

「ハンチントン病」,「遺伝性ジストニア」のアップデート

氏名：長谷川一子

所属：国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室

要旨

ハンチントン病と遺伝性ジストニアの最近の知見について報告した。ハンチントン病では3塩基繰り返し配列と発症年齢との関連について、基礎研究では modifier gene が報告されてきていること、第3の細胞死機序の報告があったこと、ハンチントン病ではアストロサイトの機能障害の存在について、臨床面では様々な薬剤の臨床試験が行われたこと、アンチセンスオリゴによる治療が開始されつつあることについて述べた。遺伝性ジストニアについては ATP1A3 関連疾患、新規遺伝性全身性ジストニア、遺伝性発作性ジストニアの新知見について述べた。ハンチントン病、遺伝性ジストニア群については、新たな臨床試験に対応するため、疾患別患者レジストリーを構築する必要があることについても触れた。

A. 研究目的

ハンチントン病と遺伝性ジストニアを巡る最近の研究の進歩について概説し、知識の共有を図る。

B. 研究方法

最近の神経関連学会での話題、研究成果、ガイドラインを作成する上で得られた新しい知識について、文献的考案を加えて概説を行う。これにより、ハンチントン病、遺伝性ジストニアに関する最新の知識を共有する。

（倫理面への配慮）

文献検索を中心とした検討であり、特に倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. ハンチントン病アップデート：

1) 修飾遺伝子の報告；

ハンチントン病については3塩基配列の異常延長と発症年齢について、同一の繰り返し配列

であっても発症年齢に20~25歳にわたるばらつきがあることが知られていた。これについて発症年齢修飾遺伝子の探索が数年来行われており、数種類の発症年齢関連修飾遺伝子の報告がなされていることについて述べた。

2) 新しい神経細胞死 TRIAD に関する報告；

Yamanishi ら¹⁾によりERの膨化により観察される第3の細胞死のカスケードが報告され、現在他の変性疾患でも同様の細胞死のカスケードがあるかを検討中である旨報告した。

3) ハンチントン病に於けるアストロサイトの異常；

アストロサイトは神経細胞生存維持に様々な機能を示しているが Khakh ら²⁾によりハンチントン病モデルマウスでアストロサイトのGLT1の機能異常が見られ、これによりグルタミン酸とカリウムがシナプス間隙に増加し、線状体のMSNの異常が誘発されることを報告した。

4) その他；

ハンチントン病患者由来iPSで作成した神経細胞で核膜孔複合体の異常や核-細胞質輸送障害

が報告された。また、病勢を示す使用として血清 NfL の有用性についても述べた。また、ハンチントン病の死後脳の解析から BDNF の低下や p75NTR シグナル系の異常、この系の異常は RhoA 活性の変容を来すことが報告された。RhoA や small GTPase などの問題が証明されたとすると次の治療方法への開発が進むことが期待できる。

5) 臨床研究について；

現在までに行われた臨床試験はことごとく失敗に終わった。舞踏運動の抑制については我が国でも使用可能なテトラベナジン、これの作用時間を若干延長した duetetrabenazine があるのみである。この 2 薬物については薬物の級数動態などに差異はあるものの、効果の面では両者はほぼ同等である。現在、着手されている臨床試験は antisence oligomer を用いた臨床試験、VX15, lazuinimod などである。MSN 保護に関連すると考えられる某薬物については現在、著者らが某薬品メーカーと交渉中である。不随意運動のコントロールについては GPi-DBS が 45% 症例に有用であるとの報告があることを紹介した。

2. 遺伝性ジストニア アップデート；

1) ATP1 A3 関連疾患について；

従来 DYT12 ジストニアの原因遺伝子として報告されてきていた ATP1 A3 遺伝子の異常による他の表現型が遺伝性ジストニアに加わった。これらは小児交互性片麻痺 alternating hemiplegia of childhood(AHA), 小脳失調性深部反射消失凹足視神経萎縮感覚神経障害性聴覚障害 cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss(CAPOS もしくは CAOS), 小脳失調を伴う再発性脳症 relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia(RECA) などである。追加された 3 疾患は臨床症状がオーバーラップすることも報告されている。我が国では新たな 3 病型を別個に捉えるのではな

く、難病法で DYT12 に含めて対応するとの措置がとられた。現在、海外では ATP1A3-related disorders^{3,4)} とする疾患概念が提唱されている。なお、遺伝子変異部位についてはこれらの疾患群ではオーバーラップはないとされている。

2) 新規遺伝性全身性ジストニアについて；

1~11 歳で発症し、常染色体性優性遺伝様式を示し、病因遺伝子を KM2TB とする下肢から発症する全身性ジストニアが報告されている^{5,6)}。本疾患では嚥下障害、発声障害、構語障害を来すことも報告されており、付随する神経症状は非常に多彩である。DBS が奏功する。我が国でも症例報告がなされており、難病法の遺伝性ジストニアに本疾患を追記する必要がある。

3) 発作性ジストニアについて；

遺伝性ジストニアには発作性ジストニアの群がある。これらについて病態生理学的側面から、synaptopathies (proline rich transmembrane protein2, Myofibrillogenesis regulator gene), Channelopathies(Calcium activated potassium channel subunit alpha1, voltage gated sodium channel type8), Transportopathis (solute carrier family 2 member1)と捉えることが提唱された⁷⁾。この考え方によると各原因遺伝子変異による病態が発作性ジストニア～てんかん発作に疾患スペクトラムがそれぞれ広がっているが、これらの病態がこの 3 群に分けて考えると、理解しやすくなるからである。特に PRRT2 については最近、海外での報告が多く、この分類が当を得ているように思われる。

D. 考察

ハンチントン病、遺伝性ジストニア双方とも近年の知見の集積には目を見張るものがある。双方とも新しい治療法が開発されつつあり、希少難病ではあるが、我が国もこれらの治療法の恩恵が得られるようにレジストリーシステムの

構築が必要である。

E. 結論

1. ハンチントン病，遺伝性ジストニアの最近の研究の動向を報告した。
2. ハンチントン病では病因遺伝子および発症病理に関する研究が報告されている。
3. 現時点での臨床試験で有用な治療法は開発されていないが，遺伝子工学を利用した新規治療法の開発が進みつつある。
4. ATP1A3 遺伝子異常に基づく多種の病型が報告され，ATP1A3 関連疾患として捉えられるようになった。
5. 遺伝性ジストニアについては優性遺伝性全身性ジストニアの新規遺伝子の報告があった。
6. 遺伝性発作性ジストニアに関する報告があり，1 疾患 = 1 遺伝子変異ではなく数種類の病態 = 1 遺伝子変異，多種原因遺伝子の考え方が紹介された。
7. 今後の臨床試験に備えて各希少難病のレジストリーシステムの構築が必要である。

F. 文献

- 1) Yamanishi E et al: A novel form of necrosis, TRAD, occurs in human Huntington's disease. *Acta Neuropathol Communi* 2017 5;19 DIU 10.1186/s40478-017-0420-1
- 2) Khakh BS et al: Unravelling and exploiting astrocyte dysfunction in Huntington's disease. *TINS* 40;422-437. 2017
- 3) Sweney T The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with ATP1A3 mutations, Alternating hemiplegia of childhood, rapid-onset dystonia-Parkinsonism, CAPOS and beyond. *Pediatr Neurol* 52:56-64,2015.
- 4) Rosewich H et al: Research conference summary from the 2014 international task force on ATP1A3-related disorders. *Neurology*

Genet 2017 3:e139,

doi:10.1212/NXG.0000000000000138.

5) Boesch ZM et al: TMT2B: a new twist in dystonia genetics. *Mov Disord* 32: 529, 2017.

6) Boesch ZM et al: Haploinsufficiency of KMT2B, encoding the lysine-specific histone methyltransferase 2B, results in early-onset generalized dystonia. *Am J Hum Genet* 99:1377-1387, 2016.

7) Erro R et al : The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord* 32 310-18. 2017.