

ファール病及び関連疾患における *SLC20A2* , *RNASEH2B* 遺伝子の解析

研究分担者： 辻 省次（東京大学医学部神経内科）

研究協力者： 田中真生（東京大学医学部神経内科）

研究要旨

ファール病患者 8 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い、8 例中 3 例で同遺伝子の変異を認めた。3 つの変異は、いずれもこれまでに報告のない新規変異であった。同変異は本邦におけるファール病の原因としてかなりの頻度を占めると考えられ、本疾患の診断において、同遺伝子の変異の有無を確認することが重要であると考えられる。

また、ファール病を有し、直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった 2 家系についてエキソーム解析を行い、うち 1 家系で小児科領域の疾患である Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子の変異を確認した。成人のファール病患者においても、同疾患を鑑別疾患として挙げ、診断にあたる必要があると考えられる。

A. 研究目的

ファール病患者の診断に関し、近年他国にて原因遺伝子として報告された *SLC20A2* 遺伝子について、直接塩基配列決定法による解析を行い、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する。

また、ファール病の原因となる新規遺伝子を網羅的に検索する目的で、ファール病を有し、直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった家系についてエキソーム解析を行い、結果を検討する。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、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。

B. 研究方法

SLC20A2 遺伝子の直接塩基配列解析：8 症例

東京大学医学部附属病院 4 症例

国立国際医療センター 1 症例

東京都健康長寿医療センター 3 症例

（3 症例とも剖検例で 2 例は DNTC と診断）

エキソーム解析：3 家系

札幌（小林清樹先生）の家系

札幌（津田笑子先生）の家系

和歌山（宮代英吉先生）の家系

C. 研究結果

ファール病患者 8 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い、うち 3 例で同遺伝子の変異（アミノ酸置換変異 2 例、フレームシフト変異 1 例）を認めた。

3 つの変異は、いずれもこれまでに報告のない新規変異であった。臨床的には、3 例いずれも 70 代で初めて頭蓋内石灰化を指摘されており、認知機能低下の合併が共通して認められた。

また、ファール病を有し、直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった 2 家系についてエキソーム解析を行い、うち 1 家系で小児科領域の疾患である Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子の変異を確認した。

D. 考察

SLC20A2 遺伝子の変異については、今回解析した 8 例中 3 例で認められ、本邦におけるファール病の原因として、かなりの頻度を占めることが明らかとなった。臨床的には認知機能低下を共通して認めたが、運動機能症状についてはかなりのバリエーションが見られた。*SLC20A2* 変異を有する症例において、石灰化以外の神経症状もファール病の一環として捉えて良いのかどうか、今後の検討が必要と考えられる。

また、エキソーム解析によって 1 家系で Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子変異が見出されたことから、成人のファール病患者においても同疾患を鑑別疾患として挙げ、診断にあたる必要があると考えられる。

E. 結論

SLC20A2 遺伝子変異は、本邦におけるファール病の原因としてかなりの頻度を占めると考えられ、本疾患の診断において、同遺伝子の変異の有無を確認することが重要であると考えられる。また、ファール病の一家系で Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子に変異が認められたことから、成人のファール病においても同疾患

を鑑別疾患として挙げ、診断にあたることが重要であると考えられる。

G. 研究発表

(岐阜薬科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