

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス  
構築のための臨床研究 (H28- 難治等 (難) - 一般-019 )

平成 29 年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 梶 龍兒

平成 30 (2018) 年 5 月

研究報告書目次レイアウト（参考）

目 次

I. 総括研究報告		
遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築の ための臨床研究に関する研究	-----	1
梶 龍児		
II. 分担研究報告		
1. 遺伝子診断ガイドラインに関する研究	-----	2
瓦井 俊孝		
2. ジストニアの疫学に関する研究	-----	3
野村 哲志		
3. 動作特異性ジストニアについての疫学調査に関する研究		
望月 秀樹	-----	4
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	5

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総括）研究報告書

遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス  
構築のための臨床研究

研究代表者 梶 龍児 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部教授

研究要旨 指定難病である遺伝性ジストニアに関する診療ガイドラインを日本神経学会とともに作成し、出版することができた。また、各種遺伝子検査に関してもジストニアコンソーシアムを組織し、全国からの遺伝子検査依頼を受託できる体制を築いた。

梶 龍児  
徳島大学大学院医歯薬学研究部教授

A. 研究目的

指定難病である遺伝性ジストニア診療ガイドラインを作成し、診断の効率化をはかると同時に、新規遺伝子の探索と、ジストニアの分子疫学調査・手術を含む治療法の開発を図る。さらにハンチントン病の診療ガイドライン作成の準備を行う。

B. 研究方法

診療ガイドラインに関しては、神経学会のガイドライン委員会と協力し、最終稿に推敲を加える。疫学調査は、本年度はゴルファーのジストニアに注目し、アンケート調査を行う。外科手術・痙攣性発声障害のボツリヌス治療など既存の研究班と協力し、治療法の開発を行う。遺伝子検査はジストニア・コンソーシアムを組織して行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子に関しては徳島大学で認可されている「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」に従って同意を得た

C. 研究結果

遺伝性を含むジストニアガイドラインを刊行することができた。ジストニアの遺伝子検査を受託することができるジストニア・コンソーシアムを組織した。その結果、新規ジストニア遺伝子(KMT2B)を発見し報告することができた。また、ADCY5, ATP1A3, MR-1といった遺伝子異常による患者が国内にいることを明らかにした。

ゴルファーのジストニアの疫学調査を行った。痙攣性発声障害の治療としてボツリヌス治療の適応追加を実現できた。

D. 考察

コンソーシアムを軸に研究を進めることで一体化した分子疫学的研究と治療法の研究が可能になるものと考ええる。

E. 結論

症候学的な診断に遺伝子診断の知見が加わることでジストニアの病態解明が一步前進した。また診療ガイドラインを作成することで、ジストニア患者の診断・治療に大きく貢献できたと考ええる。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawarai T, Kaji R, et al. Phenotype variability and allelic heterogeneity in KMT2B-Associated disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018

2. 学会発表

Toshitaka Kawarai, Ryuji Kaji and Japan Dystonia Consortium  
HAPLOINSUFFICIENCY OF KMT2B CAUSES MYOCLONUS-DYSTONIA WITH IMPAIRED PSYCHOMOTOR ABILITY.  
**The MDS 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders.** Vancouver, Canada. June 4-8, 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

遺伝子診断ガイドラインに関する研究

研究代表者又は研究分担者 瓦井 俊孝 徳島大学大学院医歯薬学研究部

Japan Dystonia Consortiumに登録されたジストニア患者において遺伝子解析を行ったところ、これまで欧米でしか報告されていなかったジストニア遺伝子に変異を持つ症例が日本国内にも存在することが確かめた。

瓦井 俊孝 徳島大学大学院医歯薬学研究部 講師

A. 研究目的

ジストニアの病態解明を分子レベルで行い、病態に基づく治療法を開発すること、また遺伝子異常によるジストニア患者の日本国内での有無を調べるなど、分子疫学的研究も行う。

B. 研究方法

Japan Dystonia Consortiumを通して集められたジストニア患者の臨床情報、ビデオファイルを解析し、候補遺伝子を挙げて解析を行った。候補遺伝子が複数の場合、あるいは既知のジストニア遺伝子に変異が認められなかった場合、全エクソーム解析を行った。

（倫理面への配慮）

徳島大学で認可されている「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」に従って同意を得た。

C. 研究結果

これまで国内では報告されていなかったDYT/PARK-ATP1A3、ADCY5変異によるジスキネジアPxMD-MR-1の症例が新たに見つかった。

D. 考察

変異の見つかった症例の多くでは家族歴は明かではなく、世代間における浸透率

の変化、重症度の変化が顕著である可能性がある。

E. 結論

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。報告されているジストニア遺伝子の大部分において、日本国内にも変異を持つ患者が存在する。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

Toshitaka Kawarai, Ryuji Kaji, et al. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course. **Parkinsonism Relat Disord.** 46:87-89. 2018

2. 学会発表

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Ryoma Morigaki, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Reiko Koichihara, Eiji Nakagawa, Takashi Sakamoto, Yuishin Izumi, Satoshi Goto, Ryuji Kaji. MUTATIONS OF KMT2B CAUSE INVOLUNTARY MOVEMENTS WITH INTELLECTUAL DISABILITY. **XXIII World Congress of Neurology.** September 16-21, 2017  
Kyoto International Conference Center, Kyoto Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。） 無

厚生労働科学研究費補助金  
遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究  
分担研究報告書

ジストニアの疫学

研究分担者 野村 哲志 鳥取大学 脳神経内科

研究要旨

昨年度、ジストニアの疫学調査研究における軽症例の検討にビデオ解析システムの導入を行った。本年度はデータ集積を行った。

鳥取大学 脳神経内科 助教  
野村 哲志

A. 研究目的

ジストニアの疫学調査を行うに当たって軽症例の確認のために、昨年度ビデオ解析システムの導入を行った。本年はビデオ解析システムを使用し、データの集積を行った。

B. 研究方法

ホームビデオを使用し、長時間の動画撮影を行い、夜間を中心とした不随意運動の撮影を行った。

ホームビデオのデータをコンピュータで音声、動作をデジタル解析し、変化の見られる部分にマーキングを行い、視認にて言動の確認を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究について倫理申請を行い、倫理委員会の申請を得ている。

C. 研究結果

ビデオ解析ソフトの開発を行った。28人の患者にホームビデオ撮影を行った。ビデオ解析にて音声、動きにて睡眠中の随意、不随意運動を抽出し、視認にて運動の確認を行い、診断を行った。

D. 考察

軽症の異常行動の確認のためのホームビデオ撮影は長時間の観察が可能である。ビデオ解析を行うことに簡便に確認部位を抽出し、診断を容易に行えた。

E. 結論

ビデオ解析ソフトの導入によりデータを簡便に解析可能となり、動画撮影により診断も容易にできるようになった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

動作特異性ジストニアについての疫学調査に関する研究

研究分担者 望月 秀樹 大阪大学神経内科・脳卒中科教授

研究要旨

イップスは、スポーツなどの極めて巧緻性の高い動作においてみられる不随意運動として知られているが、臨床的な特徴については不明な点も多い。我々は、本邦におけるゴルファーのイップスに関する疫学調査を行った。プロフェッショナルまたはトップアマチュアのゴルファーの約35%がイップスを経験していた。巧緻性の高い動作を長期間にわたって反復し続けること、筋骨格症状を有することがイップス発症と関連しており、動作特異性ジストニアの一種である可能性が示唆された。

A. 研究目的

イップスは、スポーツなどの極めて巧緻性の高い動作においてみられる不随意運動として知られている。特に、習熟したゴルファーがイップスを経験しやすいことが知られているが、臨床的な特徴については不明な点も多い。今回、本邦におけるゴルファーのイップスに関する疫学調査を行った。

B. 研究方法

日本ゴルフ協会、関西ゴルフ連盟に所属するプロフェッショナルまたはトップアマチュアのゴルファーを対象にアンケート調査を実施した。アンケートは背景情報、筋骨格系の状態、イップス関連項目等計29項目で作成し、各所属組織の研修会で配布・回収した。（倫理面への配慮）本研究は当院の倫理委員会での承認の上、施行した。

C. 研究結果

1576名に配布し1457名(92.4%)から回答を得た。イップス経験者は35.4%で、症状はこわばって動かない、ガクッと動く、ふるえるの順に、ショットはパット、アプローチ、ティーショットの順に多かった。イップス経験者は非経験者と比較し年齢が高く、ゴルフ歴が長く、筋骨格症状を有する割合が多かった。また、筋骨格症状の程度が強いほどイップス経験者が多かった。イップス経験者ではトレーニング方法や打法の変更がイップス改善と関連していた。

D. 考察

イップス発症には長期に及ぶゴルフ歴や筋骨格系の異常が関係しており、これは、イップスが奏楽手瘧といった他の動作特異性ジストニアと同様の特徴を有すること示す。これらの発症背景に早期から介入することで、イップス罹患者を適切に救済できる可能性がある。

E. 結論

プロフェッショナルまたはトップアマチュアのゴルファーの約35%がイップスを経験していた。巧緻性の高い動作を長期間にわたって反復し続けること、筋骨格症状を有することがイップス発症と関連しており、動作特異性ジストニアの一種である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

スポーツにおける職業関連ジストニア(イップス)、三原雅史、権 泰史、望月秀樹、神経内科 85 科学評論社 2016

2. 学会発表

本邦におけるゴルファーのイップスに関する疫学調査、第10回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、権 泰史、三原雅史、加葉田大志朗、河村禎人、中田 研、新谷歩、望月秀樹



雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toshitaka Kawai*, Kazuo Kuwabara*, Yasushi Ishida, Ryosuke Miyamoto, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Yoshiko Nomura, Mitsumasa Fukuda, Eiichi Ishii, Haruo Shintaku, and Ryuji Kaji	A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course	Parkinsonism Relat Disord	46	87-89	2018
Toshitaka Kawai, Masaki Kamada, Ryosuke Miyamoto, Rie Kawakita, Yuki Tojima, Celeste Montecchiani, Laura D'Onofrio, Carlo Caltagirone, Antonio Orlacchio, and Ryuji Kaji	Spastic Paraplegia Type 31: a Novel REEP1 Splice Site Donor Variant and Expansion of the P	Parkinsonism Relat Disord	46	79-83	2018
Toshitaka Kawai, Celeste Montecchiani, Ryosuke Miyamoto, Fabrizio Gaudiello, Carlo Caltagirone, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, and Antonio Orlacchio	Spastic paraplegia type 4: a novel SPAST splice site donor mutation and expansion of the phenotype variability	J Neurol Sci	380	92-97	2017
長谷川一子	ジストニアの分類 ジストニアとスキネジア	Modern Physician	37(6)	537-541	2017.6
長谷川一子	指定難病としての「遺伝性ジストニア」・ジストニアとスキネジア	Modern Physician	37(6)	617-620	2017.6



Wile D, Agarwal PA, S chlzer M, Mak E, Dinell e K, Shahinfurd E, Vaf ai N, <u>Hasegawa K</u> , Zha ng J, MacKenzie J, Nie lson N, Strongosky A, Uitti SR, Guttman M, Zabertian CP, Ding Y- S, Adam M, Aasly J, Wszolek ZK, Farrer M, Sossi M, Stoessl AJ	Serotonin and dopa mine transporter P ET changes in the premotor phase of LRRK2 parkinsonis m: corss-sectional studies.	Lancet Neurol	16(5)	351-359	2017 May
Hattori N, <u>Hasegawa K</u> , Sato K, Mitsuyama E, Numachi Y	Clinical evaluation of ropinirole control led-release formatio n at 18-24mg/day i n Japanese patient s with Parkinson's disease.	Parkinsonism r elated Disord	40	33-39	Epub2017 Apr 13
Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyama E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N, Sat oh J, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Is hihara <u>K</u> , <u>Kawamura M</u> , Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yosida K, Terada s, Yoshida M, Akiyama	Adult onset leukoe ncephalopathy with axonal spheroids a nd pigmented glia(A LSP) and Nasu-Ha kula disease: lesion staging and dynam ic changes of ason s and microglial su bsets.	Brain Patholog	27(6)	748-769	2017.Nov
Ando R, Iwaki H, Tsujii T, Nagai M, Nishikawa N, Yabe H, Aiba I, <u>Ha</u> <u>segawa K</u> , Tsuboi Y, A oki M, Nakashima K, N omoto M	The Clinical finding is useful to advise for driving safely in patients with Parki nson's disease.	Internal Med		doi: 10.2169/ /internalmedi cine.9653-17	2018 Feb
三村 治	難治性眼瞼痙攣に 対する上眼瞼手術 の影響	神経眼科	34	429-433	2017