

ジストニア遺伝子とその機能解明

瓦井 俊孝^{1)*} 宮本 亮介¹⁾ 村上 永尚¹⁾ 宮崎 由道¹⁾
 小泉 英貴¹⁾ 佐光 亘¹⁾ 向井 洋平²⁾ 佐藤 健太¹⁾
 松本 真一³⁾ 坂本 崇²⁾ 和泉 唯信¹⁾ 梶 龍兒¹⁾

要旨：遺伝性ジストニアの原因遺伝子の特定ならびに機能解明はジストニアの病態解明に重要である。他の遺伝性神経疾患でみられるように、同じ遺伝子変異を持っていても家系内・家系間で表現型の違いがみとめられることがある。遺伝性ジストニアにおいては、浸透率の変化の結果、無症候性キャリアもよくみられる。解明されたジストニア遺伝子の機能には、ドパミン代謝、転写因子、細胞骨格、ブドウ糖やナトリウム代謝に関係するものなどがある。最近、脳深部刺激療法（deep brain stimulation; DBS）の効果が遺伝子型によりことなることも報告されている。将来、遺伝子型に基づく治療法の選択がおこなわれるようになると思われる。

（臨床神経 2013;53:419-429）

Key words：ジストニア遺伝子，無症候性キャリア，浸透率の変化，DBS の効果

はじめに

近年、遺伝性ジストニアの原因遺伝子がつぎつぎと解明されている。以前は大家系を集めての連鎖解析・ポジショナルクローニングがおこなわれていたが、最近では次世代シーケンサーをもちいてのエクソーム解析やバイオインフォマティックスの活用により小家系あるいは孤発例であっても原因遺伝子の特定が可能になりつつある。フィリピン人に多い DYT3/XDP-TAF1 を除けば、遺伝性ジストニアでは画像・病理所見が乏しく、症候学的な診断に留まることが多い。また、遺伝性ジストニアでは浸透率の変化により無症候性キャリアが存在することが珍しくなく、孤発例と思われるばあいも多いのが特徴である。遺伝子診断は診断確定の一助となり、また今後、遺伝子型に基づき治療方法を決定する方向になると考えられている。さらに遺伝子機能解析からジストニアの病態生理を解明する糸口になる可能性がある。本総説では現在判明しているジストニア遺伝子とその機能を中心に概説する。

現在報告されているジストニア遺伝子と歴史

Table 1 に示す通り、現在、23 の遺伝子座（DYT1-13, 15-21, 23-25）が報告され、14 のジストニア遺伝子が解明されている。

歴史的には、1994 年に DYT5-GCH1 が報告され、1997 年には DYT1-TOR1A が報告された。その後、連鎖解析による遺伝子座の報告が続いた。2000 年以降になると、DYT11-SGCE, DYT3/XDP-TAF1, DYT8-MR-1, DYT12-ATPIA3, DYT16-PRKRA, DYT18-GLUT1/SLC2A1, DYT6-THAP1 が報告された¹⁾。そして、最近、次世代オートシーケンサーを使った研究により DYT10-PRRT2, DYT23-CIZ1, DYT24-ANO3, DYT25-GNAL が発見された。

ジストニア遺伝子の機能

これまで明らかになっているジストニアの病態を考えると、ジストニア遺伝子はドパミンをはじめとする神経伝達物質代謝異常に関与している可能性が高いと予想されるが、実際に発見されたジストニア遺伝子の中には予期しなかった機能を持つものもある。おそらく遺伝子異常の結果生じる下流の複雑な生化学・生理学的反応の結果ジストニアが生じると考えられるが、その全貌が明らかになっているものはない。現在、報告されたジストニア遺伝子機能を以下にまとめる。

DYT1-TOR1A

最初、アッシュケナジー・ユダヤ人（Ashkenazi Jews）家系で報告された早発性で常染色体優性形式をとる一次性捻転ジ

*Corresponding author: 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座臨床神経科学分野
 [〒770-0042 徳島市蔵本3丁目18番地の15]

¹⁾ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座臨床神経科学分野

²⁾ 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

³⁾ 神鋼病院神経内科

（受付日：2013年1月20日）

Table 1 Dystonia genes/loci according to the DYT nomenclature, presumed functions and clinical features.

疾患	OMIM	遺伝子 / 遺伝子座	機能	遺伝形式	臨床表現型	日本国内での報告
DYT1	128100	TOR1A/9q34	AAA 蛋白ファミリー	優性遺伝	発症平均年齢 10 歳前後、四肢で発症し全身に広がる	あり
DYT2	224500	不明		劣性遺伝	DYT1 と似て若年発症し全身型に移行する	
DYT3/XDP	314250	TAF1/Xq13.1	転写因子	伴性劣性遺伝	フィリピンのパナイ島出身者に多い、発症年齢 12 ~ 52 歳、半数の患者で後にパーキンソン症を呈する。自殺例が多い	あり (フィリピン系日本人男性)
DYT4	128101	TUBB4/19p13.3-p13.2	Tubulin beta-4 (微小管構成) 細胞骨格	優性遺伝	オーストラリアの一家系、ささやき発声障害、頭部ジストニア、全身性ジストニアとなることもある。眼瞼下垂、特徴的な顔貌・体格	なし
DYT5	128230	GCH1/14q13	ドーパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) および TH の補酵素テトラヒドロピオプテリンの生合成経路の律速酵素	ほとんどが優性遺伝であるが、変異の部位により劣性遺伝形式をとることもあり	レボドパ反応性ジストニア、発症年齢 10 歳以下、下肢ジストニアで発症、著明な症状の日内変動をとまなう (夕方) に症状悪化、睡眠で改善)、低用量のレボドパが著効する	あり
DYT6	602629	THAP1/8p21-q22	転写因子	優性遺伝	平均発症年齢 16 歳、上肢・頭部よりジストニアが出現し全身に広がること多い、DYT5 とことなり下肢のジストニアで発症することは少ない	あり
DYT7	602124	18p		優性遺伝	ドイツ人家系、平均発症年齢 43 歳、頭部ジストニアあるいは全身性ジストニア	
DYT8	118800	MR-1/2q35	解毒作用	優性遺伝	発作性非運動起源性ジスキネジア (paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia; PNKD)、幼小児期・青年期に発症、突然のジストニア、舞踏運動、パリスムス、アテトーゼ、数分から数時間続く、アルコールやカフェインにより誘発・悪化する	なし
DYT9	601042	不明 /1p21-p13.3		優性遺伝	ドイツ人家系、四肢ジストニア、構音障害、複視、発作性舞踏・アテトーゼ、失調、ジスキネジア、痙性対麻痺をとまなうこともあり、発作は 20 分前後続く	
DYT10	128200	PRRT2/16p11.2-q12.1	神経伝達物質の放出調整	優性遺伝	発作性運動起源性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia; PKD)、日本人家系で発見される。数秒から数分の短い発作時間、突然の予期しない運動により誘発される、1 日 100 回位まで発作が出現することもある	あり
DYT11	159900	SGCE/7q21.3	細胞骨格、中枢での働きは不明	優性遺伝 / ゲノム刷り込み現象	小児期発症、女性の方が男性より発症年齢若い、頭部・上肢・体幹に出現、とくに斜頸、書痙が多い、ミオクロームスは飲酒にて改善することがある	あり
DYT12	128235	ATP1A3/19q13.31	ナトリウムポンプ	優性遺伝、 <i>de novo</i> 変異	突然発症のパーキンソン症をとまなうジストニア、球症状、顔面・上肢の症状が下肢よりも強い、症状は数分から 1 ヶ月ほど続くことあり	なし (韓国で報告あり)
DYT13	607671	不明 /1p36.32-p36.13		優性遺伝	イタリア家系、発症平均年齢 15 歳、顔面・頭部あるいは上肢にジストニア出現、18 歳以降に他の部位にも広がる	
DYT15	607488	不明 /18p11		優性遺伝	カナダ家系、ミオクロームス・ジストニア、上肢・体幹の痙攣様の動き (jerky movement)	
DYT16	612067	PRKRA/2q31.2	ストレス反応遺伝子	劣性遺伝	ブラジル家系、12 歳頃に歩行障害・下肢痛で発症、全身に広がる。口顔面ジストニア・しかめ面が特徴的である	なし
DYT17	612406	不明 /20p11.2-q13.12		劣性遺伝	レバノン家系、10 代に斜頸・局所性捻転ジストニアで発症し全身に広がる	
DYT18	612126	GLUT1(SLC2A1)/1p34.2	グルコーストランスポーター	優性遺伝	運動誘発性ジスキネジア・舞踏・アテトーゼ・パリスムス、数分から 1 時間続く、小児期に発症、てんかん・片頭痛・精神発育遅滞・溶血性貧血をとまなうことあり	なし
DYT19	611031	不明 /16q13-q22.1		優性遺伝	発作性運動起源性ジスキネジア 2 (paroxysmal kinesigenic dyskinesia; PKD2)、発症年齢 7 ~ 13 歳、1 日に 1 ~ 20 回発作が起り症状は数分で治まる、23 歳頃までに自然寛解する	
DYT20	611147	不明 /2q31		優性遺伝	カナダ家系、発作性非運動起源性ジスキネジア 2 (paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia; PNKD2)、DYT8-MR-1 と表現型が似る	
DYT21	614588	不明 /2q14.3-q21.3		優性遺伝	スウェーデン人家系、13 ~ 50 歳発症、初発は顔面・頭部のジストニア、その後全身性もしくは多累性にジストニアが広がる	
DYT23	614860	CIZ1/9q34	DNA 合成・細胞周期の調整	優性遺伝	成人発症、頭部ジストニア	なし
DYT24	615034	ANO3/11p14.2	Ca ²⁺ 依存性 Cl ⁻ チャネル	優性遺伝	英国家系、成人発症、頭部ジストニア、全身に広がることもある	なし
DYT25	615072	GNAL/18p11.21	嗅覚シグナル伝達、ドーパミンシグナル伝達	優性遺伝	成人発症、頭部ジストニア、発声障害、嗅覚低下	あり

ストニア (primary torsion dystonia) である²⁾。その後、非ユダヤ人家系でも報告された³⁾。Oppenheim ジストニアとも呼ばれ、ほとんどの例で 20 代以前に四肢より発症し、全身に広がるパターンが多く、頭頸部からジストニアが始まる症例は少ないとされる。ポジショナルクローニングにより TorsinA (TOR1A) 遺伝子に 3 bp の GAG 欠失変異が発見された⁴⁾。欠失変異によりコドン 302 もしくは 303 のグルタミン酸残基が欠失する (delE302/303) が、他のアミノ酸配列には影響がない。GAG 欠失変異は、アッシュケナジー・ユダヤ人家系では 80% の一次性捻転ジストニア家系で発見されており、他の人種のジストニア家系においても発見されている。GAG 欠失変異以外に、Ala288Gln, Phe205Ile といったミスセンス変異が孤発例で見ついている⁵⁾⁶⁾。TorsinA は分子シャペロンの機能を持つ AAA+ スーパーファミリー (細胞内の多種の機能に関与する ATP 分解酵素) に属し膜貫通領域をもつ膜蛋白質であり、脳ではニューロンだけに発現している⁷⁾。神経細胞内では小胞体に内在しているが、変異があれば核膜とより密接にかかわりを持つようになるとの報告がある⁸⁾。また、TorsinA に変異があると小胞体-核膜ネットワークや細胞骨格に影響を与え、さらにシナプス小胞のリサイクル、ドパミン放出、チロシン水酸化酵素活性にも影響をおよぼすと考えられている^{9)~12)}。興味深いことに、転写因子である DYT6-THAP1 が TOR1A 遺伝子のプロモーターに結合し、転写制御をおこなっていることが明らかになった¹³⁾¹⁴⁾。DYT1 患者における機能画像解析や、遺伝子改変マウスを使った実験で、基底核サーキット以外に小脳-視床-大脳皮質をふくむ神経ネットワークの異常もジストニア発症に関係があることが示されている^{15)~18)}。

DYT3/XDP-TAF1

DYT3/XDP は X 染色体連鎖ジストニア・パーキンソニズムでフィリピンのパナイ島に創始者がいると考えられている。転写因子 TFIID のコンポーネントの一つである TAF1 (TATA-binding protein-associated factor 1) のイントロンにおけるレトロトランスポゾン挿入が原因と考えられている。SVA (short interspersed nuclear element, variable number of tandem repeats, and Alu composite) レトロトランスポゾンの挿入により神経細胞に特異的に発現している TAF1 転写産物 TA14_391 が減少し、また、尾状核においてドパミン D2 受容体の発現が低下する。ドパミン D2 受容体をはじめとする種々の遺伝子の転写調整異常が神経変性ならびにジストニア・パーキンソニズムの病態に関与していることが示唆されている¹⁹⁾。神経細胞特異的に発現している N-TAF1 蛋白は、ラット線条体ではストリオゾームの核優位に発現していることが判明している²⁰⁾。DYT3/XDP の発症年齢としては平均して 30 代半ばであり、50 代までに浸透率 100% とされる。局所性ジストニアが最初出現し、5 年以内に分節性あるいは全身性ジストニアとなる。後に 50% の患者でパーキンソニズムが出現し主要症状となる。DYT の中でも DYT3/XDP がユニークなのは、画像検査や剖検脳で線条体の変性がみとめ

られることである²¹⁾。神経細胞、とくに中型有棘細胞の脱落とアストロサイト増生がみとめられる。また、ストリオゾームの消失と比較的温存されたマトリックスがみとめられ、そのバランスが崩れることが神経症状に関係しているのではないかと考えられている²²⁾。遺伝子診断として、サザン解析による SVA レトロトランスポゾン検出が当初おこなわれていたが、long-range PCR 法による簡便な遺伝子診断法をわれわれは開発した²³⁾。

DYT5-GCH1

1976 年に瀬川らにより「日内変動をともなう遺伝性進行性ジストニア」として報告された疾患で²⁴⁾、少量の L-dopa により劇的に症状が改善することより後に Nygaard らによって「L-Dopa 反応性ジストニア:dopa-responsive dystonia (DRD)」としても報告された²⁵⁾。常染色体優性遺伝形式をとるが、性によって浸透率が変わり、女性で症状が顕在化しやすい。1994 年に GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) が原因遺伝子として特定された²⁶⁾。GCH1 はドパミン合成に必要なチロシン水酸化酵素の補酵素である tetrahydrobiopterin の律速段階の酵素である。これまで 100 以上の変異が報告され、ナンセンス変異、ミスセンス変異、スプライシング異常を呈する変異、大欠失などが報告されている。典型的な症状として、小児期(平均 6 歳)頃に四肢にジストニアが出現、睡眠により症状は改善し、L-ドーパに劇的に反応する。その他の症状としては、腕や体軸のジストニア、深部腱反射亢進、パーキンソニズム(動作緩慢、表情の乏しさ、姿勢反射障害)などがある²⁷⁾。頭頸部(喉頭、口下顎)にもジストニアが生じることもある²⁸⁾。

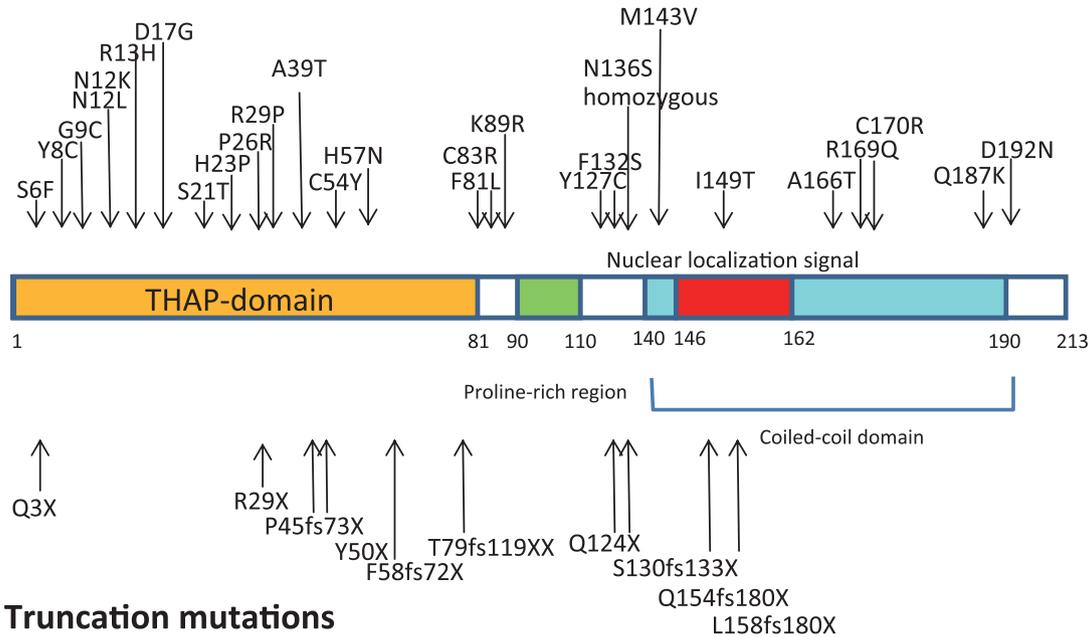
DYT4-TUBB4

2012 年に常染色体優性遺伝形式をとるオーストラリアの大家系において tubulin beta-4 (TUBB4) 遺伝子に変異があることが報告された²⁹⁾³⁰⁾。他の常染色体優性遺伝形式をとるジストニアとことなり、浸透率が高いことが特徴である。臨床徴候として、20 歳頃より間歇性の発声障害(ささやき発声障害 whispering dysphonia)が出現、徐々に悪化し頭頸部ジストニアや嚥下障害も出現、さらに全身性ジストニアとなることがある。挺舌をくりかえすという不随意運動も出現することがある。眼瞼下垂、痩せこけた顔貌、歯列の形成不全がみとめられることがある。Hobby horse ataxic gait と表記される木馬にまたがっているような失調性歩行がみとめられる。オーストラリアの大家系においてはミスセンス変異 Arg2Gly がみとめられ、別の家族歴のある痙攣性発声障害をともなう分節性ジストニア症例では Ala271Thr というミスセンス変異がみついている。TUBB4 は中枢神経に多く発現している。Arg2Gly ヘテロ接合体患者のリンパ球、嗅粘膜、線維芽細胞では変異をもつ TUBB4 の転写産物は野生型の TUBB4 より発現量が低下していることが報告された。

DYT6-THAP1

常染色体優性遺伝形式をとるジストニア家系 (Amish-

Missense mutations



Truncation mutations

Fig. 1 Constitution of DYT6-THAP1 protein and mutations reported.

DYT6-THAP1 is 213 amino acids in length and a highly conserved protein among the mammalian species. Mutations described in dystonia 6 so far are indicated. Mutations have not been clustered in some specific domain, but discovered elsewhere in the gene.

Mennonite, 浸透率はおよそ 60%) で連鎖解析がおこなわれ、第 8 番染色体のセントロメア付近に遺伝子座がマップされた³¹⁾。2009 年、原因遺伝子として転写因子である THAP1 (*thanatos-associated protein domain-containing apoptosis-associated protein 1*) が発見され報告された³²⁾。シングル変異の TOR1A とはことなり、45 以上のヘテロ接合体変異がヨーロッパ、日本、ブラジルより報告されている (Fig. 1)^{33)~36)}。DYT6 ジストニアでは 5 歳から 62 歳まで幅広い発症年齢の報告があり、平均発症年齢 16 歳である。初発症状として、上肢 (およそ 50%)、続いて頸部 (およそ 25%) とされ、DYT1 とはことなり下肢から発症することは少ない (4%) とされる。その後、半数例において全身あるいは分節性にジストニアが広がる。2/3 以上の症例で発声障害が出現することも特徴である。一方、局所性ジストニアにおいて THAP1 遺伝子に変異がみとめられるのは 1% 位であるという報告されている。われわれが日本人ジストニア患者 243 名を対象におこなった DYT6-THAP1 スクリーニングでは 3 名に変異がみとめられた (1.2%)。そのうち 1 人は家族歴があり全身性ジストニアを呈していた。残り 2 人は書痙・痙性斜頸の組合せ (分節性) で、聞き取り調査の範囲では家族歴はみとめられなかった (宮本ら、投稿中)。THAP1 は DNA 結合部位を N 末に、コイルドメインと核内局在シグナルを C 末に持つ転写因子である。脳組織における THAP1 の機能に関しては不明なところが多い。最近、THAP1 が TOR1A 遺伝子のプロモーターに結合し、TOR1A

の発現を抑制する作用があることが報告された。THAP1 に変異があると結合が阻害され、発現抑制が減ることが示された¹³⁾¹⁴⁾。こうした実験結果は、DYT1 と DYT6 の病態が分子レベルで繋がっていることを示唆しており、転写機能異常がジストニアの病態に深く関与しているとして注目されている。また、DYT3/XDP の原因遺伝子である TAF1 の近傍にある O-GlcNAc transferase 遺伝子に THAP1 が結合していることも判明している³⁷⁾。現在、DYT6 において遺伝子型と臨床表現型との関係は確立されていない。われわれが報告した DYT6 家系においても、無症候性キャリアから DBS を施行した全身性ジストニアまで幅広い臨床表現型が観察された (Fig. 2)³⁶⁾。

DYT8-MR-1

発作性非運動起源性ジスキネジア (paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia; PNKD) を呈する疾患で、常染色体優性遺伝形式をとり、第 2 番染色体長腕 2q33-36 にマッピングされ DYT8 と命名された³⁸⁾。さらに myofibrillogenesis regulator 1 (MR-1) 遺伝子にミスセンス変異 (Ala7Val, Ala9Val, Ala33Pro) が発見され、原因遺伝子と考えられている³⁹⁾⁴⁰⁾。MR-1 遺伝子より三つのアイソフォームの転写産物が作られる。そのうちのひとつが脳組織に特異的に発現している。アミノ酸配列は hydroxyacylglycine hydrolase に似ており、この酵素は酸化ストレスの解毒作用 (detoxify methylglyoxal) を持つことが知

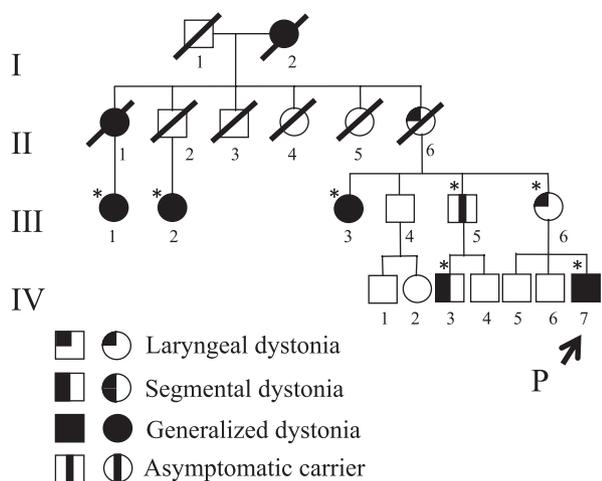


Fig. 2 Pedigree chart of a Japanese DYT6-family and type of dystonia. Solid symbols affected individuals, circles females, squares males, slashes deceased, arrow proband. *An asterisk indicates members carrying the mutation p.S130fs133X³³.

られている。MR-1 に変異があれば、解毒作用が不完全となり、アルコールやカフェインを摂取すると酸化ストレスが多くなり処理しきれなくなる可能性があり、その結果、発作が誘発されるのではないかと考えもある⁴⁰。一方、変異によりミトコンドリア内膜への挿入に影響が出る可能性も報告されている⁴¹。

DYT10-PRRT2

常染色体優性遺伝形式を呈する発作性運動起源性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia; PKD) 日本人家系の連鎖解析により第16番染色体16p11.2-q12.1にマップされた DYT10 と命名された⁴²。症状としては、数秒から数分の短い発作時間で、頻度は1日に100回まで起こりえる。発作はジストニアもしくは舞蹈病運動であり、突然の予期しない運動により誘発される。発症年齢は小児期から青年期であるが、成人期に症状が消失することもある。2011年に PRRT2 (proline-rich transmembrane protein 2) 遺伝子が原因遺伝子として報告された^{43,44}。その後、連鎖解析でしらべられた日本人家系においても同遺伝子に変異存在することが確認されている⁴⁵。DYT10-PRRT2 患者では、小児期の痙攣 (infantile convulsions) を生じることがあり、PRRT2 が良性家族性小児期痙攣 (benign familial infantile seizures) の原因遺伝子でもあることが判明している⁴⁶。われわれが経験した日本人 DYT10-PRRT2 症例では、徒競走の際に足がもつれるという症状を呈した。既往症として小児期に痙攣の既往が1度あるのみであった。その後の聞き取り調査で、母方に小児期に痙攣を呈した親戚がいることが判明した。小児期に痙攣の既往があることは、DYT10-PRRT2 の診断の手がかりになりうる (村上ら、投稿中)。PRRT2 は主に大脳基底核に発現しており、また、中枢神経発達期に多く発現することが判明している。

基底核に発現し神経伝達物質放出の制御に関与している SNAP25 とのタンパク質間相互作用 (protein-protein interaction) が報告されている⁴⁴。

DYT11-SGCE

DYT11 は常染色体優性遺伝形式をとる北米のミオクローヌス・ジストニア家系の連鎖解析により第7番染色体長腕7q21に遺伝子座がマッピングされた⁴⁷。そしてイプシロンサルコグリカン (sarcoglycan, epsilon; SGCE) 遺伝子に変異がみつめられ原因遺伝子と判明した⁴⁸。これまで全世界から50以上の変異がみつまっている⁴⁹。多くの変異は細胞外ドメインに集中しており、機能の重要性が示唆されている (Fig. 3A, B)。ゲノム刷り込み現象の影響により、多くのばあい、父親から変異を受け継いだ時に発症することが知られており、浸透率の変化の要因となっている^{50,51}。サルコグリカン遺伝子には、イプシロン以外にアルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、ゼータといった種類があり、変異があれば肢帯型筋ジストロフィーをおこすことが知られている⁵²。大脳における SGCE の機能についてはわかっていないことが多い。培養細胞において臨床変異を導入させた遺伝子を発現させると、細胞内の蛋白輸送 (protein trafficking) に影響をおよぼし、プロテオゾームにより分解 (degradation) されてしまうことが示され、この過程は DYT1-TOR1A 遺伝子との結合により増強されることも判明している⁵³。ミオクローヌス・ジストニアの症状として、小児期より生じる非常に速いミオクローヌス (myoclonic jerks) とジストニアの組み合わせである。ミオクローヌスは、多くのばあい、頸部、体幹、上肢に出現し、下肢に出現することは少ない。3分の2の症例で、ジストニアは斜頸あるいは書痙として出現し、軽症であることが多い。ミオクローヌスはアルコール摂取により軽快することがある。抑うつ、不安、パニック障害、強迫性障害などの精神症状もみつめられることがある⁴⁹。

DYT12-ATP1A3

臨床所見として、急性発症のジストニアに数時間から数週間以内にパーキンソン症 (動作緩慢、姿勢反射障害) も併発する。こうした症状は、発熱、出産、ランニング、飲酒などによる肉体的・精神的ストレスが引き金となる。ジストニアは頭側から足の方へと出現することが多く、球筋にもジストニアが生じることが多い。発症年齢は4歳から58歳と幅広いが、多くは10代もしくは20代で発症する⁵⁴。突然変異の報告もあり、家族歴での類症有無は参考にならないこともある。多くのばあい、常染色体優性遺伝形式をとり、世代を経るにしたがい浸透率は低くなる。Na⁺, K⁺-ATPase alpha 3 subunit 遺伝子 (ATP1A3) が原因遺伝子であることが同定された。ATP1A3 はナトリウムポンプの触媒サブユニット (catalytic subunit) をコードしており、細胞膜の内側で Na⁺ と K⁺ を交換するために ATP 加水分解をおこす⁵⁵。変異があれば、Na⁺ 調整がなくなることが培養細胞を使った実験で証明されている。アジア人での変異報告もある⁵⁶。

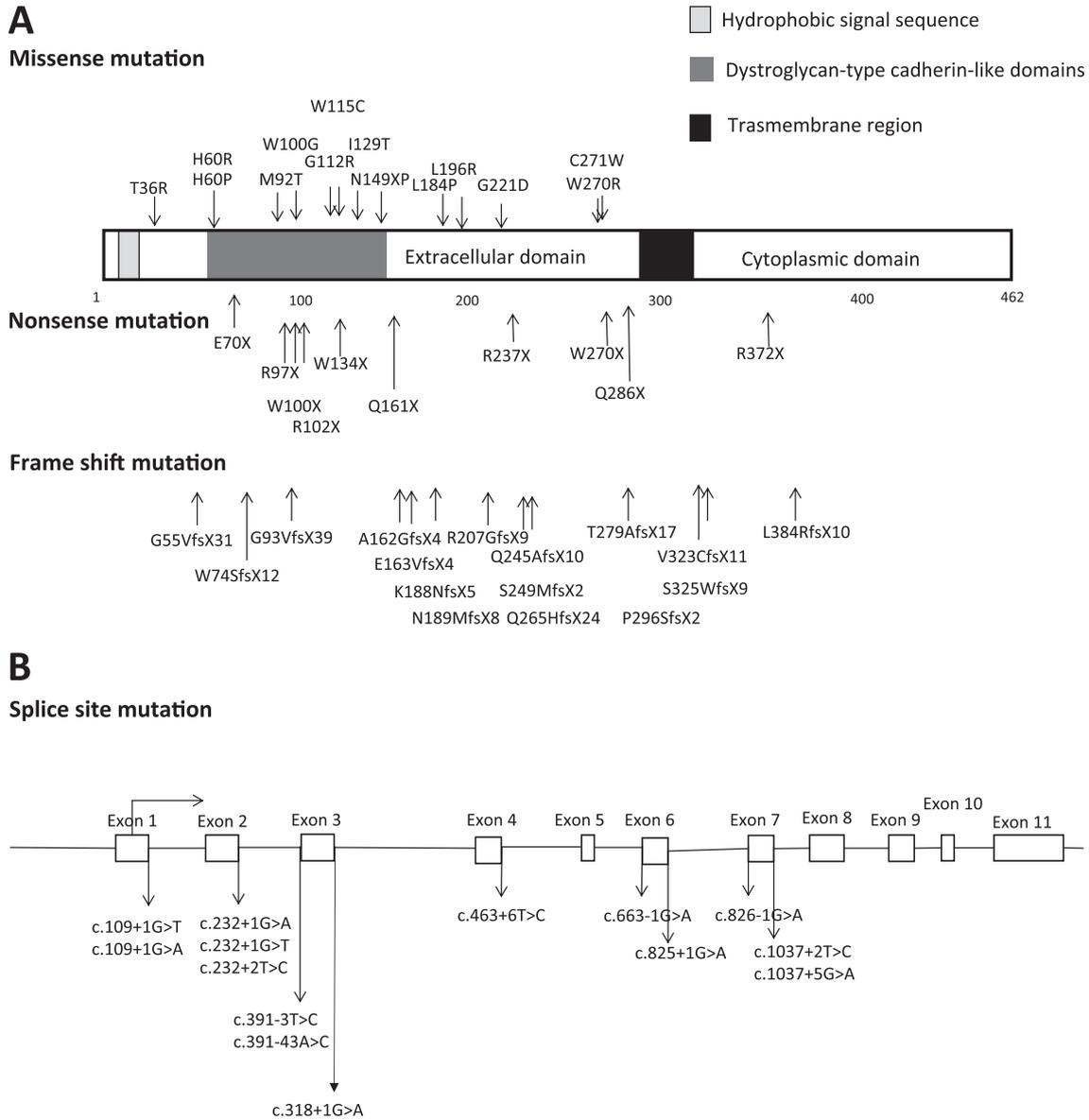


Fig. 3 Mutations reported in DYT11-SGCE.

(A) Constitution of DYT11-SGCE protein, gene structure and mutations reported. DYT11-SGCE is 462 amino acids in length and a highly conserved protein among the mammalian species. Mutations described in dystonia 11 so far are indicated. Most mutations are localized to the extracellular domain of the protein. (B) Mutations have been identified at not only coding region but also exon/intron boundaries.

DYT16-PRKRA

DYT16 は常染色体劣性遺伝形式をとるジストニア・パーキンソン症であり、ホモ接合体マッピングにより第2番染色体長腕2q31にマッピングされた。さらにPRKRA (protein kinase interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator) 遺伝子が原因遺伝子として特定された⁵⁷⁾。最初に報告されたブラジル家系では発症年齢は2～18歳で四肢にジストニアが出現、その後全身に広がる。球筋にもジストニアが出現し、痙攣性発声障害、構音障害、嚥下障害を呈する

こともある。ドイツ人孤発例でヘテロ接合体フレームシフト変異がみつがっているが⁵⁸⁾、ヘテロ接合体変異の発症における影響に関しては、さらなる症例の蓄積が必要である。PRKRA 遺伝子の働きに関して、細胞ストレス反応に関与しているとの報告があるが⁵⁷⁾、それ以上の生化学的影響に関してはよくわかっていない。

DYT18-GLUT1/SLC2A1

臨床表現型として、発作性運動誘発性ジスキネジア

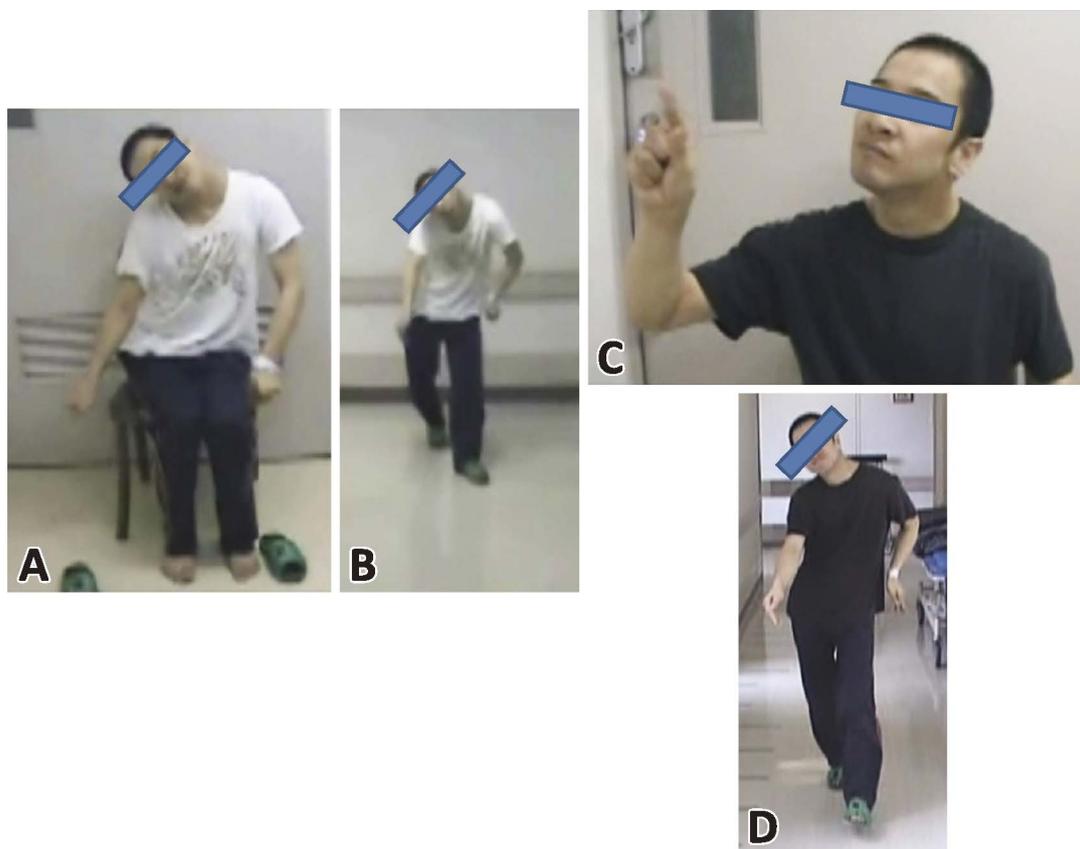


Fig. 4 Dystonia in a DYT6-THAP1 patient at pre and post GPI-DBS.

(A), (B) DYT6-THAP1 patient before GPI-DBS. A marked lateral shift of the neck is present in sitting position. Dyskinesia of the upper extremities and face become apparent with action. Speech is severely impaired and difficult to understand. While walking there is dystonia of the face, arms and trunk. His left arm is endorotated. (C), (D) The same patient after GPI-DBS. After reprogramming of DBS device and oral administration of zolpidem, partial improvement is observed in motor function and speech. Dystonia of the neck is still present but less severe compared to that observed before GPI-DBS.

(paroxysmal exercise-induced dyskinesia; PED) を呈する。常染色体優性遺伝形式をとり、世代とともに浸透率が低くなる。第1番染色体短腕 1p35-p31 に遺伝子座がマッピングされ、GLUT1/SLC2A1 が原因遺伝子として報告された⁵⁹⁾。孤発例の PED 症例でも変異が報告されている⁶⁰⁾。GLUT1/SLC2A1 は、脳における糖輸送体であり、PED は脳細胞内での糖濃度の低下によって引き起こされると考えられている。とくに長時間、運動をおこなうとエネルギー消費量が増え、糖が不足し症状が出現する機序が考えられている。ジストニア以外に舞踏病アテトーシス、パリスムが運動後にみとめられることもある。症状は数分から長くとも1時間続く。通常、小児期に発症し、てんかん、片頭痛、発達遅延、溶血性貧血が併発することもある⁶¹⁾。

DYT23-CIZ1

2012年にアメリカ在住の白人の痙攣性斜頸家系において、CIZ1 (Cip1-interacting zinc finger protein 1) 遺伝子に変異が

発見された。発症年齢は成人期であり、無症候性キャリアも存在する。合計三つのミスセンス変異が発見され、変異を持つ CIZ1 を培養細胞に発現させると野生型とはことなる細胞内局在の変化がみとめられている。CIZ1 は脳に発現し DNA 合成や細胞周期の調整に関与している p21^{Cip1/Waf1} とタンパク質間相互作用を持つ⁶²⁾。

DYT24-ANO3

2012年に常染色体優性遺伝形式をとる英国家系において Ca²⁺-gated chloride channel (ANO3) 遺伝子に三つのミスセンス変異がみつかった (Trp490Cys, Arg494Trp, Ser685Gly)⁶³⁾。臨床徴候として振戦をともなう痙攣性斜頸 (tremulous cervical dystonia) で、上肢のジストニア振戦をともなうこともある。また、咽頭にもジストニアがおよんだり、眼瞼痙攣もみとめられることがある。さらに全身にジストニアが広がることもある。発症年齢は19~39歳で30歳代発症が多い。ANO3 は線条体に多く発現している。

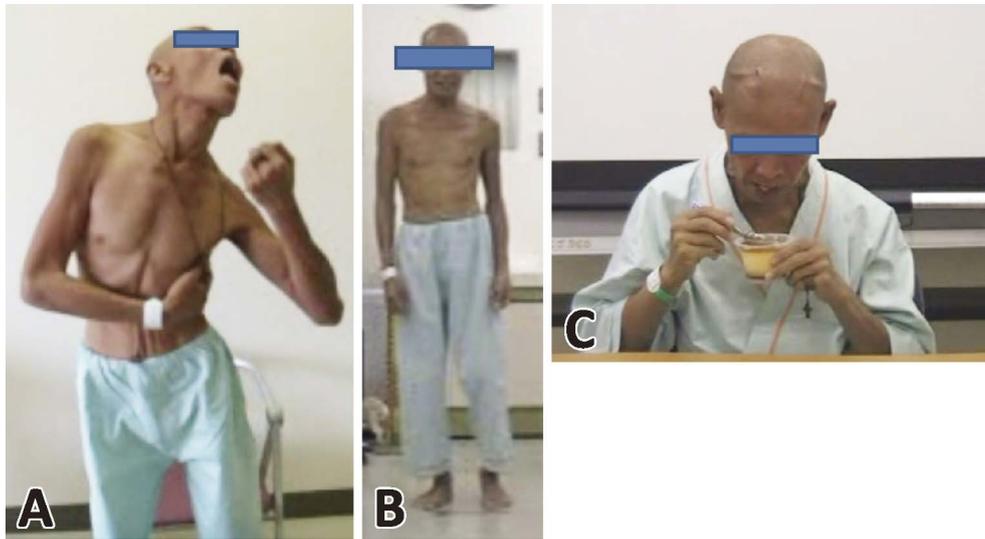


Fig. 5 Dystonia in a DYT3/XDP-TAF1 patient at pre and post GPI-DBS.

(A) DYT3/XDP-TAF1 patient before GPI-DBS. He was born in island of Panay in the Philippines. He suffers from laterocollis, antecollis and rotation of the chin to the left. Action dystonia of both arms is noted. Speech is also impaired by oromandibular dystonia and spasmodic dysphonia. Gait is disturbed by dystonia of the trunk, neck and legs. (B) The same patient after GPI-DBS. He can stand and walk without any assistance. The mobile dystonia in the hands is improved. (C) Good improvement in the oral and pharyngeal regions. His speech and food intake are also improved.

DYT25-GNAL

ヨーロッパに先祖を持つ瘧性斜頸家系において、GNAL (guanine nucleotide binding protein (G protein), α activating activity polypeptide, olfactory type, $G\alpha_{olf}$) に変異があることが2012年に報告された。第18番染色体短腕に存在しており、DYT7やDYT15に連鎖する家系にもGNAL変異が存在するかもしれないが、本稿執筆時点では確認の報告はおこなわれていない。GNALはdopamine type 1受容体に結合し β , γ サブユニットとともにヘテロトリマーを形成している。そして嗅覚シグナル伝達に重要な役割を果たしていることがわかっている。線条体ではストリオゾームに多くふくまれ、線条体投射神経細胞である中型有棘神経細胞 (medium-sized spiny neuron) では直接路であるdopamine type 1受容体とカップリングしている⁶⁴⁾。また、間接路であるadenosine A2A受容体とも結合し、アデニル酸シクラーゼ type 5を活性化する。患者でみつかった変異によりヘテロトリマー形成異常やdopamine type 1受容体からのシグナル伝達に異常が生じることが示された⁶⁵⁾。ドイツでみつかったGNAL変異を持つ患者では、嗅覚低下がみとめられた。しかし、日本国内でみつかったGNALに変異を持つ瘧性斜頸患者では、嗅覚低下はみとめられなかった (Kumarら、投稿中)。

DBSの効果と遺伝子型

ジストニアの治療には、トリヘキシフェニジル、クロナゼパム、バクロフェン、ゾルピデムといった内服薬治療⁶⁶⁾⁶⁷⁾、

ボツリヌス毒素治療⁶⁸⁾、さらには脳深部刺激療法 (deep brain stimulation; DBS) がある。DBSのターゲットとして、淡蒼球内節 (Gpi) が選ばれることが多いが、DYT1とDYT6とでは効果および持続期間で差がみとめられることが報告された。DYT6の方がDYT1より症状の改善が乏しく、効果持続期間も短いとされている⁶⁹⁾。われわれの経験したDYT6症例でも、Gpi-DBSの効果は限定的であった。Fahn-Marsden rating scale (F-M scale) はGpi-DBS施行前55.5点、施行後は21点までの改善に留まっており、また術後5年で58点に再増悪した (Fig. 4)。一方、非常に激しいジストニアを呈するDYT3/XDP-TAF1においてDBSが著効することがみとめられている。徳島大学でフィリピン人患者にGpi-DBSを施行した症例ではF-M scaleは87点から18点まで改善がみとめられた (Fig. 5)。これまでDYT3/XDP-TAF1患者においては、救命目的でGpi-DBSがおこなわれてきた^{70)~72)}。著効したとの報告はあるが、どのくらいの期間、効果持続するのか、後期のパーキンソン病への影響などは不明である。今後、ジストニアの治療法決定やDBS刺激部位の選択において、遺伝子型に基づく治療効果の情報蓄積が必要である。

おわりに

ジストニアの病態解明のために脳機能画像解析、脳深部刺激 (DBS) 手術での電気生理学的解析などがおこなわれている。また、他の神経疾患と同様、遺伝子異常からのアプローチも病態解明には重要である。診断においては、浸透率の変

化により家族歴からは判断できないばあいや、心因性要素のオーバーレイしている症例では最初から遺伝性ジストニアをうたがうことは難しい。遺伝子型-表現型との対応が他の遺伝性神経疾患とくらべさらに多様性を示すことや、また、DBSの治療効果が限定的であることもある。さらなる遺伝子型と表現型との関連、遺伝子型と内服薬やDBS効果との関連などの情報蓄積により、将来、遺伝子型に基づく治療法選択がおこなわれるものと考えられる。

謝辞：貴重な症例を紹介いただいた各施設の先生方、とくに杉山華子先生・濱野利明先生（関西電力病院）、Drs. Paul Matthew D. Pasco・Rosalia A. Teleg・Lillian V. Lee（Philippine Children's Medical Center）、Dr. Daisy Tabuena（West Visayas State University Medical Center, Philippine）、Dr. Antonio Orlacchio（Laboratorio di Neurogenetica, CERC-IRCCS Santa Lucia, Rome, Italy, and Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Universita di Roma "Tor Vergata", Rome, Italy）、そして遺伝子解析に携わっていただきました太田悦朗先生・小幡文弥先生（北里大学・医療衛生学部・医療検査学科・免疫学）、Drs. Kishore Kumar・Christine Klein（Institute of Neurogenetics, University of Luebeck, Luebeck, Germany）に深謝申し上げます。またDBS手術の施行・フォローアップしていただきました後藤 恵先生・森垣龍馬先生・大北真哉先生（徳島大学HBS脳神経外科）にも深謝します。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Muller U. The monogenic primary dystonias. *Brain* 2009;132 (Pt 8):2005-2025.
- Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34. *Neuron* 1989;2:1427-1434.
- Valente EM, Warner TT, Jarman PR, et al. The role of DYT1 in primary torsion dystonia in Europe. *Brain* 1998;121:2335-2339.
- Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997;17:40-48.
- Zirn B, Grundmann K, Huppke P, et al. Novel TOR1A mutation p.Arg288Gln in early-onset dystonia (DYT1). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1327-1330.
- Calakos N, Patel VD, Gottron M, et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. *J Med Genet* 2010;47:646-650.
- Neuwald AF, Aravind L, Spouge JL, et al. AAA+: A class of chaperone-like ATPases associated with the assembly, operation, and disassembly of protein complexes. *Genome Res* 1999;9:27-43.
- Naismith TV, Heuser JE, Breakefield XO, et al. TorsinA in the nuclear envelope. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:7612-7617.
- Goodchild RE, Dauer WT. Mislocalization to the nuclear envelope: an effect of the dystonia-causing torsinA mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:847-852.
- Hewett JW, Tannous B, Niland BP, et al. Mutant torsinA interferes with protein processing through the secretory pathway in DYT1 dystonia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7271-7276.
- Hewett JW, Zeng J, Niland BP, et al. Dystonia-causing mutant torsinA inhibits cell adhesion and neurite extension through interference with cytoskeletal dynamics. *Neurobiol Dis* 2006; 22:98-111.
- Kamm C, Boston H, Hewett J, et al. The early onset dystonia protein torsinA interacts with kinesin light chain 1. *J Biol Chem* 2004;279:19882-19892.
- Gavarini S, Cayrol C, Fuchs T, et al. Direct interaction between causative genes of DYT1 and DYT6 primary dystonia. *Ann Neurol* 2010;68:549-514.
- Kaiser FJ, Osmanovic A, Rakovic A, et al. The dystonia gene DYT1 is repressed by the transcription factor THAP1 (DYT6). *Ann Neurol* 2010;68:554-559.
- Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998;44:303-312.
- Carbon M, Ghilardi MF, Argyelan M, et al. Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study. *Brain* 2008;131:146-154.
- Zhao Y, Sharma N, LeDoux MS. The DYT1 carrier state increases energy demand in the olivocerebellar network. *Neuroscience* 2011;177:183-194.
- Yokoi F, Dang MT, Li Y. Improved motor performance in Dyt1 DeltaGAG heterozygous knock-in mice by cerebellar Purkinje-cell specific Dyt1 conditional knocking-out. *Behav Brain Res* 2012;230:389-398.
- Makino S, Kaji R, Ando S, et al. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet* 2007;80:393-406.
- 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* 2011;189: 100-107.
- Lee LV, Munoz EL, Tan KT, et al. Sex linked recessive dystonia parkinsonism of Panay, Philippines (XDP). *Mol Pathol* 2001; 54:362-368.
- Goto S, Lee LV, Munoz EL, et al. Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2005;58:7-17.
- Kawarai T, Pasco PM, Teleg RA, et al. Application of long-range polymerase chain reaction in the diagnosis of X-linked dystonia parkinsonism. *Neurogenetics* 2013 Feb 23.
- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976;14: 215-233.
- Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:377-384.
- Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994;8:236-242.
- Nygaard TG, Takahashi H, Heiman GA, et al. Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1992;32:603-608.

- 28) Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:839-845.
- 29) Lohmann K, Wilcox RA, Winkler S, et al. Whispering dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the TUBB4 gene. *Ann Neurol* 2012 Dec 23.
- 30) Hersheson J, Mencacci NE, Davis M, et al. Mutations in the autoregulatory domain of β -tubulin 4a cause hereditary dystonia. *Ann Neurol* 2012 Dec 23.
- 31) Almasy L, Bressman SB, Raymond D, et al. Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. *Ann Neurol* 1997;42:670-673.
- 32) Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R, et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2009;41:286-288.
- 33) Bonetti M, Barzaghi C, Brancati F, et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Italy. *Mov Disord* 2009;24:2424-2427.
- 34) Bressman SB, Raymond D, Fuchs T, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009;8:441-446.
- 35) Djarmati A, Schneider SA, Lohmann K, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009;8:447-452.
- 36) Miyamoto R, Ohta E, Kawarai T, et al. Broad spectrum of dystonia associated with a novel thanatosis-associated protein domain-containing apoptosis-associated protein 1 mutation in a Japanese family with dystonia 6, torsion. *Mov Disord* 2012; 27:1324-1325.
- 37) Mazars R, Gonzalez-de-Peredo A, Cayrol C, et al. The THAP-zinc finger protein THAP1 associates with coactivator HCF-1 and O-GlcNAc transferase: a link between DYT6 and DYT3 dystonias. *J Biol Chem* 2010;285:13364-13371.
- 38) Fouad GT, Servidei S, Durcan S, et al. A gene for familial paroxysmal dyskinesia (FPD1) maps to chromosome 2q. *Am J Hum Genet* 1996;59:135-139.
- 39) Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 2004;61:1025-1029.
- 40) Lee HY, Xu Y, Huang Y, et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet* 2004;13:3161-3170.
- 41) Ghezzi D, Viscomi C, Ferlini A, et al. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by mutations of the MR-1 mitochondrial targeting sequence. *Hum Mol Genet* 2009;18: 1058-1064.
- 42) Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am J Hum Genet* 1999;65:1688-1697.
- 43) Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011;43:1252-1255.
- 44) Wang JL, Cao L, Li XH, et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain* 2011;134:3493-3501.
- 45) Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, et al. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 2012;57:338-341.
- 46) Schmidt A, Kumar KR, Redyk K, et al. Two faces of the same coin: benign familial infantile seizures and paroxysmal kinesigenic dyskinesia caused by PRRT2 mutations. *Arch Neurol* 2012;69:668-670.
- 47) Nygaard TG, Raymond D, Chen C, et al. Localization of a gene for myoclonus-dystonia to chromosome 7q21-q31. *Ann Neurol* 1999;46:794-798.
- 48) Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001;29:66-69.
- 49) Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, et al. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 2009;24:479-489.
- 50) Muller B, Hedrich K, Kock N, et al. Evidence that paternal expression of the epsilon-sarcoglycan gene accounts for reduced penetrance in myoclonus-dystonia. *Am J Hum Genet* 2002;71:1303-1311.
- 51) Grabowski M, Zimprich A, Lorenz-Depiereux B, et al. The epsilon-sarcoglycan gene (SGCE), mutated in myoclonus-dystonia syndrome, is maternally imprinted. *Eur J Hum Genet* 2003;11:138-144.
- 52) Hack AA, Groh ME, McNally EM. Sarcoglycans in muscular dystrophy. *Microsc Res Tech* 2000;48:167-180.
- 53) Esapa CT, Waite A, Locke M, et al. SGCE missense mutations that cause myoclonus-dystonia syndrome impair epsilon-sarcoglycan trafficking to the plasma membrane: modulation by ubiquitination and torsinA. *Hum Mol Genet* 2007;16:327-342.
- 54) Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. *Brain* 2007;130:828-835.
- 55) de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, et al. Mutations in the Na⁺/K⁺-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004;43:169-175.
- 56) Lee JY, Gollamudi S, Ozelius LJ, et al. ATP1A3 mutation in the first asian case of rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22:1808-1809.
- 57) Camargos S, Scholz S, Simon-Sanchez J, et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol* 2008;7:207-215.
- 58) Seibler P, Djarmati A, Langpap B, et al. A heterozygous frameshift mutation in PRKRA (DYT16) associated with generalised dystonia in a German patient. *Lancet Neurol* 2008;7:380-381.
- 59) Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008;131:1831-1844.
- 60) Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Garcia-Gorostiaga I, et al. GLUT1 gene mutations cause sporadic paroxysmal exercise-induced

- dyskinesias. *Mov Disord* 2009;24:1684-1688.
- 61) Weber YG, Storch A, Wuttke TV, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008;118:2157-2168.
- 62) Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol* 2012;71:458-469.
- 63) Charlesworth G, Plagnol V, Holmström KM, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *Am J Hum Genet* 2012;91:1041-1050.
- 64) Sako W, Morigaki R, Nagahiro S, et al. Olfactory type G-protein alpha subunit in striosome-matrix dopamine systems in adult mice. *Neuroscience* 2010;170:497-502.
- 65) Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2012;45:88-92.
- 66) Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, et al. Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front Neurol* 2012;3:58.
- 67) Miyazaki Y, Sato K, Koizumi H, et al. New medications for dystonia. *Rinsho Shinkeigaku* 2012;52:1074-1076.
- 68) Mukai Y, Kaji R. Use of botulinum neurotoxin therapy. *Brain Nerve* 2011;63:775-784.
- 69) Panov F, Tagliati M, Ozelius LJ, et al. Pallidal deep brain stimulation for DYT6 dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:182-187.
- 70) Evidente VG, Lyons MK, Wheeler M, et al. First case of X-linked dystonia-parkinsonism ("Lubag") to demonstrate a response to bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1790-1793.
- 71) Martinez-Torres I, Limousin P, Tisch S, et al. Early and marked benefit with GPi DBS for Lubag syndrome presenting with rapidly progressive life-threatening dystonia. *Mov Disord* 2009;24:1710-1712.
- 72) Oyama G, Fernandez HH, Foote KD, et al. Differential response of dystonia and parkinsonism following globus pallidus internus deep brain stimulation in X-linked dystonia-parkinsonism (Lubag). *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:329-333.

Abstract

Dystonia genes and elucidation of their roles in dystonia pathogenesis

Toshitaka Kawarai, M.D.¹⁾, Ryosuke Miyamoto, M.D.¹⁾, Nagahisa Murakami, M.D.¹⁾,
 Yoshimichi Miyazaki, M.D.¹⁾, Hidetaka Koizumi, M.D.¹⁾, Wataru Sako, M.D.¹⁾,
 Youhei Mukai, M.D.²⁾, Kenta Sato, M.D.¹⁾, Shinichi Matsumoto, M.D.³⁾,
 Takashi Sakamoto, M.D.²⁾, Yuishin Izumi, M.D.¹⁾ and Ryuji Kaji, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Clinical Neuroscience Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima

²⁾Department of Neurology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

³⁾Department of Neurology, Shinko Hospital

Identification of causative genes for hereditary dystonia and elucidation of their functions are crucial for better understanding of dystonia pathogenesis. As seen in other hereditary neurologic disorders, intra- and inter-familial clinical variations have been demonstrated in hereditary dystonia. Asymptomatic carriers can be found due to alterations in penetrance, generally reduced in succeeding generations. Current known dystonia genes include those related to dopamine metabolism, transcription factor, cytoskeleton, transport of glucose and sodium ion, etc. It has been reported that effects of deep brain stimulation can vary significantly depending on genotype. Accumulation of genotype-outcome correlations would contribute to treatment decisions for dystonia patients.

(*Clin Neurol* 2013;53:419-429)

Key words: dystonia genes, asymptomatic carrier, reduced penetrance, effects of DBS