

特発性基底核石灰化症（IBGC）に関する研究

- 診療ガイドラインの作成に向けて -

保住 功¹⁾

栗田尚佳¹⁾、位田雅俊¹⁾、山田 恵²⁾、林 祐一²⁾、犬塚 貴²⁾、竹内 登美子³⁾

¹⁾ 岐阜薬科大学大学院薬物治療学、²⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

³⁾ 富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学講座

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の遺伝子検索を行った。また収集できた検体（血液・髄液・毛髪）からバイオマーカーの検索を行い、髄液中の無機リン（Pi）が有用なバイオマーカーとなる可能性を見出した。一方、家族性IBGC（FIBGC）患者の4割を占めている *SLC20A2* 遺伝子変異患者（IBGC3）の語りに基づく質的研究を行った。質的分析による患者のニーズは、結婚や出産に関する遺伝カウンセリング、症状の進行に対する不安への早期専門医の介入と治療法の確立、家族性疾患ゆえの苦悩に共感できる患者会等の支援体制の3つであることが明らかとなった。

A. 研究目的

特発性基底核石灰化症（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指す。患者の検体（血液・髄液・毛髪）からバイオマーカーの検索を行う。患者の語りに基づく質的研究を行い、患者ニーズに応えるより良い診療ガイドラインの作成を目指す。

B. 研究方法

収集できた患者のDNAについて、既報の *SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*、*XPR-1* 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う。頻度の高い *SLC20A2*、*PDGFB* について、また家族例やいとこ婚を重点的に検索する。

収集できた患者の検体（血液・髄液・毛髪）からバイオマーカーの検索を行う。今回、*SLC20A2* ノックアウト（KO）マウスの髄液中の無機リン（Pi）が高値であることが報告されたことから、重点的に髄液中のNa, K, Cl, Ca, Pについて検索を行った。

患者の語りに基づく質的研究を行う。特に今回は家族性IBGC（FIBGC）患者の4割を占めている *SLC20A2* に変異を認める患者（IBGC3）6名について半構成的インタビューを行った。同意を得て録音した内容は逐語録（テキストデータ）とし、質的データ解析ソフトMAXQDA10を用いて質的帰納的分析（コード化、サブカテゴリー化、カテゴリー化）を行った。

尚、Diffuse Neurofibrillary Tangle with

Calcification (DNTC) は IBGC と生前鑑別が極めて困難であるが、新たなプローブの有効性に対する予備的検討も行った。

(倫理面への配慮)

DNA の採取、遺伝子検索においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜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。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 は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

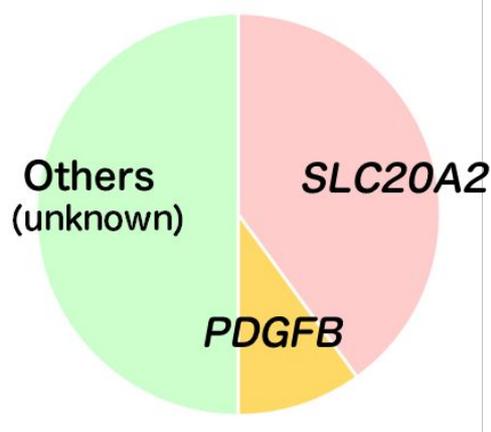
患者検体(髄液)の検索においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得している。また、個人情報 は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

患者と家族の語りに基づく質的研究においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学、岐阜大学ならびに富山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。録音等に関しても、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、データは匿名化、データ管理を厳格に行い、研究を遂行した。

C. 研究結果

平成 28 年 12 月 16 日現在登録患者の症例数は 296 症例 家族例 20 家系であった。うち所見や検査から除外された症例は 15 症例であった。その内訳は副甲状腺疾患関連 4 例、ミトコンドリア脳筋症 4 例、エカルディ・グティエール症候群 3 例、SENDA 1 例、コケイン症候群 1 例、膠原病 1 例、脳炎後 1 例であった。登録された IBGC 患者は 281 症例であった。家族性 (FIBGC) の中で、*SLC20A2* に変異を認めた家系が 8 家系 (40%)、*PDGFB* に

FIBGCの原因遺伝子頻度



変異を認めた家系が 2 家系 (10%)であった。

SLC20A2 に変異を認めた患者 (IBGC3) の髄液中の Pi の値は、他の IBGC 患者や疾患コントロール (iNPH, MSA-C, ALS) の髄液中の Pi の値と比較検討して、統計学的に有意に高かった ($P < 0.001$)。 (未発表)

SLC20A に変異を認めた患者 (IBGC3) の語りに基づく質的研究における解析から得られた患者のニーズは、結婚や出産についての戸惑いを解決するための遺伝カウンセリング、情報の少なさからくる誤った思いこみや、症状進行に伴って生じる不安・疑問に対する早期専門医の介入と治療法の確立、家族性疾患ゆえの苦悩に共感できる患者会等の支援体制の 3 つであった。

なお、DNTC におけるタウ PET 検査の実施にむけた *in vitro* での予備的な検討では、DNTC2 症例の剖検脳で、皮質のタウ病変が PBB3 を用いたオートラジオグラフィにて明瞭に検出された。PBB3 は *in vivo* PET でも DNTC のタウ蓄積病変を画像化できる可能性が非常に高いと考えられた。

D. 考察

IBGC 患者の登録は現在も平均月 1~ 数件、続いており、ほとんど無症状の患者を含めれば、わが国における患者の総数は、現在の登録患者数 281 症例の数倍は存在するものと推

測される。FIBGC で原因遺伝子が見つかった家系は約半数で、諸外国の報告とほぼ一致している。しかし、わが国ではまだ確定的な *PDGFRB* 変異(我々の検索で1家系疑われたが、家系内調査で原因遺伝子である確証が得られなかった) *XPR-1* に変異を認める症例は報告されていない。今後、IBGC の病態解明のためにも、新たな新規遺伝子の発見が望まれる。また臨床症状の多様性から見ても、遺伝子診断に基づいた分類、診療ガイドラインの作成が臨まれる。

IBGC 患者のバイオマーカーの検索はこれまで、我々の髄液中の重金属、毛髪中の重金属、患者髄液の二次元電気泳動による網羅的な解析によっても、実用的、有用なものは得られなかった。今回、*slc20a2* KO マウスの髄液中の検索から見つかった Pi 高値である所見は、ヒトでも有用なバイオマーカーとなる可能性が高い。今後症例数を増やすなどして、確証していきたい。これは疾患のバイオマーカー、病態解明に役立つだけでなく、今後、治療薬の効果を見る上でも有用なものとなる。

IBGC3 患者で明らかにされた患者のニーズは、診療ガイドラインを作成していく上で、指針となる。また他の *PDGFRB* 変異患者(*IBGC5*) や弧発性の患者においても、患者と家族の語りに基づき質的研究を行い、比較検討し、それぞれの患者群における特徴を明らかにしたい。個別的な診療ガイドラインをまとめることは真に患者の気持ちに寄り添った有用なものとなる。

PBB3 によるタウ PET は今後、IBGC と DNTC の鑑別、病態解明に多いに役立つ。

E. 結論

IBGC 患者の髄液中の Pi が良いバイオマーカーとなる可能性を見出した。IBGC3 患者の語りに基づき質的研究で、患者視点を取り入

れた診療ガイドライン作成の方向性が見出された。

G. 研究発表

1 論文発表

1. Takeuchi T, Muraoka K, Yamada M, Nishio Y, Hozumi I. Living with idiopathic basal ganglia calcification 3: a qualitative study describing the lives and illness of people diagnosed with a rare neurological disease SpringerPlus 2016; 5:1713.
2. Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Koga S, Dickson D, Trojanowski J, Lee VM-Y, Yoshida M, Hozumi I, Yoshiyama Y, Swieten JC, Nordberg A, Suhara T, Zhang M-R, Higuchi M. Distinct binding of two PET ligands, PBB3 and AV-1451, to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. Brain. 2017; in press.
3. 保住 功 脳内石灰化と認知症 老年期認知症研究会誌 2017; 20:32-35 .

2 学会発表

1. S. Sekine, I. Hozumi, H. Inoue et al, Modeling idiopathic basal ganglia calcification using patient iPSCs. 第57回日本神経学会学術大会 2016/5/18~21 神戸
2. M. Yamada, I. Hozumi et al. 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) 第57回日本神経学会学術大会 2016/5/18~21 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

尚、平成 28 年度から特発性基底核石灰化症の研究班は神経変性班に合体した。