

## 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2014年より Japan Dystonia Consortium を立ち上げて臨床・遺伝情報を収集している。2018年度はおよそ50症例のコンサルテーションを受け、表現型から候補遺伝子挙げて解析を行ったところ、既知の DYT 遺伝子に変異を認めた。また、これまで日本国内で報告されていなかった遺伝性ジストニア(PxMD-MR-1)患者を見出した。

### A.研究目的

ジストニアは基底核、視床、小脳などを含んだネットワークの異常で生じると考えられているが、その病態解明には分子・細胞・組織レベルでの研究が必要である。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ジストニアコンソーシアムを2014年に立ち上げ、臨床情報・遺伝情報を蓄積し、2018年に作成した診断・治療ガイドライン改訂の基礎資料とすることを目的とする。

### B.研究方法

不随意運動患者を診ている神経内科医・小児科医から患者の臨床情報を集取し、表現型の解析を行った。表現型に一致する候補遺伝子があれば解析を行った。(倫理面への配慮)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(2018年12月10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使用した。

### C.研究結果

既知のジストニア遺伝子、DYT-TOR1A, DYT-GNAL, DYT/PARK-GCH1, DYT/PARK-TH, DYT/PARK-ATP1A3, DYT-SGCE, PxMD-PRRT2, PxMD-MR-1, ADCY5, KMT2B において変異を認めた。大部分は既報告であったが、一部、新規変異も含まれていた。家族歴陽性例は少なく、また、突然変異症例も確認された。PxMD-MR-1はこれまで国内では報告例がなく、今回、始めて存在していることが明らかになった。PxMD-MR-1症例では報告されている運動障害(dyskinesia)よりも非運動障害の症状が顕著であった。KMT2B変異症がさらに4名の患者で見出され、全て突然変異例であった。

### D.考察

大部分の遺伝性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ことが可能であるが、いくつかの不随意運動の要素が含まれている mixed movement disorder、あるいは complex form dystonia では絞り混むことが困難なことがある。網羅的な遺伝子解析を行って変異を特定しても、後ろ向きに表現型を再評価する(reverse phenotyping)が必要である。特に KMT2B は、表現型が幅広く、重症例から軽症例まで含まれることは留意すべき事

である。

## E. 結論

遺伝子型と臨床表現型の評価は、原因遺伝子の絞り込みに必要であるが、ミオクローヌス・ジストニア・コレアといった複数の不随意運動症が認められる症例では難しい。網羅的解析及び reverse phenotyping が重要である。

## 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

Nakazeki F, Tsuge I, Horie T, Imamura K, Tsukita K, Hotta A, Baba O, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Naitoh M, Suzuki S, Izumi Y, Kawarai T, Kaji R, Kimura T, Inoue H, Ono K.

*MiR-33a* is a therapeutic target in SPG4-related hereditary spastic paraplegia human neurons.

*Clin Sci* (Lond). 133:583-595. 2019

### 2. 学会発表

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Antonio Orlacchio, and Ryuji Kaji; Japan Dystonia Consortium

COHORT PROFILE OF THE JAPAN DYSTONIA CONSORTIUM: GENETIC DIAGNOSIS AND CHARACTERISTICS OF MOVEMENT DISORDERS IN JAPAN

**The MDS 22th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Society**

Hong Kong Convention and Exhibition Centre.  
October 5-9. 2018

Kyoko Hoshino, Toshitaka Kawarai, Masaharu Hayashi, Kazue Kimura, Yuri Nagao, Michio Fukumizu, Ryosuke Miyamoto, and Ryuji Kaji  
ENCEPHALOPATHY IN A PATIENT WITH RAPID-ONSET DYSTONIA-PARKINSONISM CARRYING A NOVEL ATP1A3 MUTATION  
**The MDS 22th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Society**

Hong Kong Convention and Exhibition Centre.  
October 5-9. 2018

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Takashi Sakamoto, Antonio Orlacchio, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, and the Japan Dystonia Molecular Epidemiology of Dystonia in Japan  
**The 63rd Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics**

PACIFICO Yokohama, JAPAN  
Oct10-13, 2018

## 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