

H.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

## ジストニアの分子病態解明と新規治療法開発に関する研究

研究分担者 平 孝臣

（東京女子医科大学 脳神経外科）

### A.研究目的

ジストニアの外科治療の改善と新たな開発。

### B.研究方法

既存の治療法の効果・副作用などのデータ解析に基づいて、ジストニアの外科治療の適応、手技、効果を改善できるか可能性を検討する。

### C.研究結果

脳深部刺激(DBS)がジストニアの治療として定着し 15 年程度になるが、一次性ジストニアでの長期効果はおおむね良好である。中には刺激を中止しても症状の再発しない場合がある。しかし DBS の機器に関連した問題点、すなわち機器の破損、感染、異物反応などが、治療後長期になるほど問題となってくる。ジストニアの淡蒼球内節(GPi) DBS は、GPi の凝固術よりも効果が勝っており副作用も少ないことから選択されたのではなく、パーキンソン病での時代的流れの中で移行していった。このためジストニアにおいては GPi の凝固術と DBS の科学的比較検討はなされていない。感染した DBS 装置を抜去せざるを得ない場合、GPi の凝固術を行うことが重症例のマネジメントでは有用であった。

動作特異性局所ジストニアでは従来通り視床 Vo 核の手術が有効である。ただし侵襲的な治療であり限られた施設のみでしか行いにくいという問題点があげられる。今後外傷に続発する fixed dystonia ではパクロフェン髄腔内投与、脳深部刺

激、Vo 核手術など、様々な手法を患者の症状、状態に応じて選択するが効果は一定しない。

### D.考察

一次性ジストニアの DBS の長期予後は良好であるが、長期での機器にまつわる問題点を解決していかなければならない。たとえば 20 歳で全身性ジストニアに対して DBS を行った場合、今後 50-60 年に渡って DBS が良好に動作していく必要がある。はたしてこのような DBS がベストの治療なのか、GPi の凝固術の実地臨床における意義などを科学的に検討していく必要がある。動作特異性局所ジストニアは視床 Vo 核の効果が確立されたと言ってもよいが、症状による社会的障害度、手術の侵襲性とリスクのバランスから適応を考え、今後は集束超音波治療などより低侵襲な治療法を模索していく必要がある。fixed dystonia に関しては、その概念、病態、治療法などが混沌とした状況であるが、患者の状況は悲惨であり、本領域に特化した取り組みが必要と考えられる。10 年あまりの経過で、特に凝固術の場合には長期にわたり無症状の状態が持続し、外見や症状からは治癒と呼んでいい判断しても状態となる例が少なくなく、「ジストニアに治癒はない」という既存の概念を再検討していく必要がある。

### E.結論

この 10 年余りでジストニアの外科的治療は飛躍的に進歩した。しかし今後非常に長期の治療効

果を良好に維持するための手法を考えていくこと、より低侵襲な方法を開発・普及させていく段階に来ている。

## F.健康危険情報

該当なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

平 孝臣 脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS)においてマイクロコーディングは必要? 「No」の立場から *Frontiers in Parkinson Disease* 7 巻 3 号 Page142-145 (2014.08)

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 携帯筋電計の音フィードバック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 *運動障害* 24 巻 1 号 Page13-18(2014.07)

平 孝臣, 竹田 信彦 DBS のジストニア、振戦、過運動障害に対する効果 *神経内科* 5 号 Page536-540(2014.05)

Takaomi Taira: Deep brain stimulation for dystonia Itakura T eds, *Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders: Theoretical Background and Clinical Application*, Springer 2014 pp121-134

### 2. 学会発表

平 孝臣ら: ジストニアに対する DBS - 治療ターゲット再考 日本脳神経外科学会 2014 年

阿部 圭市, 平 孝臣, 笹沼 仁一, 堀 智勝, 村垣 善浩, 渡邊 一夫: 経頭蓋 MR ガイド下集束超音波による本態性振戦に対する視床切除術の安全性、有効性を評価する可能性調査報告 パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム・抄録集 8 回 Page90(2014.10)

平 孝臣: 職業性ジストニアの診断と治療 脳神経外科の立場から パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム・抄録集 8 回 Page45(2014.10)

阿部 圭市, 平 孝臣, 河本 竹正, 笹沼 仁一, 堀 智勝, 小西 良幸, 村垣 善浩, 渡邊 一夫, 矢崎 俊二 経頭蓋集束超音波による本態性振戦視床切除術 *神経治療学学会* 31 巻 5 号 Page622 (2014.09)

## H.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

## ジストニア・パーキンソニズム-症状の多様性と治療効果に関する研究

研究分担者 横地 房子

（都立神経病院脳神経内科）

### 研究要旨

ジストニア・パーキンソニズムは希な疾患である。4例のジストニア・パーキンソニズムにDBSを施行した。4例の臨床症状、L-dopaやDBSによる症状改善などについて検討した。

#### A.研究目的

ジストニア・パーキンソニズムは希な疾患であり、その症状や治療についてまだ十分な検討は行われていない。遺伝子検査による診断がついているDYT3を除き、確定診断未定例の症状やDBSの効果などについて報告する。

#### B.研究方法

患者4例(男/女：3/1、平均年齢46才)の臨床的特徴、およびMIBG、DATスキャンなどの結果を表に提示した。両側GPiDBSを3例に施行した。GPiDBS施行例中1例ではパーキンソニズム改善のためにSTNDBSを行った。1例はSTNDBSを施行した。

#### C.研究結果

DYT16, DYT12, Park2, Park6, Park7は陰性であった。4例とも初期症状は体軸ジストニアであった。パーキンソニズムは3/4例で左側、ジストニアは4/4例で左側であった。4例ともDA uptakeは低下していた。MIBGは境界値2例、低下2例であった。①Pt1&2: MIBG境界値2例ではL-dopaによる臨床改善がなく、GPiDBSの効果も明らかではなかった。1例ではSTNDBSを施行し、パーキンソニズムが改善した。②Pt3: GPiDBS後に著しいすくみ、動作緩慢が出現したが筋固縮はなかった。L-dopaが有効で、早期から日内変動が出現した。

③Pt4: STNDBSでパーキンソニズムは改善し、ジストニアは軽度残存した。

#### D.考察

パーキンソニズムとジストニア発現側が同じであり、DA低下がジストニア発現にかかわっている可能性がある。また4例ともドパミン欠乏の状態であるにもかかわらず、L-dopaの効果は一様でなかった。DBSの効果もDYT3で認めた効果と異なり、病態の違いを示唆した。

#### E.結論

ジストニア・パーキンソニズムは非常に多様な症状を呈した。

pt	DBS	Dys	PD	DATscan	MIBG	Ldopa
1	GPi ↓ STN	left	left	↓↓	border	none
2	GPi	left	left	↓↓	border	none
3	GPi	left	left	↓↓	↓	good
4	STN	left	right	↓↓	↓	good

#### F.健康危険情報

該当なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

1:Kato K, Yokochi F, et al. Bilateral coherence between motor cortices and subthalamic nuclei in patients with Parkinson's disease. Clin Neurophysiol. 2014

2: Yokochi F. [Hereditary dystonia -- phenotype of DYT1]. Rinsho Shinkeigaku. 2012;52(11):1071-3.

3: Uyama N, Yokochi F, et al. Primary progressive apraxia of speech (AOS) in a patient with Pick's disease with Pick bodies: a neuropsychological and anatomical study and review of literatures. Neurocase 2013

5: MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group. Official Japanese Version of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale: validation against the original English version. Mov Disord Clin Pract. 2014;1:200-21

### 2. 学会発表

なし

## H.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

## Japan Dystonia Consortium の構築

瓦井俊孝<sup>1)</sup>、宮本亮介<sup>1)</sup>、梶 誠兒<sup>1)</sup>、野寺 裕之<sup>1)</sup>、宮崎 由道<sup>1)</sup>、塚本-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 惠<sup>2)</sup>、松本 真一<sup>3)</sup>  
坂本 崇<sup>4)</sup>、梶 龍兒<sup>1)</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

オールジャパンでジストニアの病態解明を行うために、学会、ホームページで不随意運動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。その結果、約3割の症例において、既知のジストニア遺伝子に変異が認められた。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ことを再確認した。さらに、孤発例ジストニア症例において、エピジェネティクスに関係する遺伝子に於いてフレームシフト変異を認め、新規ジストニア遺伝子の候補と考え、さらなる解析を進めている。

## A.研究目的

ジストニアは、海外ではパーキンソン症候群の約4分の1の有病率といわれる決してまれではない病態で、重症化すると著しい日常生活上の障害をきたす重要な病態である。ジストニアの病態解明は、正確な診断ならびに治療開発に重要であり、喫緊の課題である。遺伝性ジストニアでは、他の神経疾患以上に症状の多様性(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、さらなく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。我々は、Japan Dystonia Consortium を立ち上げ、ホームページや各研究会を通して周知し、オールジャパンの態勢で病態に取り組んでいる。

## 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、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した。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。さらに、同意を得た上で、症状のビデオ撮影を行い、正確な Phenomenology の評価も行った。症状、家族歴より既知のジストニア遺伝子異常が疑われた場合、PCR-ダイレクトシーケンス法で解析を行った。既知のジストニア遺伝子が除外

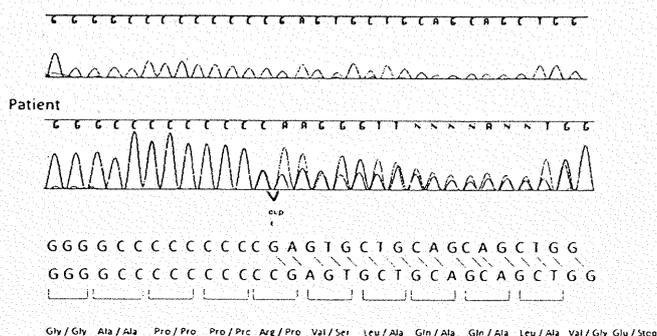
されたものに関しては、サンプルパワーを考慮して全ゲノムエキソーム解析を行い、さらにバイオインフォマティクスを駆使して候補遺伝子の絞り込みを行った。

## C.研究結果

臨床病型	症例数	遺伝子異常検出件数	内容
全身性ジストニア	28	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)	7	0	-
ミオクローヌス-ジストニア	5	5	DYT11
痙性痙攣-Musca症候群	12	2	DYT25
分類不能	9	1	新規DYT遺伝子(de novo変異)
合計	64	18	28.10%

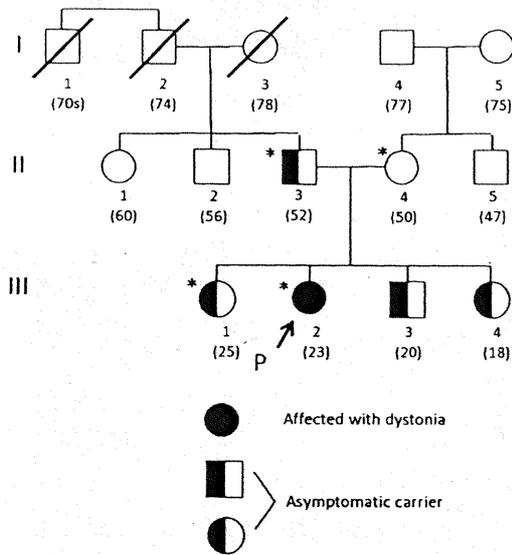
64症例のうち18症例(28.1%)においてジストニア遺伝子異常が見出された。遺伝子異常と臨床表現型は一致しており、特にSGCE-DYT11では全例において変異が認められた(表)。またPRRT2-DYT10では半数に於いて遺伝子異常を認めた。全例、フレームシフト変異のc.649dupCであった。

図1. DYT10-PRRT2 exon 2



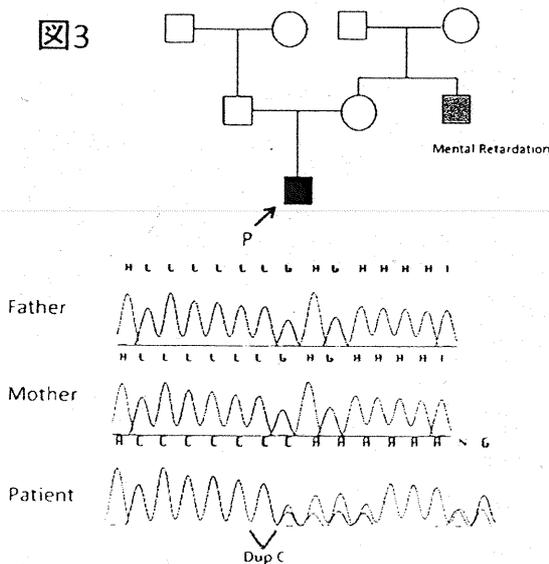
孤発例と思われた全身性ジストニアにおいて、GCH1-DYT5に変異を認めた(図2)。父親、同胞3名にも同変異を認めたが、発症してはいなかった。プロモーター領域のシーケンス解析、ハプロタイプ解析を行ったが、発症者1人に特有の変化は認められなかった。miRNAの標的配列などの3'末端の非翻訳領域(3' UTR)が遺伝子発現に与える影響や体細胞モザイク(黒質線条体ニューロン)などの可能性が考えられた。

図2. GCH1-DYT5, c.325T>C (p.Y109H)



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ず、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3)。

図3



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。さらに線条体でのみ候補遺伝子を削除した conditional knock-out マウスを作製し、解析を行っている。

#### 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。今後、ジストニア原因遺伝子の数は増加することが予想され、Phenomenology から原因遺伝子推察できたとしても、解析に多大の労力の時間がかかることが予想される。ターゲットエクソーム解析などの技術を駆使する必要があると考える。

#### 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り、これまで判明したジストニア関連遺伝子とのインタラクトーム解析、さらに治療法の開発に役立つ。

#### F. 健康危険情報

無

#### G. 研究発表

##### 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, Lilian 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

## 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.知的財産権の出願・登録状況（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

## 若年発症全身性捻転ジストニアにおけるゾルピデム内服治療の有効性

宮崎由道、宮本亮介、小泉英貴、瓦井俊孝、梶龍兒  
徳島大学病院神経内科

### 研究要旨

本研究では、ジストニア患者の中でも若年発症全身性捻転ジストニア（EOTD）におけるゾルピデム内服治療の有効性について検討した。4 症例ではあるが、内 3 例で明らかな症状の改善が見られ、残る 1 例でもわずかながら改善がみられた。また著効した 3 例のうち、2 例は脳深部刺激術（DBS）治療後であり、EOTD に対するゾルピデム内服治療は DBS 治療効果不十分例や DBS 治療導入困難な例における治療選択肢の一つとなりうると考えられた。

### A.研究目的

若年発症全身性捻転ジストニア（Early-Onset generalized Torsion Dystonia: EOTD）は小児期に四肢より発症し、数年で全身性に移行する難治性の疾患である。内服薬による治療よりはむしろ脳深部刺激術（DBS）治療が有用とされるが、効果不十分な例も多く、また感染などにより治療を断念せざるを得ないことも少なくない。以前我々は、難治性のジストニアに対しゾルピデムの治療有効性を確認し報告した。今回、我々はジストニアの中でも、EOTD 患者に対するゾルピデム治療を試みたので報告する。

### B.研究方法

対象はゾルピデム内服治療の同意を得られた EOTD 患者 4 名（成人男性 3 例、小児女性 1 例）。2 名はジストニアの家族歴があり、内 1 名は遺伝子検査より DYT6 と診断されていた。また DYT6 症例を含む 2 名は DBS 治療後であったが、1 名は術後 1 年で症状再燃しており、また他 1 名はリード感染により DBS 装置を抜去していた。いずれも 10 代までの発症（5-15 歳）で、喫煙習慣はほぼ見られず、精神発達遅滞は小児例でのみ軽度みられた。4 例でゾルピデム（3 例は 10mg、1 例

は小児のため 5mg）の内服を行い、内服前と内服後 3 時間でのジストニア症状の変化について Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale (BFMDRS)を用いて評価した。

（倫理面への配慮）

症状の評価、ビデオ記録を行うにあたり、原則的に文書でのインフォームド・コンセントを行った。同意能力がないと判断された場合はその保護者から同意書を得た。なお本研究は、徳島大学医学部・病院倫理委員会にて承認済みである。

### C.研究結果

4 例中 3 例（DBS 治療後の 2 例を含む）で不随意運動の明らかな症状改善が見られ、残る 1 例（小児例）では不随意運動はわずかながら改善がうかがわれた（治療前 BFMDRS  $49.5 \pm 22.0$ 、治療後 BFMDRS  $33.9 \pm 21.4$ ）。

### D.考察

本研究では DBS 治療（いずれも両側淡蒼球内節、視床 Vo 核）を行った 2 例とも、ゾルピデム内服治療は有効であった。2 例はいずれも両側淡蒼球内節をターゲットとしており、また 1 例はゾルピデム治療前より視床 Vo 核を、また残る 1 例もゾルピデム治療開始後約 1 年後に視床 Vo 核を

ターゲットとした DBS 治療を追加していた。前者はリード感染による DBS 装置抜去後のゾルピデム内服治療が有効であったが、後者は視床 Vo 核 DBS 治療後もゾルピデム内服治療を継続し、効果を得られており、大脳基底核ループの中でも淡蒼球内節や視床 Vo 核とは異なる部位でゾルピデムは作用している可能性が考えられた。

以前我々が行った研究では、ゾルピデム内服治療は全身性ジストニア、書痙などでより有用と考えられ、また二次性ジストニアでは効果が乏しい傾向がうかがわれた。本研究では、精神発達遅滞を伴い二次性の可能性が示唆された小児女性 1 例を除いた 3 例いずれもが明らかな改善（治療前 BFMDRS 57/58/17、治療後 BFMDRS 27/33.5/12）が見られており、若年性の全身性ジストニア、中でも捻転の形式をとる若年発症全身性捻転ジストニアがゾルピデム治療においてより効果が出やすい可能性が示唆された。

## E. 結論

DBS 治療の有無に関わらず若年発症全身性捻転ジストニアに対するゾルピデム治療は有効と考えられ、DBS 治療効果不十分例や DBS 治療導入困難な例における治療選択肢の一つとなりうると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miyazaki Y, Sako W, Sato K, Izumi Y, Kaji R (2014) MIBG Myocardial Scintigraphy can Predict the Occurrence of Wearing-off Phenomenon in Early-stage Parkinson's Disease. J Neurol Disord 2:154, 2014
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. 2014; 337(1-2):219-23.2.

### 学会発表

1. 宮崎由道, 松井尚子, 藤田浩司, 大崎裕亮, 森敦子, 丸山恵子, 島谷佳光, 野寺裕之, 梶 龍兒. ギラン・バレー症候群に対するIVIg 前後の血清 IgG 値の変動と治療効果. 第 55 回日本神経学会学術大会. 2014.5.21 福岡
2. 宮崎由道, 宮本亮介, 宮城愛, 藤田浩司, 和泉唯信, 梶龍兒. 塩酸ドネペジルにて歩行障害の改善を見た iNPH の一例. 第 8 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ). 2014.10.2-4 京都
3. 宮崎由道, 瓦井俊孝, 中村和己, 大崎裕亮, 野寺裕之, 和泉唯信, 梶龍兒. 家族性脊髄小脳変性症 (SCA15) に対する反復経頭蓋磁気刺激の治療効果. 第 44 回神経生理学会, 福岡, 2014.11.19-21.

## H. 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

## TUBB4A 遺伝子異常による全身性ジストニアの同胞例

宮本亮介, 瓦井俊孝, 宮崎由道, 梶龍兒  
徳島大学大学院 HBS 研究部臨床神経科学分野

### 研究要旨

ジストニアを主徴とする, Hypomyelination with Atrophy of Basal ganglia and Cerebellum (H-ABC)の同胞例について, 遺伝子検索を行い *TUBB4A* の変異(c.745G>A, p.D249N)を同定した. 本例の臨床的特徴は, 全身性ジストニアが前景に立つ点, L-dopa に反応があった点であった. 同胞が発症した機序としては親世代でのモザイクが疑われた.

### A.研究目的

ジストニアは大きく, ジストニアを唯一の症状とするもの(Isolated dystonia)と, ほかの運動異常も合わせ持つもの(Combined dystonia), さらに認知機能障害などの運動異常以外の症状/徴候をもつものに分類することができる. 運動異常以外の症状/徴候をもつものにおいては, それらの特徴あるいは組み合わせを検討することが, 診断において極めて重要である. 今回の研究は, ジストニアを主徴とする, Hypomyelination with Atrophy of Basal ganglia and Cerebellum (H-ABC)の同胞例について, 臨床的特徴を明らかにするとともに, 原因遺伝子を同定することを目的とした.

### B.研究方法

発端者は 14 歳男性. 満期産, 2650g で出生. 兄(同症)と同様にお座りが遅く, 歩行開始は 1 歳 5 ヶ月, 言葉の話し始めの遅れも認められた. 3 歳時の知能検査では IQ=70 であった. 幼少期より非常に興奮しやすく多動が認められていた. 5 歳頃から内反尖足が出現した. 10 歳までは走ることができていたが, 歩行障害の悪化のため, 10 歳の終わり頃から車椅子を使用するようになった. 11 歳頃より体の緊張が強くなってきた. 12 歳頃より, 右上肢の伸展が困難になり, その後体幹の右方への傾きが出現. 立位保持が不能となった. さらに,

同時期より両こぶしを強く握りしめるようになった. 小学校の間は食事の自己摂取が可能であったが, 中学入学後, 体幹の不随意の回旋のために自己摂取が不能となった. 14 歳頃より下肢をクロスさせたポーズをとることが多くなった. 頭部画像検査に加え, 家系内での遺伝子解析を行った.

### C.研究結果

頭部 MRI では白質の T2WI 高信号, 小脳・被殻の萎縮を認めた. 若年発症の全身性ジストニア, 精神運動発達遅滞も有することを合わせ, Hypomyelination with Atrophy of Basal ganglia and Cerebellum (H-ABC)と診断した. エクソーム解析では, *TUBB4A* 遺伝子の変異 (c.745G>A, p.D249N)を認めた. この変異は有症状者の兄においても認められた. L-dopa の投与を行ったところ, 軽度ではあるが筋緊張の軽減が認められた.

### D.考察

H-ABC は乳児期あるいは幼児期に精神運動発達遅滞と歩行障害で発症し, その後の経過中にジストニア, 舞踏アテトーゼ, 固縮, 後弓反張, oculogyric crises, 進行性痙性四肢麻痺, 失調などの様々な症状を呈する神経疾患である. 頭部 MRI では髄鞘低形成, 小脳萎縮, 被殻の萎縮あるいは消失が認められる. 2013年に Simonsらにより,

該当なし

H-ABC が TUBB4A 遺伝子の点変異により生じることが初めて報告された。本例の臨床的特徴は、全身性ジストニアが前景に立つ点、L-dopa に反応があった点であった。両親と無症状の兄の遺伝子検査を施行したが、二人の有症状者が保持する変異は認めなかった。なお、Simons らの報告にある二人の同胞が発症したケースでは、親の体細胞でのモザイクが認められ、同胞が発症した機序として親世代でのモザイクが考えられている。本例でも、両親における遺伝子検査を基に、その可能性が示唆された。

#### E. 結論

ジストニアを主徴とする、Hypomyelination with Atrophy of Basal ganglia and Cerebellum (H-ABC)の同胞例について、遺伝子検索を行い変異(c.745G>A, p.D249N)を同定した。本例の臨床的特徴は、全身性ジストニアが前景に立つ点、L-dopa に反応があった点であった。また、同胞が発症した機序としては親世代でのモザイクが疑われた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

Kawarai T, Miyamoto R, Tamura A, et al.

Germline mosaicism of TUBB4A mutation causes dystonia in two siblings. 第56回日本神経学会学術大会. 2015年5月20日-23日. 新潟.

#### H. 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

研究成果の刊行に関する一覧表（厚生労働科学研究費の補助を受けたことが明記されたものに限る）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto H, Hashida H, Ugawa Y.	Unilateral asterixis caused by an internal capsule lesion.	Intern Med	53(4)	341-2	2014
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)	278-80	2014
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	37(1-2)	219-23	2014
Takeuchi T, Miyamoto R, Osaki Y, Takasaki T, Yamamoto N, Saito K, Fujita K, Izumi Y, Kaji R.	Slow Mandibulo-Faciolingual Wiggling Tremor Associated with Japanese Encephalitis.	Mov Disord Clin Pract	1(4)	368-370	2014

---

---

---

---