

Japan Dystonia Consortium の構築

研究分担者 梶 龍兒

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 臨床神経科学分野教授)

研究要旨

ジストニアの病態を明らかにし、診断・治療にフィードバックする目的で Japan Dystonia Consortium を 2014 年に立ち上げた。2016 年度はおよそ 50 症例においてコンサルテーションを受け、表現型より候補遺伝子の解析を行ったところ、既知の DYT 遺伝子に新規変異を認めた。また、家族歴があるにも関わらず、既知の DYT 遺伝子に変異が認められなかった症例もあり、さらなる遺伝学的多様性の存在が明らかになった。

A. 研究目的

ジストニアの大部分においては、特異な画像所見や生化学的異常は認められないことが多く、診断はもっぱら表現型の詳細な解析によるところが多い。また、遺伝性ジストニアにおいては、浸透率の変化により一見孤発性に思われる症例が多く認められる。わが国における全国的な臨床疫学的研究、病態解明を目的とするコンソーシアムを 2014 年に立ち上げ、臨床情報・遺伝情報を蓄積して診断・治療ガイドライン作成・改訂の基礎資料とする。

B. 研究方法

神経内科医師を通して、ジストニア患者の臨床情報を集取し、表現型の解析を行った。表現型に一致する遺伝性ジストニアがあれば、遺伝子検査を行った。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 28 年 3 月 18 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

遺伝子解析し変異を認めた症例においては、既報告の表現型と遺伝子型の関連は一致していた。運動起原性ジスキネジア(PKD)やミオクローヌス・ジストニア(M-D)においては、PRRT2 や SGCE 遺伝子に変異を認めない症例もあり、さらなるジストニア遺伝子の存在が示唆された。また、小脳変性症に伴うジストニア症例もあり、SCA6 に異常リピート伸長変異を認めた。

D. 考察

現在、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が可能となっているが、遺伝子変化 (genetic variation) と表現型との結びつきは、マニュアル操作である。ジストニアにおいては、詳細な表現型の解析により、候補遺伝子を絞り込むことができる。しかし、浸透率の変化により家族歴が明らかでない症例が多く、それは遺伝性神経疾患の中でもジストニアは際立っている。また未知のジストニア遺伝子の存在が、本研究においても示唆されており、そうした症例をプーリングし、横断的な解析が必要である。

E.結論

遺伝子異常と臨床表現型は既報告とほぼ一致しており、表現型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。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再確認した。

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

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Antonio Orlacchio and Ryuji Kaji Choreoathetosis, Dystonia, and Myoclonus in 3 Siblings with Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia Type 16. *JAMA Neurology* 2016;73:888-890

2.学会発表

沖 良祐, 宮本 亮介, 瓦井 俊孝, 和泉 唯信, 梶 龍兒 特異な頭頸部不随意運動を呈した STUB1 関連脊髄小脳変性症の一例

第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (2016 年 10 月 6 日-10 月 8 日 (京都))

星野 恭子, 寺尾 安生, 林 雅晴, 長尾 ゆり, 木村 一恵, 八森 啓, 瓦井 俊孝, 梶 龍兒 軽度知的退行を呈した DYT11 (myoclonus-dystonia syndrome = MDS) の 1 例

第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (2016 年 10 月 6 日-10 月 8 日 (京都ホテルオークラ))

瓦井 俊孝, 宮本 亮介, 坂本 崇, 松本 真一, 山

崎 博輝, 島谷 佳光, 和泉 唯信, 西田 善彦, 梶 龍兒 Japan Dystonia Consortium の構築
第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (2016 年 10 月 6 日-10 月 8 日 (京都))

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