

日本の症例における *SLC20A2* の検索

研究分担者： 犬塚 貴（岐阜大学医学部神経内科・老年科）

研究協力者： 山田 恵、林 祐一（岐阜大学医学部神経内科・老年科）

小林清樹（札幌医科大学精神神経科）

田口芳治、高嶋修太郎、田中耕太郎（富山大学医学部神経内科）

峠 哲男（香川大学医学部看護学科健康科学）

山田 恵*、高木麻里*、金子雅幸、保住 功（岐阜薬科大学薬物治療学）

* 大学院生

研究要旨

日本国内の 37 施設から検体を得たファール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）の患者 61 例について、*SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行った。家族例 8 家系中 3 家系で、孤発例 41 例中 1 例で同遺伝子の変異を認めた。これら全て、これまでに報告のない新規変異であった。*SLC20A2* 変異例間では一定のタイプは認めず、臨床症状、石灰化の程度は多様性に富んでいた。一方で、同一遺伝子変異を持つ症例間では臨床症状、画像所見に類似点が多く、類似の phenotype を有する可能性があると考えられた。

A. 研究目的

ファール病は原因不明の脳内石灰化、および多彩な神経症状を呈する疾患である。孤発例のほか、家族例が多数知られている。家族性ファール病の原因遺伝子座として、14q [1], 2q37 [2], 8p11.21 [3] が候補として疑われていたが、2012 年に 8p11.21 に位置する *SLC20A2* 遺伝子が、ファール病の原因遺伝子の一つとして報告された [4]。同遺伝子の本邦のファール病患者に占める頻度および臨床的特徴に関して検討した。

B. 研究方法

本邦の神経内科専門医、小児神経専門医を対象に、ファール病が疑われる症例（症例基準：1）頭部 CT にて大脳基底核 and/or 小脳

歯状核に石灰化あり、2）両側対象性の脳内石灰化病変を有する、3）脳内石灰化をきたしうる代謝性疾患、外傷の既往、感染症やその他の疾患が除外できる）について情報提供を依頼した。37 施設 61 例の該当症例の DNA 検体が提供され、家族例 8 家系（20 例）、孤発例 41 例につき、*SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、岐阜大学研究倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNA の採取にあたっては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報の取り扱いについて十分に配慮し、研究を行った。

C. 研究結果

家族例 8 家系中 3 家系で *SLC20A2* 遺伝子変異をみとめ (37%)、いずれも新規変異であった。

家系 1 (9 例; 6 例で石灰化あり、3 例は石灰化なし) では、脳内石灰化を有する全例で遺伝子変異を認める一方で、石灰化がみられない例では変異はなかった。変異例の臨床症状は、認知機能低下が主であり、運動機能障害はみられなかった。

家系 2、家系 3 は同一の遺伝子変異を認めた。これら 2 家系の症例はいずれも、約 5 年の経過で進行する認知機能低下、パーキンソニズムを呈し、頭部 CT では両側大脳基底核、小脳歯状核を中心に広範囲に著明な石灰化を認めた。

孤発例では 43 例中 1 例 (2.3%) で遺伝子変異を認め、Paroxysmal kinesigenic choreo-athetosis を呈する 24 歳男性例であった。

D. 考察

SLC20A2 の変異は家族例 8 家系中 3 家系 37% で認められ、孤発例 43 例中 1 例 2.3% でみられた。本邦の家族性フェール病において、頻度の高い原因遺伝子であると考えられた。*SLC20A2* 変異例間では一定のタイプは認めず、臨床症状、石灰化の程度は多様性に富んでいた。一方で、同一遺伝子変異を持つ症例間では臨床症状、画像所見に類似点多く、類似の phenotype を有する可能性があると考えられた。

E. 結論

本邦の家族性フェール病において、*SLC20A2* は頻度の高い原因遺伝子であり、変異例の臨床症状、石灰化の程度は多様性に富むが、同一遺伝子変異を持つ症例間では類

似した phenotype を有する可能性がある。

[参考文献]

- [1] Geschwind DH et al. Identification of a Locus on Chromosome 14q for Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr Disease). *Am. J. Hum. Genet* 1999; 65: 764-772.
- [2] Volpato CB et al. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. *J Mol Neurosci* 2009; 39: 346-353.
- [3] Dai X et al. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21.1-q11.23 for idiopathic basal ganglia calcification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 7: 1305-1310.
- [4] Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, et al. Mutations in *SLC20A2* link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2010; 44: 254-256.

G. 研究発表

(東京大学と共同で論文執筆中)

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