

201510001B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

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

平成 26～27 年度 総合研究報告書

平成 28 (2016) 年 3 月

研究代表者 保住 功

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

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

平成 26～27 年度 総合研究報告書



平成 28 (2016) 年 3 月

研究代表者 保住 功

Isao Hozumi, MD, PhD, FACP

岐阜薬科大学薬物治療学

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班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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
研究協力者	一瀬 宏	東京工業大学大学院生命理工学研究科	教授
	井上治久	京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門	教授
	位田雅俊	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	講師
	小澤和弘	岐阜県立看護大学看護研究センター	准教授
	金子雅幸	広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子細胞情報学	准教授
	栗田尚佳	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	助教
	黒滝直弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学	講師
	小阪憲司	横浜市立大学医学部精神医学教室	名誉教授
	小林清樹	札幌医科大学神経精神医学講座	講師
	柴山漠人	あさひが丘ホスピタル	名誉院長
	田中真生	東京大学医学部附属病院神経内科学	医員
	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	教授
	林 祐一	岐阜大学医学部附属病院神経内科・老年内科	講師
	平田幸一	獨協医科大学神経内科	教授
	本田英輔	本田労働衛生コンサルタント事務所	所長
	村岡宏子	東邦大学看護学部成人看護学	教授
	村上永尚	徳島大学大学院ヘルスケア・ケア研究部臨床神経科学	院生
山田 恵	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	臨床講師	
吉田眞理	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理学	教授	
事務局	二木由紀子	岐阜薬科大学 薬物治療学 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 TEL 058-230-8121 FAX 058-230-8121 e-mail nikiy@gifu-pu.ac.jp	
経理事務担当者	林 周平	岐阜薬科大学 庶務会計課政策係 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 TEL 058-230-8100 内線3588 FAX 058-230-8200 e-mail syomuk@gifu-pu.ac.jp	

(注) Excelソフトにて作成のこと。

事務局部分の所属等欄については、住所、電話、FAXについても記載すること。

経理事務担当者については、電話、FAX、E-MAILについても記載すること。

事務局と経理事務担当者の所属等欄が同一の場合は、同上と記載すること。

字体はMS明朝で統一すること。

研究班名は「研究課題名+班」とすること。

表題の文字の大きさは14ポイント、表題以外は11ポイントで統一すること。

難病情報センターホームページ上では「事務局」及「経理事務担当者」は、

非公開といたします。

目次

I. 総合研究報告

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 薬物治療学 1

II. 資料

1. 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

(平成 26 年度)

班員名簿・総括報告書・班会議ポスター 7

2. 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

(平成 27 年度)

班員名簿・総括報告書・班会議ポスター 17

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 27

IV. 研究成果の刊行物・別冊 31

I. 総合研究報告

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

岐阜薬科大学薬物治療学 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 症例を超す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 患者の語りから少なからず頭痛を訴える症例があることがわかり、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、今後の診療ガイドラインの作成は、さらなる医療水準の向上に役立つ。「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にしながら、作成を継続する。

研究分担者（平成 26-27 年）

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

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

1) 遺伝子検査

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（NGC）による新規遺伝子の検索を行う。

2) 頭痛に関する調査研究

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。

3) DNTC に関する調査研究

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。

4) 語り分析に基づく質的研究

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

1) 遺伝子検査

遺伝子検索を行い、現在まで IBGC 患者の DNA の検索から検索済み 96 症例から *SLC20A2* 遺伝子 10 症例、検索済み 144 症例から *PDGFB* 遺伝子 5 症例に新たな遺伝子変異を見出した(平成 28 年 1 月末現在)。

2) 頭痛に関する調査研究

頭痛に関する疫学調査を 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。

3) DNTC に関する調査研究

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。その中に含まれる DNTC に関する臨床的な検討を行っている。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。

4) 語り分析に基づく質的研究

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 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) 治療法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、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にしながら、包括的な診療ガイドラインの完成を目指していく。

F. 健康危険情報

特になし

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.
- 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

- 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

- JST-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」・JST-CREST「iPS 細胞領域」合同シンポジウム 「特発性基底核石灰化症 (IBGC) (‘ファール病’) の疾患特異的 iPS 細胞の作製と創薬)」位田雅俊、関根信一郎、栗田尚佳、保住 功(岐阜薬科大学大学院 薬物治療学) 村上永尚、井上治久(京都大学 iPS 細胞研究所) 2015 年 2 月 23 日、東京
- 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 2015 年 7 月 4 日、福岡
- 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)
- 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
- 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

II. 資料

Ⅱ-1. 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

(平成 26 年度)

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班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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 協 力 者	一瀬 宏	東京工業大学大学院生命理工学研究科	教授
	井上治久	京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門	教授
	位田雅俊	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	講師
	小澤和弘	岐阜県立看護大学看護研究センター	准教授
	金子雅幸	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	講師
	栗田尚佳	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	助教
	黒滝直弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学	講師
	小阪憲司	メディカルケアコートクリニック	院長
	柴山漠人	あさひが丘ホスピタル	名誉院長
	田中真生	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	院生
	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	教授
	林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	講師
	平田幸一	獨協医科大学神経内科	教授
	山田 恵	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	非常勤講師
	本田英輔	本田労働衛生コンサルタント事務所	所長
	村上永尚	徳島大学大学院N/Aイノベーション研究部臨床神経科学	院生
	村岡宏子	東邦大学看護学部成人看護学	教授
吉田眞理	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理学	教授	
事 務 局	二木由紀子	岐阜薬科大学 薬物治療学 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 T E L 058-230-8121 F A X 058-230-8121 e-mail nikiy@gifu-pu. ac. jp	
経 理 事 務 担 当 者	大野貴靖	岐阜薬科大学 庶務会計課政策係 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 T E L 058-230-8100 内線3590 F A X 058-230-8200 e-mail syomuk@gifu-pu. ac. jp	

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、9症例に *SLC20A2*、4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患者の語りから少なからず頭痛を訴える症例があることがわかり、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（DNIC）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、さらなる医療水準の向上に役立つ。

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* 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(112 症例)について検索を行い、現在まで IBGC 患者の DNA の検索から *SLC20A2* 遺伝子 9 症例、*PDGFB* 遺伝子 4 症例に新たな遺伝子変異を見い出した。頭痛に関する調査を IBGC 患者(178 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 66 例のうち、30%の症例(20 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)、現在まで 37 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、7つのカテゴリーと 18 のサブカテゴリーが抽出された。

D. 考察

IBGC 患者の遺伝子 *SLC20A2*、*PDGFB* に変異を見い出したことで、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は継続中であり、今後、さらに症例数が集まれば、IBGC における頭痛の性状をより詳細に把握することができる。DNIC 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 DNIC 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。今後も包括的な診療ガイドラインの作成を目指していく。

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.

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
- JST-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」・

JST-CREST「iPS細胞領域」合同シンポジウム「特発性基底核石灰化症（IBGC）（‘フアール病’）の疾患特異的 iPS 細胞の作製と創薬）」位田雅俊、関根信一郎、栗田尚佳、保住 功（岐阜薬科大学大学院 薬物治療学） 村上永尚、井上治久（京都大学 iPS 細胞研究所）

2015年2月23日、東京

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

特発性基底核石灰化症(IBGC) (旧 ファール病) 研究班班会議 (代表研究者 保住 功)

日時：平成27年2月7日(土) 13:00~15:30

場所：岐阜薬科大学大学院講義室 (2F, 医学部との連絡橋渡って左)

進捗状況報告

- 1 頭痛と日本老年精神学会専門医への全国疫学調査
岐阜薬科大学 薬物治療学 栗田尚佳
- 2 IBGC (特に *SLC20A2* 変異) 患者の語りに基づく質的研究
富山大学 老年看護学 竹内登美子
- 3 診断基準・診療ガイドライン作成について
岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功

今後の展望と研究戦略

- 4 IBGC患者の遺伝子解析の現状
岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功
東京大学 神経内科 田中真生・辻 省次
- 5 IBGC患者のiPS細胞の作製と進展
岐阜薬科大学 薬物治療学 位田雅俊
京都大学 iPS細胞研究所 村上永尚・井上治久
- 6 総括&総合討論



研究班班会議の参加をご希望の方は下記へeメールかFaxでご連絡ください。

e-mail: hozumi@gifu-pu.ac.jp or fax: 058-230-8121

事務局：〒501-1196岐阜市大学西1-25-4 岐阜薬科大学 薬物治療学研究室内

特発性脳内石灰化症研究班事務局 e-mail: hozumi@gifu-pu.ac.jp Tel&Fax: 058-230-8121

Ⅱ-2. 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

(平成 27 年度)

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班

区分	氏名	所属等	職名
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
研究協力者	井上治久	京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門	教授
	位田雅俊	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	講師
	小澤和弘	岐阜県立看護大学看護研究センター	准教授
	黒滝直弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学	講師
	小阪憲司	横浜市立大学医学部精神医学教室	名誉教授
	小林清樹	札幌医科大学神経精神医学講座	講師
	柴山漠人	あさひが丘ホスピタル	名誉院長
	田中真生	東京大学医学部附属病院神経内科	医員
	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	教授
	林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	講師
	本田英輔	本田労働衛生コンサルタント事務所	所長
	村岡宏子	東邦大学看護学部成人看護学	教授
	山田 恵	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	臨床講師
吉田真理	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理学	教授	
事務局	二木由紀子	岐阜薬科大学 薬物治療学 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 TEL 058-230-8121 FAX 058-230-8121 e-mail nikiy@gifu-pu.ac.jp	
経理事務担当者	林 周平	岐阜薬科大学 庶務会計課政策係 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 TEL 058-230-8100 内線3588 FAX 058-230-8200 e-mail syomuk@gifu-pu.ac.jp	

(注) Excelソフトにて作成のこと。
 事務局部分の所属等欄については、住所、電話、FAXについても記載すること。
 経理事務担当者については、電話、FAX、E-MAILについても記載すること。
 事務局と経理事務担当者の所属等欄が同一の場合は、同上と記載すること。
 字体はMS明朝で統一すること。
 研究班名は「研究課題名+班」とすること。
 表題の文字の大きさは14ポイント、表題以外は11ポイントで統一すること。
 難病情報センターホームページ上では「事務局」及「経理事務担当者」は、非公開といたします。

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症例を超す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（DNIC）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*に変異を認められた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（NGC）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DNIC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) 治療法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 合同学会大会 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