

Japan Dystonia Consortium の構築

梶 龍児¹⁾ 瓦井 俊孝¹⁾ 宮本 亮介¹⁾ 梶 誠児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 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 臨床神経科学分野
- 2) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 難治性神経疾患病態研究分野
- 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

ジストニアの病態を明らかにし、診断・治療ガイドライン作成に役立てるために Japan Dystonia Consortium を 2014 年に立ち上げた。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。さらに遺伝性ジストニアが疑われた場合、遺伝子検査を行った。86 症例のうち 24 症例 (27.7%) 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既報告のものとはほぼ一致しており、Phenomenology の正確な判定により候補遺伝子を絞り込めることが可能である。遺伝性ジストニアでは世代間における浸透率の変化、重症度の変化が顕著な場合もあり、診断においては注意を要する。

A. 研究目的

ジストニアは神経ネットワークの異常により発症することが知られているが、分子レベル、細胞レベル、組織レベル、ネットワークレベルの各レベルにおいて、不明点が数多く存在する。さらに症状の多様性(static, tonic, dystonia plus など)の存在、特徴的な画像所見がないこと、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。近年、遺伝子異常に基づくジストニア研究が進み、組織レベル、細胞レベルにおいても Striosome-matrix pathology が明らかとなっている。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	36	7	DYT1, DYT5, DYT6, TH
発作性運動起原性ジスキネジア (PKD)	16	7	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	9	6	DYT11
癡性斜頸・Meige症候群	12	2	DYT25
分類不能	11	2	新規 DYT 遺伝子 (de novo 変異)
合計	86	24	

臨床病型	依頼件数	遺伝子異常検出件数	内容
Dystonia Plus	6	2	SCA36, STUB1-ARCA16, TH
			DYTCA 副検

ミオクローヌス・ジストニアでは、SGCE-DYT11に変異を認めない家系があり、最近報告されたKCTD17-DYT26の可能性がある。また、STUB1-SCAR16変異によるジストニア、コレアアテトーシス家系(図1)、Tyrosine hydroxylase変異によるDopa-responsive dystonia症例(図2)も見出した。

図1

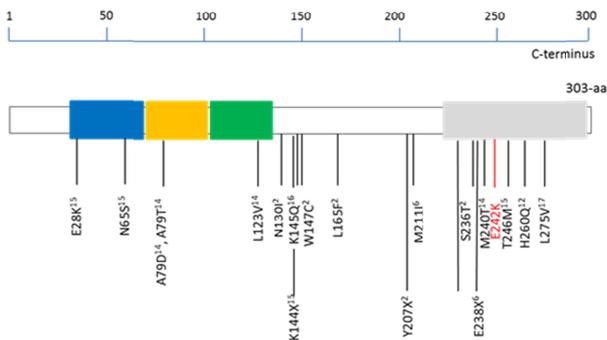
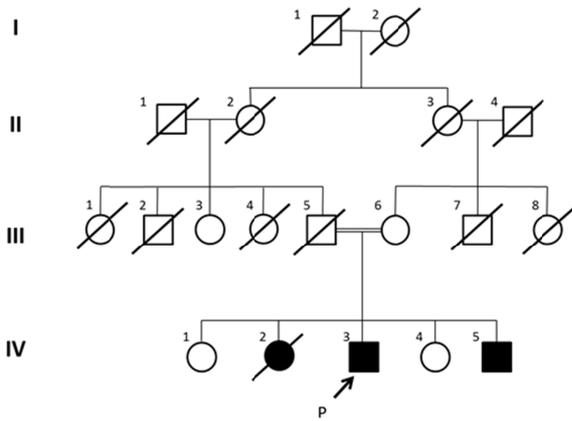


図1説明

上段；家系図、中段；患者に見られた異常肢位 (dystonic posture)、下段；現在報告されている変異部位と本例で認められた変異 (赤字)

図2

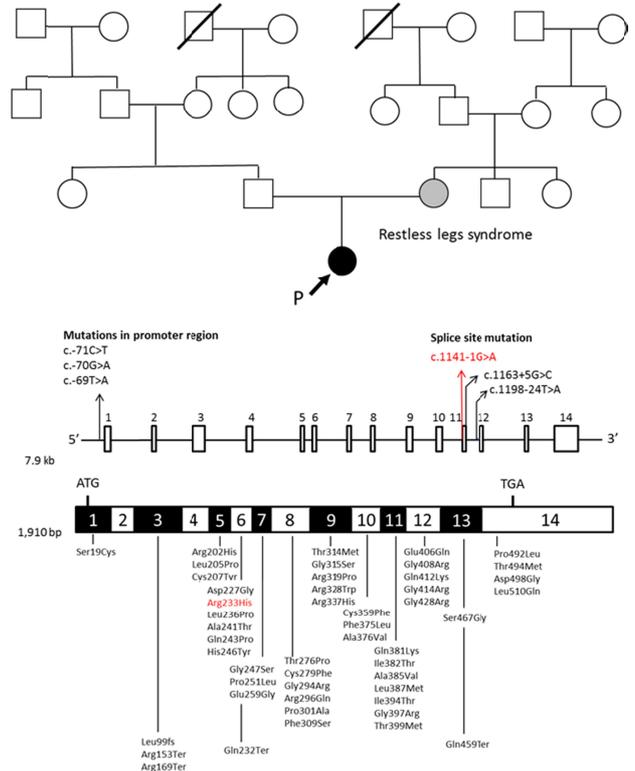


図2説明

上段；家系図、下段；報告されている変異と本例で認められた複合ヘテロ変異 (赤字)

さらに小脳変性症に伴うジストニア(DYTCA)症例において剖検を行い神経病理学的な評価を行ったところ、小脳-オリブ核経路に変性所見を認め、神経ネットワークレベルでの病態を明らかにした。

D. 考察

遺伝子異常と臨床表現型は既報告とほぼ一致しており、Phenomenologyの正確な評価により候補遺伝子を絞り込むことができる。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。小脳変性症に伴うジストニア症例において、小脳を含む神経ネットワーク異常がジストニア発症に関与していることを分子・細胞・組織レベルで明らかにした。

E. 結論

Phenomenology の正確な評価と遺伝子検査により診断がより確定し、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、遺伝子異常や病理組織所見を突破口に、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

Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Sanada M, Fujita K, Kawarai T, Mure H, Morigaki R, Goto S, Murayama S, Izumi Y, Kaji R. Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy. **Neurology**. 2015;85:1522-1524.

Kaji R. Clinical differences between A1 and A2 botulinum toxin subtypes. **Toxicon**. 2015;107:85-88.

Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. **J Neural Transm** (Vienna). 2015. [Epub ahead of print]

Miyamoto R, Kawarai T, Oki R, Matsumoto S, Izumi Y, Kaji R. Lack of C9orf72 expansion in 406 sporadic and familial cases of idiopathic dystonia in Japan. **Mov Disord**. 2015;30:1430-1431.

Goto S, Morigaki R, Okita S, Nagahiro S, Kaji R. Development of a highly sensitive immunohistochemical method to detect neurochemical molecules in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues from autopsied human brains. **Front Neuroanat**. 2015;9:22.

Sako W, Murakami N, Izumi Y, Kaji R. Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor is associated with idiopathic dystonia. **J Clin Neurosci**. 2015;22:575-577.

2. 学会発表

Ryosuke Miyamoto, Toshitaka Kawarai, Ryosuke Oki, Yoshimichi Miyazaki, Yuishin Izumi and Ryuji Kaji. A Japanese family of hereditary geniospasm. **The MDS 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**, San Diego, CA, USA. June 14-18, 2015

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Yuishin Izumi, Yoshihiko Nishida, Katsuhiko Adachi and Ryuji Kaji. Three sibships showing various involuntary movements by a novel homozygous STUB1 gene mutation. **60th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics**, Tokyo, Japan. December 14-17, 2015.

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Asako Tamura, Takashi Abe, Yasuhiro Funakoshi, Antonio Orlacchio, Ryosuke Oki, Hideo Mure, Ryoma Morigaki, Satoshi Goto, Yuishin Izumi, Hiroshi Naito, Hidekazu Tomimoto and Ryuji Kaji. Germline mosaicism of TUBB4A mutation

causes dystonia in two siblings. **56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Niigata, Japan.** May 20-23, 2015.

Ryosuke Miyamoto, Toshitaka Kawai,
Ryosuke Oki, Seiji Kaji, Yoshimichi Miyazaki,
Yuishin Izumi and Ryuji Kaji. A Japanese family of hereditary geniospasm (chin trembling). **56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Niigata, Japan.** May 20-23, 2015.

宮崎 由道, 宮本 亮介, 小泉 英貴, 瓦井 俊孝,
梶 龍兒 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 **第56回日本神経学会学術大会 (新潟)** 2015

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)

欧州、米国、カナダ、日本で権利化済み

2.実用新案登録

3.その他