

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390269

研究課題名（和文）ジストニアの分子病態と治療に関する総合的研究

研究課題名（英文）Translational study of molecular pathogenesis on dystonia and developing its novel therapeutic interventions

研究代表者

梶 龍児（KAJI RYUJI）

徳島大学・大学院ヘルパティサイエンス研究部・教授

研究者番号：00214304

研究成果の概要（和文）：ジストニアは、パーキンソン症候群の約4分の1の有病率といわれる決してまれではない病態で、重症化すると著しい日常生活上の障害をきたす重要な病態である。我々が世界で初めて疾患遺伝子 *TAF-1* を明らかにした遺伝性ジストニア DYT3（ルーバグ病）はわが国でも発症者がでてきており、その病態の解明と治療法の開発は急務である。また本疾患の治療法の開発は他のジストニア一般の画期的な治療法の開発にも結び付く。また DYT3 ジストニアの発症機序として我々は脳基底核線条体のなかでドパミンのセンサーとして働くストリオゾームと呼ばれる部位に特異的な病変を報告したが、*TAF-1* の変異がどのようにしてこの病変をきたすのかは不明であった。

今回我々は、DYT3 の原因遺伝子である *TAF1* の変異がジストニア発症に至るメカニズムを明らかにするために、脳内に特異的に発現しているアイソフォーム NTAF-1 に着目した。本疾患ではこの NTAF-1 のみが特異的に発現が低下していることを示し、また正常ラットにおいてこの NTAF-1 がストリオゾームに高い発現を示すことから、本症に関して、遺伝子から発症に至る分子メカニズムが初めて明らかになった。

そのほか、ジストニアの新規治療薬としてゾルピデムが有効であることを初めて報告し、DYT3 の簡易遺伝子検査を開発した。また1例において深部脳刺激法にて外科的な治療を試みたところ、変性疾患という側面を持つジストニアであるにもかかわらず著効することをつきとめた（論文作成中）。

研究成果の概要（英文）：Dystonia is about one fourth as frequent as parkinsonism, and is not a rare disorder. It incapacitates sufferers to be bed-ridden if advanced. We for the first time found the gene (*TAF-1*) causing a hereditary dystonia DYT3, which is now being reported in Japan. It is therefore important to search for its pathogenesis and therapy. We previously found selective loss of neurons in striosome in the striatum of the basal ganglia in DYT3 autopsied brains. In this research, we found that NTAF-1, a neuron-specific isoform of *TAF-1* is mainly localized in the striosome, which links the molecular pathogenesis with pathological and clinical findings. We also reported clinical usefulness of zolpidem for treating dystonia in general. We developed a screening test for DYT3 dystonia, and tried a surgical treatment on a DYT3 patient with excellent outcomes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	13,400,000	4,020,000	17,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：臨床神経生理学

1. 研究開始当初の背景

ジストニアは、パーキンソン症候群の約4分の1の有病率といわれる決してまれではない病態で、重症化すると著しい日常生活上の障害をきたす重要な病態である。

2. 研究の目的

我々が世界で初めて疾患遺伝子 *TAF-1* を明らかにした遺伝性ジストニア *DYT3* (ルーバッグ病) はわが国でも発症者がでてきており、その病態の解明と治療法の開発を行うことを目的とする。また本疾患の治療法の開発は他のジストニア一般の画期的な治療法の開発にも結び付くことか期待される。

3. 研究の方法

DYT3 の原因遺伝子である *TAF1* の変異がジストニア発症に至るメカニズムを明らかにするために、脳内に特異的に発現しているアイソフォーム *NTAF-1* に着目した。*NTAF-1* 特異的抗体を作成し正常ラット線条体で免疫組織化学的な検討を行った。また、ゾルピデムとボツリヌス治療の有効性をジストニア全般で検討した。

4. 研究成果

本疾患ではこの *NTAF-1* のみが特異的に発現が低下していることを示し、また正常ラットにおいてこの *NTAF-1* がストリオゾームに高い発現を示すことから、本症に関して、遺伝子から発症に至る分子メカニズムが初めて明らかになった。

そのほか、ジストニアの新規治療薬としてゾルピデムが有効であることを初めて報告し、*DYT3* の簡易遺伝子検査を開発した。また1例において深部脳刺激法にて外科的な治療を試みたところ、変性疾患という側面を持つジストニアであるにもかかわらず著効することをつきとめた (論文作成中)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計18件)

1. Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Izumi Y, Miki T, Kaji R. Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Frontiers in neurology* 査読

有 2012;3:58.

2. Mezaki T, Kaji R. Reduced serum ceruloplasmin levels in cervical dystonia. *European neurology* 査読有 2012;67:256.
3. Okita S, Morigaki R, Koizumi H, Kaji R, Nagahiro S, Goto S. Cell type-specific localization of optineurin in the striatal neurons of mice: implications for neuronal vulnerability in Huntington's disease. *Neuroscience* 査読有 2012;202:363-370.
4. Kuroda Y, Sako W, Goto S, Kaji R et al. Parkin interacts with Klokin1 for mitochondrial import and maintenance of membrane potential. *Human molecular genetics* 査読有 2012;21:991-1003.
5. Torii Y, Akaike N, Harakawa T, Kaji R et al. Type A1 but not type A2 botulinum toxin decreases the grip strength of the contralateral foreleg through axonal transport from the toxin-treated foreleg of rats. *Journal of pharmacological sciences* 査読有 2011;117:275-285.
6. Kaji R. New and emerging indications of botulinum toxin therapy. *Parkinsonism & related disorders* 査読有 2011;17 Suppl 1:S25-27.

7. Lim EC, Bhidayasiri R, Rosales RL, Kaji R. Practical management of botulinum toxin therapy. Introduction. Parkinsonism & related disorders 査読有 2011;17 Suppl 1:S1-2. 10.1016/j.parkreldis.2010.11.013
8. Sako W, Morigaki R, Kaji R, et al. Identification and localization of a neuron-specific isoform of TAF1 in rat brain: implications for neuropathology of DYT3 dystonia. Neuroscience 査読有 2011;189:100-107. 10.1016/j.neuroscience.2011.05.031
9. Sako W, Morigaki R, Mizobuchi Y, Kaji R et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome. Parkinsonism & related disorders 査読有 2011;17:123-125.
10. Maruyama H, Morino H, Ito H, ..Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. Nature 査読有 2010;465:223-226.
11. Sako W, Morigaki R, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Olfactory type G-protein alpha subunit in striosome-matrix dopamine systems in adult mice. Neuroscience 査読有 2010;170:497-502.

[学会発表] (計8件)

1. Kaji R :Neuropathology update Lessons from DYT3 and other dystonias 5th INTERNATIONAL DYSTONIA SYMPOSIUM BARCELONA2011.10.20 Barcelona, Spain

2. Kaji R : Japanese study experience sharing Upper limb study(BTX108509) / Lower limb study(BTX108512) Injection Training for the Study to Evaluate the Efficacy and Safety in Chinese Patients with Post-Stroke Upper Limb Spasticity 2010.3.13 Building, China
3. Kaji R : Molecular dissection of dystonia:19th World Congress of Neurology 2009.10.29 Bangkok, Thailand
4. Kaji R :Dopa-responsive dystonias:An update MDS 13th International Congress 2009.6.11 Paris, France
5. Kaji R : Pathophysiology of dystonia 2009 Spring KMDS Sympo 2009.4.11 Soul South Korea

[図書] (計2件)

1. 梶龍児 医学書院 ボツリヌス療法アトラス (大型本 - 2012/5/18)
2. 堀内正浩、梶龍児 診断と治療社 ジストニア診療とケアマニュアル (単行本 - 2011/12/22)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

なし

○取得状況 (計0件)

なし

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梶 龍児 (KAJI RYUJI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：00214304

(2) 研究分担者

後藤 恵 (GOTO SATOSHI)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：50240916

浅沼 光太郎 (ASANUMA KOUTARO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号：80448323

(H21. H22 研究分担者)

(3) 連携研究者

なし