

## 特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と 診療ガイドラインの確立に関する研究

研究代表者： 保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学・教授）

研究分担者： 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・教授）

塩入俊樹（岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野・教授）

竹内登美子（富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学・教授）

### 研究要旨

我々は継続して、特発性基底核石灰化症（IBGC）患者の登録、DNAの収集を行っている。これまで200症例を超える患者の登録があった。これらのIBGC患者の中から、10症例に *SLC20A2*、5症例に血小板由来成長因子（*PDGF*）*B* 遺伝子変異をそれぞれ新規に見出した。IBGC患者の語りから頭痛を訴える症例が少なからずあることがわかり、これまで登録された症例の頭痛に関する調査を行った。また、脳内の石灰化とびまん性神経原線維変化をきたす疾患（DNTC）をターゲットに、老年精神医学会専門医を対象として全国疫学調査を行った。今後は分子、遺伝子に基づいた分類、病態の解析を行っていく。また、*SLC20A2* に変異を認めた6症例の語りに基づく質的内容分析を行った。上記を基盤とした今後の診療ガイドラインの作成は、医療水準のさらなる向上に役立つ。

### 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、その臨床症状を明らかにする。それを基盤として、病態の解明、治療薬の開発を目指す。患者やその家族の語りに基づく質的分析を行い、IT機器を活用した心のケアと合わせて、診療の質を高める。総合的な診療ガイドラインの作成を目指す。

### B. 研究方法

- IBGC患者において *SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*、*XPR-1* の遺伝子変異について解析を行う。次世代シーケンサー（NGS）による新規遺伝子変異の検索を行う。
- 頭痛に関する調査をこれまで登録されたIBGC患者に対し、主に各医療機関を介して行い、得られた結果を解析する。

- 日本老年精神医学会専門医へIBGCに関するアンケートを送付し、症例を収集し、解析を行う。
- SLC20A2* 遺伝子変異を有する患者およびDNTC患者と家族を対象として、インタビューを行い、記録された語りの質的内容分析を行う。

### (倫理面への配慮)

遺伝子解析に関する研究は、岐阜薬科大学、岐阜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。

疫学調査および研究計画は岐阜薬科大学および岐阜大学の倫理審査委員会の承認を受け、実施した。

語りに基づく質的研究は、富山大学と岐阜大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

IBGC 患者について検索を行い、現在まで *SLC20A2* 遺伝子について 96 症例中 10 症例、*PDGFB* 遺伝子について 144 症例から 5 症例に新たな遺伝子変異が認められた(平成 28 年 1 月末現在)。頭痛に関する調査を IBGC 患者 (175 症例) に対し主に各医療機関を介して行った。返信が得られた 83 例のうち、34% の症例 (28 例) で頭痛が認められた。女性が約 2 倍多く、頭痛の性状は全体としては、前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。日本老年精神医学会専門医へ IBGC 症例に関するアンケートを送付し (884 通)、平成 28 年 1 月末現在まで 42 症例が登録された。症例は女性が 3 倍多く、年齢は主に 60 歳から 90 歳であった。*SLC20A2* 変異を有する患者 (IBGC3 と分類) 6 名を対象として、語りに基づいた質的内容分析を行い、6 つのカテゴリーと 17 のサブカテゴリーが抽出された。さらに、DNTC (Diffuse neurofibrillary tangles with calcification = 小阪・柴山病) の患者 3 名とその配偶者 3 名に、半構成的インタビューを実施し、特に 1) 専門医受診までに複数の病院を巡るという困難な体験、2) 治療がなく進行する不安が明確となった。

## D. 考察

IBGC 患者の遺伝子 *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。頭痛のアンケート調査では 34% の症例に頭痛が認められた。女性が約 2 倍多く、頭痛の性状は、前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。DNTC 症例の検索は進行中であり、登録症例が増えつつある。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臨床症状、病態の解明、原因・関連遺伝子の

検索を行っていく。IBGC3 患者には家族性疾患ゆえの苦悩や思考過程があることが明らかとなった。ゆえに、十分な遺伝カウンセリング体制と心理的支援が必要であることが改めて認識された。

## E. 結論

IBGC 患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、その臨床症状を明らかにしていく。それらを基盤に、病態の解明、治療薬の開発を目指す。患者やその家族の語りに基づく質的分析を行い、IT 機器を活用した心のケアと合わせて、診療の質を高めていく。今後も引き続き、包括的な診療ガイドラインの完成を目指していく。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(関連論文)

- The type III transporters (PiT-1 and PiT-2) are the major sodium-dependent phosphate transporters in the mice and human brains. Inden M, Iriyama M, Zennami M, Sekine S, Hara A, Yamada M, Hozumi I. Brain Research, in press.

### 2. 学会発表

- 特発性基底核石灰化症患者における血小板由来成長因子遺伝子の変異検索 二宮勇平、金子雅幸、位田雅俊、栗田尚佳、犬塚 貴、保住 功 日本薬学会東海支部 合同学術大会 2015 平成 27 年 11 月 1 日、名古屋市
- 家族性難病と告げられ症状の進行を予測しながら生きる人の体験・竹内登美子 第 28 回 日本看護福祉学会学術大会 平成 27 年 7 月 14 日、福岡市
- 家族性難病と告げられ症状の進行を予測しながら生きる人の体験・竹内登美子 第 28 回 日本看護福祉学会学術大会 平成 27 年 7 月 14 日、福岡市

- ・ 本邦における特発性基底核石灰化症（IBGC）の臨床的・遺伝学的検討（第2報）山田恵、田中真生、金子雅幸、二宮勇平、栗田尚佳、位田雅俊、林祐一、石浦浩之、三井純、岩田淳、犬塚貴、辻省次、保住功 第57回日本神経学会学術大会で発表予定 平成28年5月 神戸

(関連発表)

- ・ 特発性基底核石灰化症（IBGC）の疾患特異的 iPS 細胞を用いた細胞モデル作成 関根信一郎、保住 功、井上治久他 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」シンポジウム 2015年12月14日 東京
- ・ 家族性特発性基底核石灰化症の患者由来 iPS 細胞の作製と機能解析 亀井孝紀、位田雅俊、関根信一郎、栗田尚佳、柴田 敏之、保住 功 日本薬学会第136年会で発表予定 2016年3月26～29日 横浜

**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