

特発性基底核石灰化症（IBGC）の遺伝子検索（*PDGFB*, *PDGFRB*）

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： 二宮勇平、金子雅幸*、栗田尚佳、位田雅俊（岐阜薬科大学大学院薬物治

（* 現 広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子細胞情報学）

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、現在まで血小板由来成長因子（*PDGF*）*B* 遺伝子 5 症例、血小板由来成長因子受容体（*PDGFR*）*B* 遺伝子 1 症例に新規の変異を見出した。

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（144 症例）の DNA について、*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。

Diffuse Neurofibrillary Tangle with Calcification（DNTC）患者の DNA を対象に、*PDGFRB*、*PDGFB* の遺伝子変異について検索を行う。

変異が見られた患者について、血清中 PDGF-BB 値を Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay（ELISA）で測定する。

（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た。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、5 症例に *PDGFB* 遺伝子に新たな変異を見出した（未公開）。このうち、3 例について ELISA での血清中 PDGF-BB 測定値の低下が確認された。

また DNTC 患者において、*PDGFRB* 遺伝子の新たな変異を見出した。しかしながら、この患者家族内で変異非保有にもかかわらず、基底核の両側石灰化をきたした者が確認された。

D. 考察

本邦において、IBGC 患者の遺伝子検索により *PDGFB* に変異を見出し、一部で PDGF-BB の発現量低下が確認された。変異による

PDGF-BBの量的あるいは質的变化がIBGCの発症に関連していると考えられる。

一方、*PDGFRB*の変異については、患者家族内で変異非保有にもかかわらず石灰化が生じている者が見つかり、今後IBGCおよびDNTCの発症と変異との関連について慎重な検討を要する。

これらの結果を基盤に、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解明を推進する。

遺伝子診断に基づいた分子病態解明、分類はレベルの高い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*PDGFB*で総計5症例に新たな遺伝子変異を見出した。

またDNTC患者において*PDGFRB*で1例の新規遺伝子変異を見出したが、この変異とDNTCの発症との関連については疑問が残り、今後さらなる検討を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

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

第6回特発性脳内石灰化症班会議 平成28年2月6日、岐阜市にて報告

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

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