

## 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・治療ガイドライン作成・改訂に役立てるために 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、これまで 200 症例以上のコンサルテーションがあった。その中で 133 例において表現型に対応する候補遺伝子を解析したところ、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いることが確認できた。新規遺伝子変異を検出によりアリル多様性 (allelic heterogeneity) を証明、さらに家族歴があっても既知のジストニア遺伝子に変異のない症例もあり、さらなる遺伝学的多様性 (genetic heterogeneity) を証明した。さらに、プールされた遺伝子情報を横断的に解析することにより、新規ジストニア遺伝子 KMT2B を発見した。

### A. 研究目的

ジストニアはパーキンソン病に次いで多い運動障害であるとの報告が海外の研究で明らかになっている。しかし、わが国では、大規模な疫学調査は行われていない。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。そして、表現型、治療反応性、自然歴、遺伝子型などの情報の蓄積は、診療・治療ガイドラインの作成・改定に役立ち、さらにジストニア患者の福祉サービス向上のための社会提言にも役立つ。

### 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。既知のジストニア遺伝子に変異がない場合、全エキソーム解析を行い、遺伝情報をプーリング、定期的に横断的解析を行い、新規ジストニア遺伝子を探索した。

### C. 研究結果

これまでに 133 症例の遺伝子解析を行った。ミオクロヌス・ジストニアでは、60%近くの症例で SGCE 遺伝子に変異を認めた。また、発作性運動起原性ジスキネジアでは、37%において PRRT2 遺伝子に変異を認めた。さらに小脳変性症に伴うジストニアにおいて、既知の脊髄小脳変性症遺伝子に変異を認めた。

DYTシリーズ				
臨床病型	依頼件数	遺伝子異常検出件数	内容	陽性率
全身性ジストニア	56	6	DYT1, DYT5, DYT6	10.7%
発作性運動起原性ジスキネジア (PKD)	27	10	PRRT2-DYT10	37.0%
発作性非運動起原性ジスキネジア (PNKD)	2	0	MR-1-DYT8	0.0%
ミオクロヌス・ジストニア (M-D)	12	7	SGCE-DYT11	58.3%
rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP)	1	0	ATP1A3-DYT12	0.0%
運動障害性ジスキネジア (EID)	2	0	GLUT1-DYT18	0.0%
慢性斜視・Meige症候群	33	2	GNAL-DYT25	6.1%
合計	133	25		
臨床病型	依頼件数	遺伝子異常検出件数	内容	
小脳変性症に伴うジストニア	5	3	SCA6, SCA38, STUB1-ARCA18	

さらに全エキソームトリオ解析により新規ジストニア遺伝子 KMT2B を見出した。

#### D. 考察

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。今後、症例を蓄積すると既知のジストニア遺伝子に変異を検出する割合は下がることが予想されるが、依然、表現型ファーストであることは変わりないと思われる。

#### 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。さらに新規ジストニア遺伝子 KMT2B を見出した。今後も症例の蓄積、遺伝子情報プーリングは重要である。

#### 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

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.

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.

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

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 Funakosi, 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 Kawarai, 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

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