

## 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（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、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（NGC）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。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