

## ファール病及び関連疾患における原因遺伝子の探索

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，三井純，石浦浩之（東京大学医学部神経内科）

初田裕幸，村山繁雄（東京都健康長寿医療センター研究所）

### 研究要旨

ファール病患者 9 例のうち *SLC20A2* 遺伝子変異が陰性であった 5 例について，*PDGFRB* 遺伝子，*PDGFB* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行い，*PDGFB* 遺伝子の変異を 1 例で認めた．同変異はこれまでに報告のない新規変異であった．*SLC20A2* 変異陽性例との比較では，臨床像および石灰化のパターンについて，明確な違いは見いだされなかった．

また，ファール型石灰化を有し，直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった 56 例について，リン酸トランスポーター遺伝子，Aicardi-Goutières 症候群の原因遺伝子など，15 種類の遺伝子を候補として絞り込み，次世代シーケンサーを用いて解析を行った．リン酸トランスポーター遺伝子についての解析では，*SLC17A1* 遺伝子に 2 例に共通する変異を認めたが，病原性変異であるかどうかについては今後さらなる検討を要すると考えられる．また，Aicardi-Goutières 症候群の原因遺伝子については，*RNASEH2B* 遺伝子の変異を 1 例で認め，成人のファール型石灰化を有する患者においても，本遺伝子の変異を念頭に置いて診断を行う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て，新たに原因遺伝子として報告された *PDGFRB* 遺伝子および *PDGFB* 遺伝子について，本邦のファール病患者に占める頻度および臨床的特徴を明らかにする．

また，これまでに報告の無いファール病の新規原因遺伝子を明らかにするため，ファール型石灰化を有し，直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった症例について，複数の候補遺伝子について検索を行う．

### （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、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

当院および協力施設においてファール病が疑われ 9 症例のうち，*SLC20A2* 変異が陰性であった 5 症例について，*PDGFRB* 遺伝子・*PDGFB* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行った．

また，ファール型石灰化を有し，直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった 56

例について、リン酸トランスポーター遺伝子、Aicardi-Goutières 症候群の原因遺伝子など、15 種類の遺伝子を候補として絞り込み、次世代シーケンサーを用いて解析を行った。

### C. 研究結果

直接塩基配列決定法による解析では、*SLC20A2* 遺伝子変異が陰性であったファール病患者 5 例のうち 1 例で、*PDGFB* 遺伝子の変異を認めた。臨床像および石灰化のパターンに関して、同変異を有する症例と、これまでに見出した *SLC20A2* 変異陽性例との比較を行ったが、明確な違いは見いだされなかった。

次世代シーケンサーを用いた候補遺伝子の解析に関しては、リン酸トランスポーター遺伝子に関しての検討では、*SLC17A1* 遺伝子に各種データベース (dbSNP, 1000Genomes, exome variant server, Human Genetic Variation Browser) に登録が無く、2 例に共通するヘテロ接合性変異を認めた。

また、Aicardi-Goutières 症候群の原因遺伝子に関しての検討では、*RNASEH2B* 遺伝子のホモ接合性変異を 1 例で認めた。

### D. 考察

直接塩基配列決定法による解析で見出した *PDGFB* 遺伝子変異は、これまでに報告の無い新規変異であるが、ナンセンス変異であることから病原性変異と考えられる。*SLC20A2* 遺伝子変異より頻度としては低いと考えられるが、本邦におけるファール病原因遺伝子の一つとして重要であると考えられる。

次世代シーケンサーを用いた候補遺伝子の解析では、リン酸トランスポーター遺伝子の一つである *SLC17A1* 遺伝子に 2 例に共通する変異を見出したが、本変異が病原性変異であるかどうかについては今後さらなる検討を要すると思われる。

また、Aicardi-Goutières 症候群の原因遺伝子の一つである *RNASEH2B* 遺伝子の変異を 1 例で認めたが、本変異は以前に当院にてエキソーム解析を行った、ファール型石灰化を有する一家系の変異と共通する変異であり、病原性変異と考えられる。他の症例と比較して小児期発症、点状の石灰化など臨床的・画像的な違いがあり、特徴と考えられる。

### E. 結論

直接塩基配列決定法による解析で *PDGFB* 遺伝子変異が 1 例で認められ、*SLC20A2* 遺伝子変異より頻度としては低いものの、本邦におけるファール病原因遺伝子の一つとして重要であると考えられる。

次世代シーケンサーを用いた候補遺伝子の解析で、*SLC17A1* 遺伝子に 2 例に共通する変異を認めたが、病原性変異であるかどうかについては今後さらなる検討を要する。

また、ファール型石灰化を有する成人症例において、Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子変異をこれまでに 2 例認めており、原因遺伝子の候補の一つとして、念頭に置く必要があると考えられる。

### G. 研究発表

1. 論文発表 (岐阜大学と共同で執筆)

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