

## 特発性基底核石灰化症（IBGC）患者の臨床的、遺伝学的解析

研究分担者： 保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

研究協力者： 金子雅幸、二宮勇平、位田雅俊（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

山田 恵、犬塚 貴（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野）

田中真生、辻 省次（東京大学大学院医学系研究科神経内科学）

### 研究要旨

継続して全国からの特発性基底核石灰化症（IBGC）の登録、DNAの収集を行った。収集できた症例のDNAから、現在まで9症例に*SLC20A2*、4症例に血小板由来成長因子（*PDGF*）-*B*の遺伝子に新規の変異を見い出している。

### A. 研究目的

IBGC患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、診療ガイドラインの作成を目的とする。

### B. 研究方法

IBGC患者（112症例）のDNAについて、*SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*の遺伝子変異についてそれぞれ直接塩基配列決定法による解析を行った。

次世代シーケンサー（NGC）による新規遺伝子の検索を行う。

Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia (PKD)患者のDNAを対象に*SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*の遺伝子変異について検索を行う。

Diffuse Neurofibrillary Tangle with Calcification (DNTC)患者の剖検ブロック、また血液から抽出したDNAを対象に、*SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*の遺伝子変異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、岐阜大学、岐阜薬科大学ならび

に東京大学の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、また、個人情報には匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

### C. 研究結果

IBGC患者において、9症例に*SLC20A2*、4症例に*PDGFB*遺伝子に新たな変異を見出した。

NGCによる検索からアイカルディ・ゴートイエ症候群 (AGS)の遺伝子変異が2症例で見つかった。

PKDを対象とした検索は検討中である。

DNTC剖検ブロック2症例の検討では検索に十分なDNAが抽出できなかった。

### D. 考察

本邦において、IBGC患者の遺伝子を検索し、*SLC20A2*、*PDGFB*に変異を見出したことで、遺伝子診断に基づいた分類、遺伝子、ターゲット分子に基づいた病態の解明が進展する。PKC症例については次年度検索を行う。またDNTC症例についてはパラフィンブロックからのDNAの抽出方法を検討する。タウを可視

化した PET 所見も踏まえ、臨床的に DNTC としてより診断が確実な症例を用いて遺伝子検索を行う。これらの成果は分子病態を基盤とした診療ガイドラインの作成に寄与する。

## E. 結論

現在まで、継続した IBGC 患者の DNA の検索から *SLC20A2* で 9 症例、*PDGFB* で 4 症例に新たな遺伝子変異を見出した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, Hozumi I. Evaluation of *SLC20A2* mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology*. 2014;82(8):705-12.
- 保住 功「神経症候群 V」(第 2 版)Fahr 病 日本臨牀社 2014 年 11 月別冊:30; 750-755.
- Evaluation of *PDGFB* and *PDGFRB* mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. in preparation.

### 2. 学会発表

- 第 55 回日本神経学会学術大会(2014/5/24, 博多)本邦における特発性大脳基底核石灰化症の臨床的・遺伝学的検討 山田 恵、田中真生、高木麻里、小林清樹、田口芳治、高嶋修太郎、田中耕太郎、峠 哲男、初田裕幸、村山繁男、林 祐一、金子雅幸、石浦浩之、三井純、熱田直樹、祖父江元、下澤伸行、犬塚 貴、辻 省次、保住 功
- 第 28 回老年期認知症研究会(2014/7/26、東京)「脳内石灰化と認知症」保住 功 平

成 26 年 7 月 26 日、東京

- 第 5 回特発性脳内石灰化症班会議(平成 27 年 2 月 7 日、岐阜市)にて報告した。

## 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