

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16575

研究課題名（和文）動作特異的局所ジストニアにおけるアрилサルファターゼG遺伝子解析と治療予後の検討

研究課題名（英文）Analysis of ARSG gene and treatment outcome in patients with task specific focal dystonia

研究代表者

堀澤 士朗（Horisawa, Shiro）

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：10746796

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：24例の動作特異的局所ジストニアに対して、ARSG遺伝子変異を含むジストニア関連遺伝子の解析を行った。2例にARSG遺伝子変異を認め、1例にDYT-6ジストニアに關与するTHAP1遺伝子変異を認めた。また口ジストニアでは、ドーパミン受容体遺伝子変異を認めた。動作特異的局所ジストニアは、遺伝性全身性ジストニアの初発症状であることがある。ARSG遺伝子やそのほかのジストニア関連遺伝子を広く調べることで、疾患の予後予測や治療方針に役立てることができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動作特異的局所ジストニアでは、アрилサルファターゼG遺伝子変異を持つ頻度は低く、その他の遺伝子変異が關与している可能性がある。また、遺伝性全身性ジストニアの初発症状として、動作特異的局所ジストニアが出現することがある。幅広いジストニア関連遺伝子を検索することは、疾患の予後予測や治療方針の検討に有用である。

研究成果の概要（英文）：We tested 24 patients with task specific focal dystonia for changes in Arylsulfatase G (ARSG) and other dystonia-related genes. 6 patients showed genetic variants indicating Combined Annotation-Dependent Depletion score of 10 or higher. ARSG mutations in exon 5 (Ala180Val) and exon 6 (Arg233His) in 2 patients and THAP1 mutation in exon 1 (Gln3Pro) in 1 patient were confirmed. Task specific oral dystonia (Embouchure dystonia) showed DRD mutation in exon 2 (Val200Ala). Task specific focal dystonia can be an initial symptom of hereditary generalized dystonia. Confirmation of genetic mutations related to dystonia is a useful of prognostic prediction and treatment strategy.

研究分野：脳神経外科

キーワード：ジストニア アрилサルファターゼG遺伝子

1. 研究開始当初の背景

動作特異的局所ジストニア(イップス)は特定動作時に発生するジストニアであり、音楽家やスポーツ選手などの長期間の定型的な繰り返し運動を行っていることが引き金となって生じる。楽器演奏動作やスポーツ動作の遂行時にジストニアが生じることによって、パフォーマンスが著しく阻害されてしまい、音楽家ジストニアの50%以上が、プロとしてのキャリアを断たれてしまっているという現状がある。長期間、定型的な繰り返し運動を行っていることが、動作特異的局所ジストニアを発症させることがサルを用いた動物実験でも明らかとなっており、あらゆる職業動作に伴って動作特異的局所ジストニアが生じることが推察され、相当数の患者数が潜在していることが伺われる。

2014年に、音楽家ジストニアと書痙患者を対象に行った患者・対照関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) で、アレルサルファターゼG遺伝子 (ARSG) のイントロン上の SNP (rs11655081) に有意な関連があることが示された。しかし、アレル頻度が比較的高い SNP のみを解析対象としている点、アレル頻度のより低いレアバリエーションの寄与は考慮されていないという問題もあり、ARSG 遺伝子上のほかのエクソン上に機能的なレアバリエーションが存在する可能性が考えられる。

2. 研究の目的

次世代シーケンサーを用いて、動作特異性ジストニア患者を対象に ARSG 遺伝子のターゲットリシーケンスを迅速的且つ網羅的に行うことによって、既知のコモンバリエーション以外の機能的バリエーションや他の遺伝的要因を探す。また定位脳手術の機能予後についても検討する。

3. 研究の方法

対象は、同意が得られた24名の動作特異性ジストニア患者で、末梢血からゲノムDNAを抽出し、解析サンプルとした(表1)。当初はARSG遺伝子のみを対象を絞りターゲットリシーケンスを行う予定であったが、遺伝性ジストニア様の初期症状を呈する局所性ジストニアが報告されていること、シナプス小胞周辺の経路(プロセッシングや輸送)がジストニアとの関係が示唆されていることを踏まえ、次世代シーケンサーの特性を生かし、複数の遺伝子を対象にターゲットリシーケンスを行うことにした(表2)。

検出されたバリエーションはサンガー法シーケンサーを用いて確認を行い、変異機能解析は、wANNOVARを用いて、従来から代表的な機能予測ツールであるSIFT、PolyPhen2、GERPや最新のCADDスコアリングをもとに行った。

4. 研究成果

24例中6例において、CADDスコアが10を超えを示したバリエーションを検出した。ExNo.64ではARSGのexon6内に東アジア人口頻度0.01%のレアバリエーションが検出された。ExNo.42ではSTON2のexon5内に、東アジア人口頻度0.5%のバリエーション(Arg425His)に加え、もう一つ新規のバリエーション(Asn697His)が検出された。一方で、ExNo.78では、DYT6として知られているTHAP1のexon1内に新規のバリエーションが検出された。ExNo.99ではSTON2のexon5内に、東アジア人口頻度0.5%のバリエーション(Arg425His)が検出され、これは前回の報告書に記載したExNo.42で検出されたものと同一である。ExNo.103ではARSGのexon5内に、東アジア人口頻度0.2%のバリエーション(Ala180Val)が検出された。もう一人ExNo.112ではDRD1のexon2内に東アジア人口頻度0.01%のバリエーション(Val200Ala)が検出された。

対象遺伝子

| 遺伝子名 | DYT型 | 備考 |
|--------|-------|---------------|
| ARSG | - | シグナル伝達調節 |
| STON2 | - | シナプス小胞プロセッシング |
| KLC1 | - | シナプス小胞プロセッシング |
| SNAPIN | - | シナプス小胞輸送 |
| TOR1A | DYT1 | ジストニア関連遺伝子 |
| THAP1 | DYT6 | |
| ANO3 | DYT24 | |
| GNAL | DYT25 | |
| KMT2B | DYT28 | |
| GCH1 | DYT5a | |
| TH | DYT5b | |
| SPR | - | |
| TAF1 | DYT3 | |
| PRKRA | DYT16 | |
| ATP1A3 | DYT12 | |
| SGCE | DYT11 | |
| PNKD | DYT8 | |
| PRRT2 | DYT10 | |
| SLC2A1 | DYT18 | |
| ECHS1 | - | |

検出されたバリエント

| ExNo. | Gene | Variant | | CADD |
|-------|-------|---------|------------|-------|
| | | Codon | Amino acid | |
| 41 | STON2 | 1274G>A | Arg425His | 23.4 |
| | | 2089A>C | Asn697His | 17.24 |
| 64 | ARSG | 698G>A | Arg233His | 11.4 |
| 78 | THAP1 | 8A>C | Gln3Pro | 24.4 |
| 99 | STON2 | 1274G>A | Arg425His | 24.1 |
| 103 | ARSG | 539C>T | Ala180Val | 23.7 |
| 112 | DRD1 | 599T>C | Val200Ala | 16.13 |

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Horisawa Shiro, Ochiai Taku, Goto Shinichi, Nakajima Takeshi, Takeda Nobuhiko, Fukui Atsushi, Hanada Tomoko, Kawamata Takakazu, Taira Takaomi | 4. 巻 92 |
| 2. 論文標題 Safety and long-term efficacy of ventro-oral thalamotomy for focal hand dystonia | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neurology | 6. 最初と最後の頁 e371 ~ e377 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000006818 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Horisawa S, Fukui A, Tanaka Y, Wendong L, Yamahata H, Kawamata T, Taira T | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Pallidothalamic Tractotomy (Forel's Field H1-tomy) for Dystonia: Preliminary Results | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 World Neurosurgery | 6. 最初と最後の頁 e851-e856 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.06.055. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Horisawa Shiro, Arai Takashi, Suzuki Naoki, Kawamata Takakazu, Taira Takaomi | 4. 巻 132 |
| 2. 論文標題 The striking effects of deep cerebellar stimulation on generalized fixed dystonia: case report | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery | 6. 最初と最後の頁 712 ~ 716 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2018.11.JNS182180 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Horisawa S, Ochiai T, Goto S, Nakajima T, Takeda N, Fukui A, Hanada T, Kawamata T, Taira T. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Safety and long-term efficacy of ventro-oral thalamotomy for focal hand dystonia: A retrospective study of 171 patients. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neurology | 6. 最初と最後の頁 371-377 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000006818 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shiro Horisawa |
| 2. 発表標題 Radiofrequency Lesioning for Movement Disorders |
| 3. 学会等名 The 18th Meeting of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shiro Horisawa |
| 2. 発表標題 Surgical treatment of dystonia and other hyperkinetic disorders |
| 3. 学会等名 The 6th HongKong Neurological Congress (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shiro Horisawa |
| 2. 発表標題 Focused ultrasound ventro-oral thalamotomy for focal hand dystonia |
| 3. 学会等名 集束超音波研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shiro Horisawa |
| 2. 発表標題 Past, Present and Future in Dystonia |
| 3. 学会等名 Russia Functional Neurosurgery Meeting (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|