

## SLC20A2 遺伝子変異の検索

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）

### 研究要旨

2012年リン酸トランスポーター遺伝子である *SLC20A2* (PiT-2) が特発性基底核石灰化症：IBGC、ファール病)の原因遺伝子として同定された。当研究班での全国調査で収集した症例では、家族例の約 50%に同遺伝子の変異が認められ、この結果は *Neurology* に報告した (*Neurology* 82, 705-712.2014)。その後の症例検索で、さらに1家系新たに同遺伝子の新規変異をみとめた。また昨年度弧発例として報告していた症例の血縁者の遺伝子検索を行ったところ、家族例と判明した。

*SLC20A2* は本邦の家族性ファール病(FIBGC)の主要な原因遺伝子である。多数例の検討では、*SLC20A2* 変異を有する群において、変異を持たない群と比較して、臨床上特徴的な所見は認めなかった。

### A. 研究目的

2012年リン酸トランスポーター遺伝子である *SLC20A2* (PiT-2) がファール病の原因遺伝子として同定された。当研究班での全国調査で収集した症例での検索では、家族例の約 50%に同遺伝子の変異が認められ、*Neurology* に報告した (*Neurology* 82, 705-712.2014)。

その後、さらに追加された症例の *SLC20A2* 検索を行うとともに、昨年度報告した *SLC20A2* 変異症例について、臨床情報の再検討を行うと共に、*SLC20A2* 変異を有する弧発例の血縁者の遺伝子検索を施行した。また、ファール病全体の中で *SLC20A2* 変異群全体としての臨床学的特徴の有無について

も検討を行った。

### (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、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等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

昨年度と同じく、ファール病を疑う症例は以下のような基準とした(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) 両側対称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、感染症やその他の疾患が除外できる)。新たに症例提供があった家族例 1 例と、昨年度孤発例として報告した 2 例の血縁者につき、臨床学的検討と *SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行った。また、フェール病の中で *SLC20A2* 変異群での臨床学的特徴の有無に関する検討も行った。

### C. 研究結果

新たに症例提供があった家族例の発端者において、c.1848G>A (W616X) という nonsense 変異を認めた。これは既知の報告のいずれとも重ならない新規変異であった。本症例は 13 歳頃発症の Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC) がみられ、その他の症状や神経所見は認めなかった。頭部 CT では基底核、視床、大脳深部白質、小脳歯状核に両側性に石灰化を認め、同様の石灰化を祖母、叔母、姪に認めた。

さらに、昨年度孤発例として報告した 2 例のうち、PKC を呈する 24 歳男性例は、母に同様の脳内の石灰化を認めた。遺伝子検索を行ったところ、c.1399C>T (R467X) という nonsense 変異を認め、家族例と判明した。また、てんかん、精神発達遅滞を呈する 5 歳男児例は、脳炎の既往があり、それ以前の頭部 CT を確認すると、石灰化はみられなかった。これはフェール病 (IBGC) の診断基準を満たさず、他の要因による脳内石灰化が否定できないと考えられた。さらに *in silico* の検討では、本症例でみられた変異はタンパクの構造変化に影響を与えないと推測されるものであり、病的に意義のある可能性は少ないと考えた。

最終的に、本調査で *SLC20A2* 遺伝子の新規変異を認めた症例は、家族例 6 家系 (東大

症例 1 家系) であった。

*SLC20A2* 変異を有する群と変異をもたない群において、性差、症状出現年齢、臨床症状、神経学的所見を比較検討したが、有意な差はみとめなかった。

### D. 考察

本調査で *SLC20A2* 遺伝子の新規変異をみとめたのは、家族例 6 家系であった。*SLC20A2* はフェール病の主要な原因遺伝子と考えられる。

nonsense 変異をみとめた 2 家系では、発端者がいずれも PKC を呈していた。*SLC20A2* が PKC の関連遺伝子である可能性は否定できないと考えられ、PKC 症例での *SLC20A2* の検索が必要と考えられる。

また、*SLC20A2* 変異を有する群と変異をもたない群において、臨床所見上、有意な差はみとめず、診断には同遺伝子変異の有無の検索が必要である。

### E. 結論

*SLC20A2* 変異は家族性フェール病において主要な原因遺伝子である。フェール病全体では、*SLC20A2* 変異の有無により臨床上、有意な差はみられず、診断には遺伝子変異の検索が重要である。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

1. 論文発表 (東京大学と共同で執筆)  
Evaluation of *SLC20A2* mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology* 82, 705-712 2014.

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