

## Japan Dystonia Consortium の構築

梶 龍児<sup>1)</sup> 瓦井 俊孝<sup>1)</sup> 宮本 亮介<sup>1)</sup> 梶 誠児<sup>1)</sup> 野寺 裕之<sup>1)</sup> 宮崎 由道<sup>1)</sup> 宮城 愛<sup>1)</sup>  
小泉 英貴<sup>1)</sup> 松井 尚子<sup>1)</sup> 和泉 唯信<sup>1)</sup> 森垣 龍馬<sup>2)</sup> 後藤 恵<sup>2)</sup> 松本 真一<sup>3)</sup> 坂本 崇<sup>4)</sup>

- 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

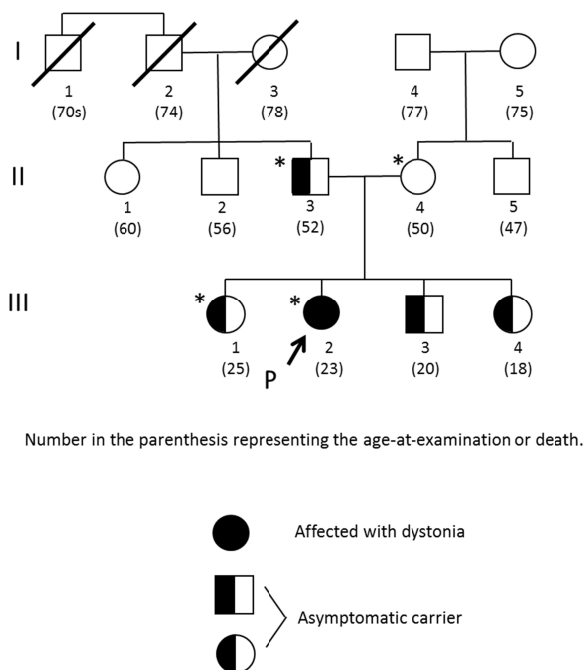
学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている（平成 23 年 7 月 12 日付け、「神経・筋疾患における遺伝子解析」）。本研究ではその申請に従って行われ、承認済みのサンプルのみ用いる。ヘルシンキ宣言に従い患者の書面による同意を得られた場合のみ実施する。また、参加施設で承認された同意書も必要に応じて取得した。

### C. 研究結果

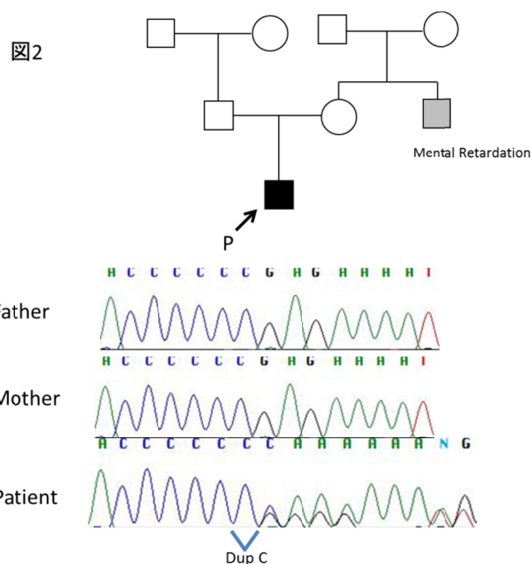
臨床表現型	依頼件数	遺伝子異常検出件数	内容
全身性ジストニア	25	5	DYT1, DYT5, DYT6
発作性運動起原性ジスキネジア (PKD)	8	4	DYT10
発作性非運動起原性ジスキネジア (PKND)	2	0	-
ミオクローヌス・ジストニア	5	5	DYT11
痙性糸頭・Meige症候群	12	2	DYT25
分類不能	9	1	新規DYT遺伝子 (de novo変異)
合計	61	18	

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、発症してはいなかった。

図1 GCH1-DYT5, c.325T>C (p.Y109H)



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でると考えられる。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 Shimozone, 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

2 日国際公開)

現在、欧州と日本で権利化済み、米国とカナダで  
審査中

2.実用新案登録

3.その他