討を行った。

B. 研究方法

神経有棘赤血球症の臨床診断により有棘赤血球舞踏病が疑われる症例に対し、文書による同意が得た後に血液サンプルの採取を行った。末梢血白血球から gDNA と RNA を抽出し、RNA から cDNA 合成を行い、gDNA と cDNA を遺伝子解析の鋳型とした。それらを用いて直接シーケンシング法による *VPS13A* 遺伝子変異解析、同遺伝子の定量的 PCR 法による CNV 解析を行った。赤血球膜分画が入手できた検体に対してはウエスタンブロット法による *VPS13A* 遺伝子産物である chorein タンパク質の検出解析を行った。また、臨床検査において血液型物質 kell 抗原が陰性であった症例の検体に関しては *XK* 遺伝子変異解析と *XK* タンパク質検出解析を行った。尚、本研究は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科遺伝子研究倫理委員会および鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

ChAc の分子診断

日本人 ChAc 疑い症例 20 名について *VPS13A* 変異解析を行った。13 例が変異をホモ接合性に、7 例が変異を複合ヘテロ接合性に有しており、全例遺伝子診断的に ChAc と診断できた。EXON 37 上の 4411C>T (R1471X) および Exon 60, 61 欠失変異が全変異アレル中それぞれ 32.5% および 27.5% と頻度高く、そのほとんどが関東以西に分布していた。その他の変異アレルは 5~2.5% の頻度で *VPS13A* 上の exon9 から exon72 まで多岐に分布しており (表)、特に東京を除く関東以東においては多彩な変異を認め明らかな創始者効果は認めなかった。また、CNV 解析で exon24 から 45 に渡る duplication を 1 例について同定したが、これはシーケンシング法のみでは検出できない変異であった。赤血球膜分画のタンパク質抽出が可能であった検体についてウエスタンブロットを行った結果、全例分子量約 360kDa の全長 chorein は検出されなかった (図 1)。

表 日本人 20 名の有棘赤血球舞踏病患者の *VPS13A* 遺伝子変異アレル頻度

| Position | DNA change | Protein change | allele frequency |
|------------|--------------|----------------------|------------------|
| Exon 37 | 4411C>T | R1471X | 13 (32.5%) |
| Exon 60,61 | EX60_EX61del | V2738AfsX5 | 11 (27.5%) |
| Exon 34 | 3889C>T | R1297X | 2 (5.0%) |
| Exon 9 | 622C>T | R208X | 2 (5.0%) |
| Exon 53 | 7411C>T | Q2471X | 2 (5.0%) |
| Exon 12 | 928C>T | Q310X | 1 (2.5%) |
| Exon 15 | 1287del | 429GfsX29 | 1 (2.5%) |
| Exon 15 | .1305G>A | W435X | 1 (2.5%) |
| Intron 20 | 2037+2T>G | -(splice site) | 1 (2.5%) |
| Exon 24,45 | EX24_EX45dup | -(large duplication) | 1 (2.5%) |
| Exon 32 | 3418_3419del | 1140TfsX5 | 1 (2.5%) |
| Exon 35 | 3970_3973del | 1324SfsX3 | 1 (2.5%) |
| Exon 57 | 8035G>A | I2652HfsX12 | 1 (2.5%) |
| Exon 65 | 8848_8860del | 2950NfsX13 | 1 (2.5%) |
| Exon 72 | 9403C>T | R3134X | 1 (2.5%) |
| Total | | | 40 |

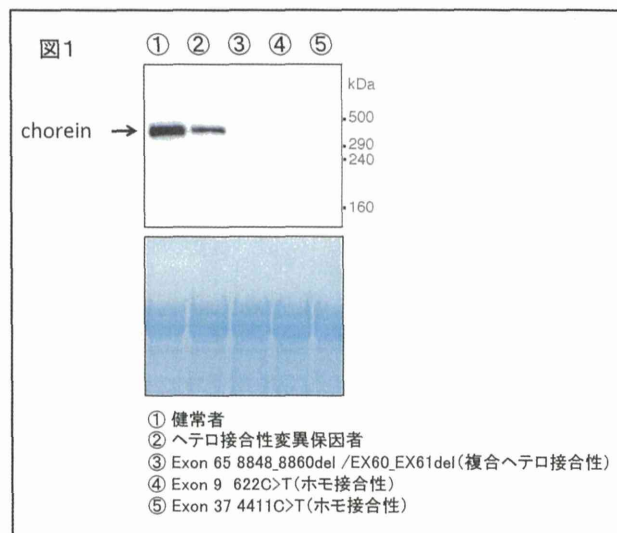


図 1 赤血球膜分画の chorein ウエスタンブロット
上図にウエスタンブロットの結果の例を示す。ChAc 患者 (③~⑤) では chorein バンドは認めない。下図には同メンブレンのタンパク染色を示した。

McLeod 症候群の分子診断

血液型物質 kell 抗原が陰性であった症例の検体に関しては *XK* 遺伝子変異解析で、新規変異 c. del1751_755TG TAGinsGGTCCTCTTTACC を同定した (図 2)。また、同患者について *XK* タンパク質ウエスタンブロットでは *XK* タンパク質のバンドは検出されなかった (図 3)。

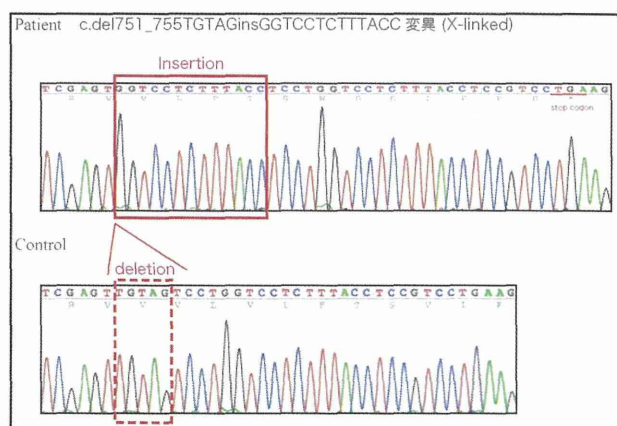


図 2 *XK* 遺伝子変異解析

McLeod 症候群患者 (上図) と健常者 (下図) の *XK* 遺伝子の直接シーケンシングの結果を示す。

c. del1751_755TG TAGinsGGTCCTCTTTACC 変異を McLeod 症候群患者に認める。

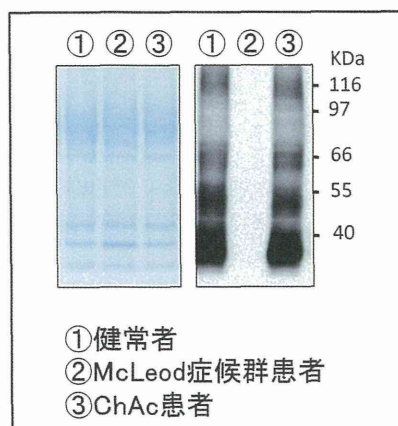


図3 赤血球膜分画のXKタンパク質ウエスタンブロット

右図にXKタンパク質のウエスタンブロットの結果を示す。健常者やChAc患者に認めるXKタンパク質のバンドをMcLeod症候群患者(②)には認めない。左図には同メンブレンのタンパク染色を示した。

D. 考察

20名の日本人ChAc疑い症例について総合的分子診断を行った。全例ホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性に変異を有していたが、中には直接シーケンシング法では変異が同定できないCNV変異を有するものが存在した。ChAcの遺伝子診断においては変異がVPS13A遺伝子上に広く分布しており、シーケンシング法で変異を認めない場合はCNV解析も必要である。VPS13A遺伝子はエクソン数が70を超える巨大な遺伝子であり、その解析に要する労力は甚大である。一方、赤血球膜分画を用いたウエスタンブロット法によるchorein検出解析においては、解析した全ChAc症例においてchoreinバンドは欠失しており、分子診断においては遺伝子解析よりも労少なく、確実かつ迅速に行うことが可能であった。McLeod症候群においても赤血球膜分画を用いたウエスタンブロット法によるXKタンパク質検出解析により分子診断が可能であった。これらから神経有棘赤血球症の分子診断に赤血球膜分画を用いたウエスタンブロット法によるchorein検出解析とXKタンパク質検出解析を同時に行うことにより、遺伝子診断

よりも迅速にChAcとMcLeod症候群の分子的鑑別診断が可能であると考えられる。

E. 結論

本邦におけるChAc患者のVPS13A遺伝子変異は点変異からCNVに至るまで多岐にわたりかつ遺伝子上に広く分布していた。VPS13A遺伝子は巨大であり、頻度高い変異を認めない場合には遺伝子解析は煩雑を極める可能性がある。このため、ChAcの分子診断においては赤血球膜分画によるchorein検出解析を用いた方がVPS13A遺伝子解析に比べより簡便かつ確実で迅速な診断が可能であると考えられる。また、McLeod症候群についても赤血球膜分画を用いたXKタンパク質検出解析によって分子診断が可能であることから、chorein検出解析と併用すれば神経有棘赤血球症におけるChAcとMcLeod症候群の分子的鑑別診断を行うことが迅速に可能となる。神経有棘赤血球症において、赤血球膜分画を用いたウエスタンブロット法による分子診断は今後の診断ガイドライン作成や疫学調査に際し活用すべき手法であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中村雅之、佐野 輝：神経症候群（第2版）－その他の神経疾患を含めて－II章 III 変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞踏運動症候群 「有棘赤血球舞踏病 (Chorea-acanthocytosis)」、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo. 27、173-177、2014

2. 学会発表

Natsuki Sasaki, Masayuki Nakamura, Nari

Shiokawa, Akiko Kodama, Akira Sano:
Chorein interacts with α -tubulin and
HDAC6, and its overexpression preserves
cell viability from nutrient starvation.
第 57 回日本神経化学会 2014 (奈良)

Hitoshi Sakimoto, Omi Nagata, Masayuki
Nakamura and Akira Sano: Modifiers for
symptoms of chorea-acanthocytosis
-Effect of genetic background on ChAc model
mouse- 第 36 回生物学的精神医学会 2014
(奈良)

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

家族性脊髄空洞症の全国疫学調査

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学

共同研究者：矢部一郎¹⁾、松島理明¹⁾、佐久嶋 研¹⁾、中島健二²⁾

所属：1) 北海道大学神経内科、2) 鳥取大学脳神経内科

研究要旨

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。本邦での有病率は人口10万人あたり1.94人程度であろうと推定されている。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにするために、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院（各学会認定教育施設）4,158施設を対象に疫学調査を実施した。その結果、2,791施設（回収率67.1%）より回答を得、8施設から家族性脊髄空洞症について、1施設から discordant twin 例について診察経験があるとの回答があった。今後、二次調査にて臨床像の詳細を調査する予定である。

A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされるが、MRIの普及により slit-like syrinx と呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinx と呼ばれる可逆性の病態も報告されている。本邦では2008年8月から2009年7月の1年間における全国疫学調査が実施され、有病率は人口10万人あたり1.94人と推定されて

いる（Sakushima K et al. J Neurol Sci 2012; 313: 147-152）。脊髄空洞症は孤発性に発症する症例が多いが、文献を渉猟したところ原因の如何を問わずに家族性発症をみた例が35家系報告されている（表）。そのうち6家系が本邦からの報告である。また、一卵性双生児例も複数報告されている。先の疫学調査では全1,215症例中2例（0.6%）に家族歴が認められている。このような症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関

与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにすることにより、将来予定される素因遺伝子解析研究の基礎資料を作成すべく、本研究を計画した。

表；家族性脊髄空洞症の既報告

| 報告者 | 報告年 | 国籍 | 症例数 | 合併症 |
|-------------------|------|---------|-------------|-----------------------------------------------|
| Nalbandoff SS | 1899 | Russia | 2 | ND |
| Preobrajenski PA | 1900 | Russia | 3 | ND |
| Karplus JP | 1915 | Germany | 2 | ND |
| Redlich A | 1916 | Austria | 2 | ND |
| Barre JA | 1924 | France | 2 | ND |
| van Bogaert L | 1929 | France | 2 | ND |
| Klara W | 1958 | Austria | 2 | Myotonic dystrophy |
| Wild H | 1964 | Germany | 2 (MT) | No complication |
| Avenarius HI | 1968 | Austria | 7 | Myotonic dystrophy |
| Shikina AV | 1969 | Russia | 2+4+3 | Nervous underdevelopment |
| Bentley SJ | 1975 | UK | 2+2 | Chiari malformation 1, Rheumatoid arthritis |
| Ishchenko MM | 1976 | Russia | 4 | Mental impairment |
| Caraceni T | 1977 | Italy | 4 | No complication |
| G-Roldan S | 1978 | Spain | 3 | Chiari malformation 1 |
| Jefferson TO | 1982 | UK | 2 | Chiari malformation 1, mental impairment |
| Busis NA | 1985 | USA | 2 | No complication |
| Malessa R | 1986 | Germany | 3 | No complication |
| Fukada C | 1988 | Japan | 2 | Chiari malformation 2, hypoplastic cerebellum |
| Kuberg MB | 1991 | Russia | 3 | No complication |
| Colombo A | 1993 | Italy | 2 | Chiari malformation 1 |
| Zakeri A | 1995 | USA | 3 | Chiari malformation 1 |
| Wakano K | 1997 | Japan | 5 | Cervical canal stenosis |
| Seki T | 1999 | Japan | 2 (MT) 2 | Chiari malformation 1 |
| Nagai M | 2000 | Japan | 2 | Spinal arachnoiditis |
| Mendelevich EG | 2000 | Russia | ND | ND |
| Yabe I | 2002 | Japan | 2 | Chiari malformation 1 |
| Tubbs RS | 2004 | USA | 2 (MT) | Chiari malformation 1 |
| Robenek M | 2006 | Germany | 3 | Chiari malformation 1 |
| Weisfeld-Adams JD | 2007 | UK | 3 | Chiari malformation 1 |
| Koç K | 2007 | Turkey | 2 | No complication |
| Pasoglou V | 2014 | Belgium | 6 | Adhesive arachnoiditis |

MT; monozygotic twin

B. 方法

本調査では、家族性脊髄空洞症を MRI または CT ミエログラフィーにより空洞が確認できた症例で、類症の家族歴有する症例と定義した。一次調査として、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院（各学会認定教育施設）4,158 施設を対象に 2009 年 4 月以降において家族性脊髄空洞症症例および discordant twin 例も含めて一卵性双生児症例の診療経験の有無を郵送にて実施した。

C. 研究結果

2014 年 12 月末日時点で 2,791 施設(回収率 67.1%)より回答を得た。その結果、8 施設から家族性脊髄空洞症について、1 施設から discordant twin 例について診察経験があるとの回答があった。

D. 考察

今後二次調査を行い、報告症例の詳細を調査する予定である。

現時点で報告されている家族性脊髄空洞症は 35 家系あり、そのうち 6 家系が本邦からの報告である。一卵性双生児例も複数報告されている。併存症は多彩であるが、キアリ奇形を伴うものが最も多い。現時点でこれら家族性脊髄空洞症家系の原因遺伝子は未解明であるが、脊髄空洞症の病態を解明するためにも症例の蓄積と試料収集に加えて、それらを用いた分子遺伝学的解析が重要である。

E. 結論

1. 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査の進捗

状況を報告した。

2. 稀ではあるが家族性脊髄空洞症症例は一定数存在する。

3. 今後、二次調査を行い臨床像の詳細を調査する予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yabe I, Tanino M, Yaguchi H, Takiyama A, Cai H, Kanno H, Takahashi I, Hayashi Y, Watanabe M, Takahashi H, Hatakeyama S, Tanaka S, Sasaki H. Pathology of frontotemporal dementia with limb girdle muscular dystrophy caused by a DNAJB6 mutation. Clin Neurol Neurosurg 127; 10-12, 2014

2) Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotsu M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H. Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease. Neurosci Lett 587; 17-21, 2015

3) Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H. Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol Commun

2:173, 2014 (in press)

2. 学会発表

1) 矢部一郎, 白井慎一, 高橋育子, 中野史人, 佐藤和則, 廣谷真, 加納崇裕, 國枝保幸, 佐々木秀直. 進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する遺伝性神経疾患家系の遺伝子解析研究. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 ;

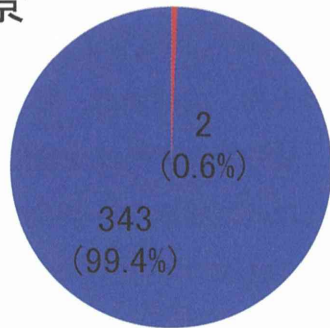
筋萎縮性側索効果症のマイクロ RNA とその利用(出願中)

2. 実用新案登録 ; 該当なし

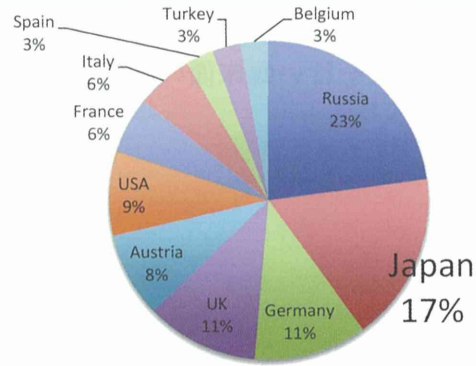
3. その他 ; 該当なし

家族性脊髄空洞症の疫学調査

背景



2008～2009年の全国疫学調査
(Sakushima K et al. J Neurol Sci. 2012)
脊髄空洞症有病率 1.94/100,000
家族性脊髄空洞症は0.6%



家族性脊髄空洞症は35家系報告されており、
そのうち6家系が日本よりの報告。

一次調査

目的: 遺伝子解析研究の基礎資料とすべく、本邦の家族性脊髄空洞症の現状を調査する。
対象: 神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科の各学会認定教育施設 4,158施設
結果: 回答2,747施設(回収率66.1%) (2014年10月末日現在)
6施設から家族性脊髄空洞症の、1施設からdiscordant twin例の報告あり。

前頭側頭葉変性症の前方向的臨床情報収集体制（FTLD-J）の構築、診断基準と療養の手引き作成
祖父江元¹⁾、中島健二²⁾、池田 学³⁾

1)名古屋大学神経内科、2)鳥取大学脳神経内科、3)熊本大学神経精神科

本年度は、前頭側頭型認知症（FTD）の前方向的臨床情報収集体制の構築、診断基準と重症度の作成、さらには療養の手引き作成を目指した。臨床情報収集体制としては、精神科と神経内科が協力してFTLD-Jを構築した。FTLD-Jでは、幅広いphenotypeを対象に、臨床情報、遺伝子、生体試料、画像情報をセットとして、疾患の自然歴解明とともに、超早期診断方法や、disease modifying therapyの開発につなげていく。また、多施設共同で画像データベースも構築していく予定である。臨床診断基準は、FTDの中で、行動障害型FTD (bvFTD)と意味性認知症 (SD)を対象とし、最新の海外の診断基準をベースとして本邦の実態に合う案を作成した。今後療養の手引き作成とともに、一連の事業を精力的に推進していく。

A.研究目的

前頭側頭型認知症（FTD）は、前頭葉と側頭葉を中心とする神経細胞の変性により、特徴的な行動異常、情緒障害、言語障害、種々の程度の運動障害を示す非アルツハイマー型認知症である。病理学的には、TDP-43、タウ、FUSなど多様なタンパク質の集積を認め、病理背景解明につれ、臨床病型も多彩であることが明らかとなり、物忘れで発症し、臨床診断はアルツハイマー型認知症(AD)でありながら、病理学的にFTLDと判明する例や、高齢発症FTDなどもしばしば認める。その頻度は「前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究班」で行われた疫学研究に基づく全国の推定患者数は12,000人であり、「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」疾患であり、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患であるという特定疾患の基準に合致する。

今回、神経内科と精神科が協力し、臨床的にTDP-43が背景病理と推定されるFTDを中心として、長期間前方向的にフォロー出来るコホートを構築し、自然歴を包括的に解明するとともに、画

像や髄液検査をはじめとして、背景病理を推定出来るバイオマーカーを探索し、将来的な治療法を開発することを目的とした。

また、我が国における臨床診断と重症度の作成、さらには療養の手引き作成を進め、患者と家族の療養環境の改善を目指すことを目的とした。

B.研究方法

名古屋大学神経内科と熊本大学神経精神科において、対象とするFTDの臨床病型、診断基準、臨床評価方法、バイオマーカー開発への展開が期待出来る検査項目や生体試料の設定などについて議論を重ねた。また剖検例の後方視的自然歴解析や非典型的な臨床経過を示した剖検例の解析などを通じてエントリー基準やエントリーにおける流れを検討した。さらに、フォローアップする上で必要な臨床的な指標の議論も重ね、前方向的臨床情報収集体制の構築を目指した。

重症度は、班員と共同研究者において、対象とするFTDの臨床病型を決めるとともに、これまで提唱されているFTDの臨床診断基準と重症度の検討を行った。また診断基準の邦訳を行うとともに、用語についても検討を重ねた。さらに、適宜具体例と留意点を挙げ、高い精度で診断が出来るように工夫を加えた。

療養の手引き作成において、本疾患が有する精神疾患の側面と運動疾患の側面について、それぞれ症状の特徴と対策、介護やケアにおける留意点などを精神科と神経内科の専門医の立場から作成していく方針とした。また、その原因、頻度や疫学、経過と予後、画像検査の有用性、リハビリテーション方法、合併症対策などについても記載が必要していくこととした。

C.研究結果

我々は、TDP-43 病理を有する孤発性 FTLD-TDP 剖検例の自然歴を示し、脊髄レベルでも筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と連続性のあること、臨床的に ALS 症状を呈すると急激に予後が悪くなること、死因は ALS 症状を合併する場合には呼吸不全、ALS 症状を合併しないと感染症が最多となり、ALS 症状の有無で死因の異なることを示した。

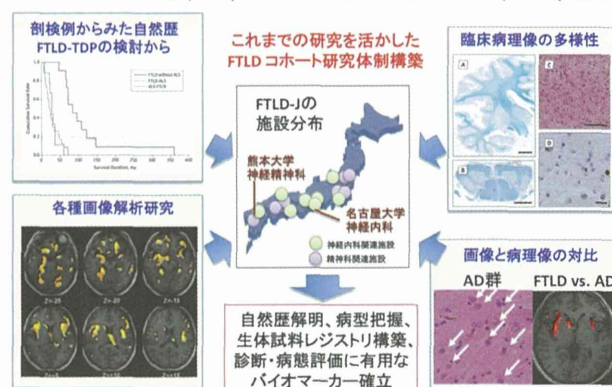
さらに、孤発性 ALS では、TDP-43 を背景病理とする症例の比率が圧倒的に多いこと、初発症状としてパーキンソニズムを呈する症例のあることや、AD と類似した健忘を呈する症例が一定の割合で存在することを明らかにした。

また AD と FTLD では FTLD において尾状核、帯状回背内側、側頭極、被殻の細胞脱落が著明であり、それは画像的検討でも確認出来ることを示した。

このような背景を基に、今回のコホートでは、主として行動障害型 FTD、意味性認知症症例を登録するとともに、髄液検査を行って Aβ やタウの異常を確認する。

さらに髄液検査や他の画像検査で Aβ 病理を有しないと考えられる臨床病型 AD も登録し、TDP-43 病理を背景に有すると考えられる症例を集積していくこととした。各種臨床・画像・検査指標や評価体制も構築した。

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) 構築



臨床診断基準作成については、FTD (FTLD) の中で、主として行動障害を示す (行動異常型) 前頭側頭型認知症 (bvFTD)、主として言語障害を示す型のなかで意味性認知症 (SD) を診断基準作成の対象とし、前頭側頭葉変性症以外の疾患が混入して診断される可能性がある進行性非流暢性失語は含めないこととした。診断基準としては、1998 年に Neary らの基準 (Neurology 1998;51:1546) が長く使用され、認知症疾患治療ガイドライン 2010 にも掲載されている。しかし、この診断基準は、感度の低さなどが問題であったため、Rascovsky らにより (行動異常型) 前頭側頭型認知症 (Brain 2011;134:2456) が、Gorno-Tempini らにより言語障害型の診断基準 (Neurology 2011;76:1006) が示された。今回は、以上の経緯を踏まえ、これらの診断基準を用いることとして和訳を行い、さらに検討を重ねて本邦における利用に見合う診断基準を作成した。

前頭側頭葉変性症の診断基準と重症度分類の作成

- <診断基準>**
1. (行動異常型) 前頭側頭型認知症
- (1) 必須項目
- (2) 次の A-F の症状のうちの 3 項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。
- A. 脱抑制行動、B. 無関心または無気力、C. 共感や感情移入の欠如、
 - D. 固執・常同性、E. 口唇嚙みと食習慣の変化
 - F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる。
- (3) 画像検査: 前頭葉や側頭葉前部に MRI/GT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流の低下がみられる。
- (4) 除外診断
- (5) 臨床診断: (1) (2) (3) (4) の総てを満たすもの
2. 意味性認知症
- (1) 必須項目
- A. 物品呼称の障害、B. 単語理解の障害
- (2) 以下の 4 つのうち少なくとも 3 つを認める。
- A. 対象物に対する知識の障害、B. 表層性失読・失書、C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する、
 - D. 発語 (文法や自発語) は保たれる
- (3) 画像検査: 前方嚙みの側頭葉に MRI/GT での萎縮がみられる。
- (4) 除外診断: 以下の疾患を鑑別できる。
- (5) 臨床診断: (1) (2) (3) (4) の総てを満たすもの
- <重症度分類>** それぞれ 0~4 の 5 段階で重症度を設定。"1" 以上を対象とするように設定
- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(行動異常型) 前頭側頭型認知症</p> <p>0: 社会的に適切な行動を行える</p> <p>1: 態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化</p> <p>2: 行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、程度ではあるが明らかな変化</p> <p>3: 対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化</p> <p>4: 対人相互関係が一方方向である高度の障害</p> | <p>意味性認知症</p> <p>0: 正常発語、正常理解</p> <p>1: 最低限だが明らかな単語障害。通常会話では、理解は正常</p> <p>2: しばしば生じる発語を大きく障害するほどではない程度の軽度の単語障害、軽度の理解障害</p> <p>3: コミュニケーションを阻害する中等度の単語障害、通常会話における中等度の理解障害</p> <p>4: 高度の単語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

さらに重症度分類については FTD に特化した

Knopman らによる分類 (Brain 2008;131:2957) を参考に、bvFTD と SD についてそれぞれ重症度分類を作成し、bvFTD では、「態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化」がある場合以上を、SD では「最低限だが明らかな喚語障害」がある場合以上を認定の対象となるように定めた

療養の手引きを作成については、以上の疾患コホートならびに、診断基準、重症度を基本としながら、FTD の問題行動の中には、患者家族やその周囲の者にとっては異常と気づかない症状も多数含まれていると考えられるため、まずは異常の可能性があると“気づき”が出来る資料を作成していくこと、各症状の用語毎に具体的な説明や例示を設けた内容を増やすこと、筋萎縮性側索硬化症や進行性核上性麻痺など類縁疾患で既に作成されている療養の手引きとの連続性についても十分配慮して作成すること、患者とその家族に役立つ情報を掲載することが重要であるため、若年性認知症の患者会をはじめとした各種患者会との連携を深め、手引きで説明する項目については、パブリックコメントを求めていくことなどを念頭に作業を進めていくこととなった。

D. 考察

FTLD-J は、精神科と神経内科との共同研究であり、精神症状と運動症状の両面から疾患を捉えていくことが特徴で、専門医による正確な臨床診断をベースとした幅広いフェノタイプを把握する (AD 的、パーキンソンの) ことが可能な点で、FTD の臨床像の全貌把握に近づくことが期待出来る。

また、ADL、臨床症状・重度 (精神、運動症状)、画像、死亡を前方向的にフォローして精神症状、運動症状の両面を含めた FTLD の自然歴を解明し、臨床治験の基礎資料とすることや、生体試料を集めて病態解明を目指すこと、さらには本邦における家族性と孤発性の実態を明らかにすることや病理像との対比を行うことも期待される。FTLD にかかわる人材 (若手医師、MSW、メデ

ィカルスタッフ) 育成や特定疾患の基礎資料となることも目指し、最終的には Disease modifying therapy 開発や超早期診断方法確立を目指していく。

診断基準や療養の手引きの作成や検証についても、FTLD-J と調査研究班がタイアップすることで、大きな進展が得られると期待される。

E. 結論

本邦初の孤発性 FTD の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) を構築した。今後、自然歴解明、病型把握、生体試料レジストリ構築による診断・病態評価に有用なバイオマーカー確立を展開していく。

また、本邦における FTD の診断基準と重症度分類を作成した。今後の、本診断基準の感度や特異度を本邦においても検証していく必要がある。なお、現在改訂中である認知症の日本神経学会ガイドラインにおいても、これらの新しい診断基準も記載する予定となっている。

これらをベースに療養の手引きも作成を進めていく。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Honda D, Ishigaki S, Iguchi Y, et al. FEBS Open Bio. 2013;4:1-10.

Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. BMJ Open. 2014;4:e005213.

Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. JAMA Neurol. 2014;71:172-9.

Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:1365-71.

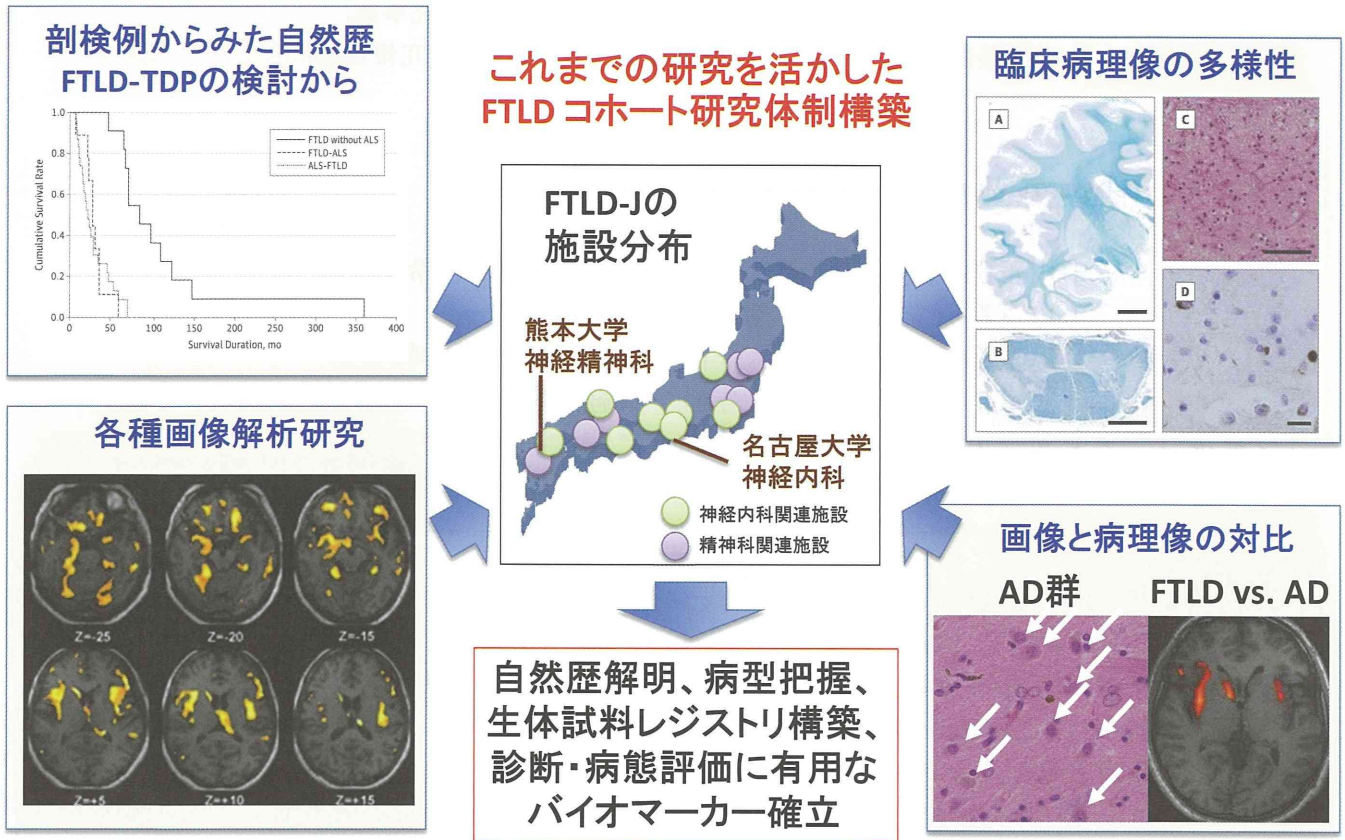
Fujioka Y, Ishigaki S, Masuda A, et al. 2013;3:2388.

Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, et al. Brain. 2013;136:1371-82.

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) 構築



前頭側頭葉変性症の診断基準と重症度分類の作成

<診断基準>

1. (行動異常型)前頭側頭型認知症

- (1) 必須項目
- (2) 次のA-Fの症状のうち3項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。
 - A. 脱抑制行動、B. 無関心または無気力、C. 共感や感情移入の欠如、
 - D. 固執・常同性、E. 口唇傾向と食習慣の変化
 - F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる。
- (3) 画像検査：前頭葉や側頭葉前部にMRI/CTでの萎縮かPET/SPECTでの代謝や血流の低下がみられる。
- (4) 除外診断
- (5) 臨床診断：(1)(2)(3)(4)の総てを満たすもの

2. 意味性認知症

- (1) 必須項目
 - A. 物品呼称の障害、B. 単語理解の障害
- (2) 以下の4つのうち少なくとも3つを認める。
 - A. 対象物に対する知識の障害、B. 表層性失読・失書、C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する、
 - D. 発話(文法や自発語)は保たれる
- (3) 画像検査：前方優位の側頭葉にMRI/CTでの萎縮がみられる。
- (4) 除外診断：以下の疾患を鑑別できる。
- (5) 臨床診断：(1)(2)(3)(4)の総てを満たすもの

<重症度分類> それぞれ0~4の5段階で重症度を設定。"1"以上を対象とするように設定

(行動異常型)前頭側頭型認知症

- 0: 社会的に適切な行動を行える
- 1: 態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化
- 2: 行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化
- 3: 対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化
- 4: 対人相互関係が総て一方向性である高度の障害

意味性認知症

- 0: 正常発語、正常理解
- 1: 最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常
- 2: しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害
- 3: コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害
- 4: 高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能

Charcot-Marie-Tooth Patient Registry (CMTPR) システム構築

中川正法¹⁾、滋賀健介²⁾、能登祐一³⁾、辻 有希子³⁾

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター

2) 京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学

3) 京都府立医科大学大学院・神経内科学

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班

研究要旨

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」を構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を構築する。富士通と委託契約を行い、CMTPR システムを構築した。最終的に、患者自身による WEB 登録と研究班事務局からの電話調査を併用することとした。本システムにより、CMT 患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT 患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。

（倫理面への配慮）

A.研究目的

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」を構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を構築する。

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど）を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている（RBMR-C-818-1）。

B.研究方法

初年度は、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録する CMTPR システムをシステム会社（富士通）と共同で構築し、試験運用を行う。次年度より、患者登録を本格的に開始する。患者登録に際しては、CMT 患者会と協力して行う。

C.研究結果

富士通と委託契約を行い、CMTPR システムを構築した。初期システム作成費および維持管理費にかなりの財政負担がかかった。最終的に、患者自身による WEB 登録と研究班事務局からの電話調査を併用することとした。本システムにより、CMT 患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT 患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体

制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。CMTPR システムを構築したので、班会議にてデモンストレーションを行った。

D. 考察

CMT 患者レジストリーである CMT Patient Registry (CMTPR) は、CMT 患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録システムとして作成した。システム構築に関して、かなり高額な費用を必要とした。患者さん自身に登録して頂くために分かりやすい画面作成に苦慮した。早急に試験運用を開始し、改良を加えた上で次年度からの患者登録を本格的に開始する予定である。また、英国、米国の CMT 患者会とインターネットを通じて国際的な共同研究体制を構築し、将来的な臨床治験の体制を整える。なお、患者登録に際しては、CMT 友の会と連携して行う予定である。

E. 結論

CMTPR システムの開始・普及により、わが国における CMT 患者の疫学、診療状況、自然経過の解明が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Sekiguchi T, Kanouchi T, Nakagawa M, Yokota T, et al. Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions—multifocal hits and local propagation? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Jan; 85(1): 85-91.
2. Azuma Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, et al. Identification of ter94, Drosophila VCP, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by

knockdown of Caz, Drosophila FUS. Hum Mol Genet. 2014 Jul 1;23(13):3467-80.

3. Shimamura M, Nakagawa M, Yamaguchi M, et al. Genetic link between Cabeza, a Drosophila homologue of Fused in Sarcoma (FUS), and the EGFR signaling pathway. Exp Cell Res. 2014 Aug 1;326(1):36-45.
4. Noto Y, Shiga K, Nakagawa M, et al. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Aug 4. on line.
5. 中川正法. 遺伝子変異 up date. 臨床神経 53:903-906, 2013
6. 中川正法. 多単性運動ニューロパチー (MMN)。疫学、症候、経過、予後。Clinical Neuroscience 32(3):327-329, 2014
7. 中川正法. 遺伝性ニューロパチー Charcot-Marie-Tooth 病。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 27:867-873, 2014

2. 学会発表

中川正法. 第 55 回日本神経学会学術集会 レクチャーシリーズ 6 診療に役立つ遺伝性ニューロパチーの話「Charcot-Marie-Tooth 病の診療ポイント」2014 年 5 月 23 日 福岡

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他

Japan Dystonia Consortium の構築

梶 龍兒¹⁾ 瓦井 俊孝¹⁾ 宮本 亮介¹⁾ 梶 誠兒¹⁾ 野寺 裕之¹⁾ 宮崎 由道¹⁾ 宮城 愛¹⁾
小泉 英貴¹⁾ 松井 尚子¹⁾ 和泉 唯信¹⁾ 森垣 龍馬²⁾ 後藤 恵²⁾ 松本 真一³⁾ 坂本 崇⁴⁾

- 1) 徳島大学大学院 HBS 臨床神経科学
- 2) 徳島大学大学院 HBS 先端運動障害治療学講座
- 3) 神鋼病院 神経内科
- 4) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

研究要旨（10～12 ポイント程度）400 字程度

ジストニアの病態を明らかにするために、臨床遺伝学的研究を行った。学会、ホームページで不随意運動の症例に関するコンサルテーションを幅広く呼び掛け、寄せられた症例の臨床情報、ビデオファイルを検討し、phenomenology からの評価を行った。さらに表現型から推測される既知のジストニア遺伝子のシーケンス解析を行った。61 症例のうち 18 症例（29.5%）においてジストニア遺伝子異常が見出された。遺伝子異常と臨床表現型は一致しており、Phenomenology の正確な判断のためにはポイントを押さえたビデオ記録が重要である。さらに、遺伝性ジストニアでは、表現型の多様性、浸透率の変化により家族歴は明らかでないことは珍しくないことが再確認された。家族歴があっても既知のジストニア遺伝子に変異はない家系もあり、さらなるジストニア遺伝子が存在 (genetic heterogeneity) していることが明らかになった。

A. 研究目的

ジストニアの病態に関しては、不明な点が多い。症状の多様性 (static, tonic, dystonia plus など)、浸透率の変化により家族歴が明らかでないことが多い、特徴的な画像診断はなく、また正確な Phenomenology の評価も難しいなどが病態解明を難しくしている原因である。近年の遺伝子解析技術の発展により、遺伝子異常に基づくジストニア研究が進み、Striosome-matrix pathology が明らかとなっている。しかし、それだけでは病態全てを説明できず、さらなる解明のためにはジストニア遺伝子解析を中心に研究を推し進める必要がある。

B. 研究方法

患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコール・患者の個人情報保護は、徳島大

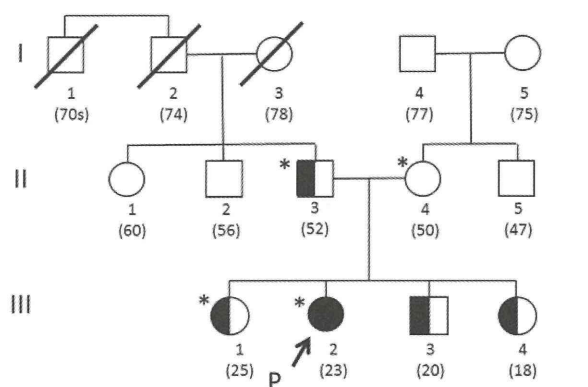
学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている（平成 23 年 7 月 12 日付け、「神経・筋疾患における遺伝子解析」）。本研究ではその申請に従って行われ、承認済みのサンプルのみ用いる。ヘルシンキ宣言に従い患者の書面による同意を得られた場合のみ実施する。また、参加施設で承認された同意書も必要に応じて取得した。

C. 研究結果

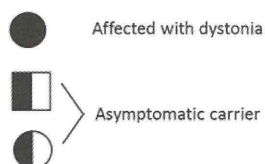
| 臨床病型 | 依頼件数 | 遺伝子異常検出件数 | 内容 |
|------------------------|------|-----------|----------------------|
| 全身性ジストニア | 25 | 6 | DYT1, DYT5, DYT6 |
| 発作性運動起原性ジスキネジア (PKD) | 8 | 4 | DYT10 |
| 発作性非運動起原性ジスキネジア (PKND) | 2 | 0 | - |
| ミオクロナス・ジストニア | 5 | 5 | DYT11 |
| 痙性斜頸・Meige症候群 | 12 | 2 | DYT25 |
| 分類不能 | 9 | 1 | 新規DYT遺伝子 (de novo変異) |
| 合計 | 61 | 18 | |

61 症例のうち 18 症例 (29.5%)においてジストニア遺伝子異常が見出された。遺伝子異常と臨床表現型は一致しており、特に SGCE-DYT11 では全例において変異が認められた (表)。また PRRT2-DYT10 では半数に於いて遺伝子異常を認めた。孤発例と思われた全身性ジストニアにおいて、GCH1-DYT5 に変異を認めた (図 1)。父親、同胞 3 名にも同変異を認めたが、発症してはなかった。

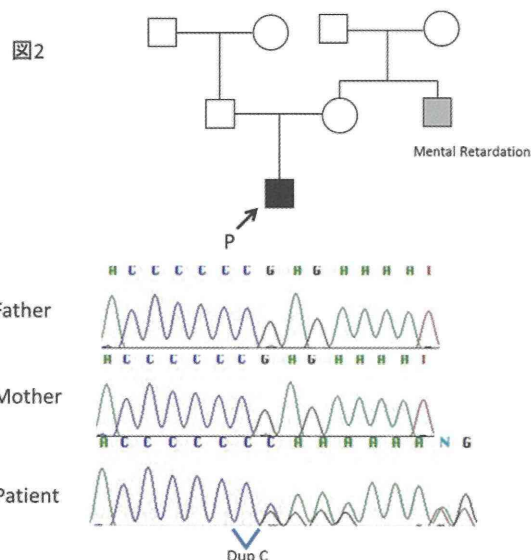
図1 GCH1-DYT5, c.325T>C (p.Y109H)



Number in the parenthesis representing the age-at-examination or death.



さらに軽度の精神発育遅滞を伴う全身性ジストニア症例において、既知のジストニア遺伝子には変異は認められなかった。両親、患者を対象に exome 解析 (trio 解析) を行ったところ、エピジェネティクスに関する遺伝子において、de novo の frameshift 変異を見出した (図 2)。変異の影響として、既知のジストニア遺伝子を含め、数多くの遺伝子発現調整に影響が出ると思われる。現在、モデルマウスを作製し、transcriptome 解析を行っている。また、他の原因不明の全身性ジストニアにおいて、同遺伝子に遺伝子異常がないかをスクリーニングしている。



D. 考察

遺伝子異常と臨床表現型は一致しており、Phenomenology の正確な決定のためにはポイントを押さえたビデオ記録が重要であると考えられる。また、遺伝性ジストニアでは、家族歴は明らかでないことは珍しいことではなく、本研究においても再確認された。そして、新規ジストニア遺伝子候補は、エピジェネティクスに関与しており、ジストニア病態の多様性を考える。

E. 結論

Phenomenology の正確な決定、遺伝子検査によりジストニアの病態が明らかになり、臨床の現場にフィードバックすることが可能である。また、遺伝子異常を突破口に、未知のジストニア病態を明らかにできる可能性がある。

F. 健康危険情報

無

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Mure H, Morigaki R, Koizumi H, Okita S, Kawarai T, Miyamoto R, Kaji R, Nagahiro S, Goto S. Deep Brain Stimulation of the

Thalamic Ventral Lateral Anterior Nucleus for DYT6 Dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2014;92:393-396.

Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi PM and Mochizuki H. Efficiency of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2014;(2):57-59

Kishore R Kumar, Katja Lohmann, Ikuo Masuho, Ryosuke Miyamoto, Andreas Ferbert, Thora Lohnau, Meike Kasten, Johann Hagenah, Norbert Brüggemann, Julia Graf, Alexander Münchau, Vladimir S Kostic, Carolyn M Sue, Aloysius R Domingo, Raymond L Rosales, Lillian V Lee, Karen Freimann, Ana Westenberger, Youhei Mukai, Toshitaka Kawarai, Ryuji Kaji, Christine Klein, Kirill A Martemyanov and Alexander Schmidt. Mutations in GNAL: a novel cause of craniocervical dystonia. *JAMA Neurology*, 2014;71:490-494.

Kawarai T, Miyamoto R, Murakami N, Miyazaki Y, Koizumi H, Sako W, Mukai Y, Sato K, Matsumoto S, Sakamoto T, Izumi Y, Kaji R. Dystonia genes and elucidation of their roles in dystonia pathogenesis. *Rinsho Shinkeigaku.* 2013;53:419-429.

Morigaki R, Nakataki M, Kawarai T, Lee LV, Teleg RA, Tabuena MD, Mure H, Sako W, Pasco PM, Nagahiro S, Iga J, Ohmori T, Goto S, Kaji R. Depression in X-linked dystonia-parkinsonism: A case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:844-846

Goto S, Kawarai T, Morigaki R, Okita S, Koizumi H, Nagahiro S, Munoz EL, Lee LV, Kaji R. Defects in the striatal neuropeptide Y system in X-linked dystonia-parkinsonism. *Brain.* 2013;136:1555-1567

Toshitaka Kawarai*, Paul Matthew D. Pasco*, Rosalia A. Teleg*, Masaki Kamada*, Waka Sakai, Komei Shimozono, Makoto Mizuguchi, Daisy Tabuena, Antonio Orlacchio, Yuishin Izumi, Satoshi Goto, Lillian V. Lee, Ryuji Kaji. *equal contribution

Application of long-range polymerase chain reaction in the diagnosis of X-linked dystonia parkinsonism. *Neurogenetics.* 2013;14:167-169.

Toshitaka Kawarai*, Ai Miyashiro*, Katsunobu Sugihara*, Ryosuke Miyamoto, Yuishin Izumi, Hiroyuki Morino, Hirofumi Maruyama, Antonio Orlacchio, Hideshi Kawakami, and Ryuji Kaji. *equal contribution

Oromandibular dystonia associated with SCA36. *MovDisord.* 2013;28:558-559.

2.学会発表

瓦井俊孝、宮本亮介、村上永尚、小泉英貴、宮城愛、宮崎由道、藤田浩司、佐藤 健太、松井尚子、松本真一、向井洋平、坂本崇、和泉唯信、梶龍兒 遺伝性ジストニアの臨床遺伝学的研究 第54回 日本神経学会学術大会（東京） 2013

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

国際特許「乳児ボツリヌス症原因菌由来の高度精製 A 型ボツリヌス毒素製剤」

国際出願番号：PCT/JP2007/070927（平成 19 年 10 月 26 日国際出願）

国際公開番号：WO 2008/050866（平成 20 年 5 月