

## Japan Dystonia Consortium の構築

研究分担者：梶 龍兒  
国立大学法人徳島大学 特命教授

### 研究要旨

ジストニアは反復する体のねじれ、姿勢異常を来す神経変性疾患であり、国内に約 2 万人の患者が存在する。ジストニアの根治療法は存在せず、2015 年には遺伝性ジストニアが指定難病となった。対症療法としてボツリヌス毒素注射、抗コリン薬内服、脳深部刺激術があるが、これらの治療にもしばしば抵抗性であり、新たな治療法が希求されている。治療開発にはジストニアの分子病態に関する知見の積み上げが必須であるが、我々は 2013 年に Japan Dystonia Consortium を立ち上げ、ジストニアの遺伝学的研究の基盤構築を進めている。これまでに 1700 例以上のジストニア DNA サンプルを収集しており、臨床情報と合わせて解析することにより本邦におけるジストニアの遺伝的・臨床的特徴を明らかにする。

### A. 研究目的

ジストニアの病態を分子レベルから明らかにし、新規治療法の開発に役立てることを目的とする。また、診療ガイドラインの改定や社会提言にも役立てる。

### B. 研究方法

ジストニアをはじめとする不随意運動症例のコンサルテーションを行い、症候学的評価、可能性のある病因に関して考察した。遺伝要因が疑われた場合、表現型に一致するジストニア遺伝子の解析を行い、既知のジストニア遺伝子変異が否定された症例においては全エクソーム解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り行っている。(申請番号 3261-8、承認日 2023 年 2 月 27

日[変更申請])

### C. 研究結果

現時点でジストニアについて 1700 例以上の症例を集め、症候学的分類ならびに候補遺伝子解析を行った。血族婚の両親を持つ若年発症全身性ジストニアの姉弟例において、*AOPEP* (*DYT31*) のホモのフレームシフト変異を認めた。姉は高度の書痙、弟はチックの随伴が特徴的であった。既報では約半数にパーキンソニズムの合併が認められていたが、本姉弟例においては認めなかった。*SGCE* (*DYT11*) 変異保有者で、ミオクローヌスを認めず痙攣性発声障害を主体とする例、パーキンソニズムを主症状とする *THAP1* (*DYT3*) 変異例、高度の側弯を呈して深部脳刺激術に反応が乏しい *TOR1A* (*DYT1*) 変異例、特徴的な体幹の後屈を認める *KMT2B* (*DYT28*) 変異例(複数)などの存在が明らかとなった。また、顕性遺伝性成人発症 *isolated dystonia*

の新規原因遺伝子を同定して、現在機能解析を行っている。さらに、ADCY5 異常症を本邦で初めて同定し、その不随意運動の抑制にイストラデフィリンが効果的であることを発見した。

#### D. 考察

ジストニアにおいて、身体における分布のパターン、随伴する不随意運動やその他の神経症候などを詳しく観察することで、ジストニアのサブタイプが鑑別できることがある。たとえば、*PRRT2* 異常症や、ドパ反応性ジストニア、*SGCE*-myoclonus dystonia では表現型から原因遺伝子を推測することが比較的容易である。一方で、*THAP1* dystonia や *GNAL* dystonia などは、現時点では、表現型から推測することが比較的困難である。しかし、今回明らかとなった *KMT2B* related disorder におけるユニークな体幹の後屈など、多数の症例を解析して初めて判明するようなサブタイプ毎の表現型の特徴が隠されている可能性があり、遺伝型-表現型関連の解析を今後も継続する必要がある。

#### E. 結論

ジストニア症例の集積をすすめており、さらに幅広い臨床遺伝情報が蓄積されつつある。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Koyama H, Mure H, Morigaki R, Miyamoto R, Miyake K, Matsuda T, Fujita K, Izumi Y, **Kaji R**, Goto S, Takagi Y. Long-Term Follow-Up of 12 Patients Treated with

Bilateral Pallidal Stimulation for Tardive Dystonia. *Life (Basel)*. 2021 May 24;11(6):477. doi: 10.3390/life11060477. PMID: 34074009

Miyamoto R, Kawarai T, Takeuchi T, Izumi Y, Goto S, **Kaji R**. Efficacy of Istradefylline for the Treatment of ADCY5-Related Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Sep 7;7(7):852-853. doi: 10.1002/mdc3.13067. eCollection 2020 Oct. PMID: 33043083

Morigaki R, Miyamoto R, Mure H, Fujita K, Matsuda T, Yamamoto Y, Nakataki M, Okahisa T, Matsumoto Y, Miyake K, Yamamoto N, **Kaji R**, Takagi Y, Goto S. Can Pallidal Deep Brain Stimulation Rescue Borderline Dystonia? Possible Coexistence of Functional (Psychogenic) and Organic Components. *Brain Sci*. 2020 Sep 15;10(9):636. doi: 10.3390/brainsci10090636. PMID: 32942724

#### 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