

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⁾、下畑享良²⁾、犬塚 貴³⁾
竹内 登美子⁴⁾、村岡宏子⁵⁾、小澤和弘⁶⁾

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⁾ 岐阜市民病院認知症疾患医療センター、⁴⁾ 富山県立大学看護学部開設準備室

⁵⁾ 順天堂大学医療看護学部、⁶⁾ 岐阜県立看護大学看護研究センター

研究要旨

全国からの特発性基底核石灰化症（IBGC）の患者の登録、検体試料の収集を行った。症例の遺伝子検索を行った。また IBGC 患者のビタミン D3（25(OH)D、1,25(OH)₂D）の値について、RIA 法で測定した。25(OH)D 値は欠乏し、1,25(OH)₂D 値は正常域にあった。しかし、25(OH)D 値は日本人一般に低下しているとの学会報告もあり、さらなる検索が必要であった。一方、家族性 IBGC（FIBGC）患者の 1 割を占めている *PDGFRB* 遺伝子変異患者（IBGC5）の語りに基づく質的研究を行い、症状の出現状況や心理面等を分析した。「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、検討した。新たな患者のレジストリ作成で、患者登録を開始した。

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*, *PDGFRB*, *XPR-1*, *MYORG* 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。家族例やいとこ婚の症例を重点的に、遺伝子検索を行う。

収集できた患者の検体（血液）からバイオマーカーの検索を行う。IBGC 患者 30 症例の血液中のビタミン D3（25(OH)D、1,25(OH)₂D）の値について、RIA 法（SRL に依頼）で測定し、検討する。

家族性 IBGC（FIBGC）患者の 1 割を占めている *PDGFRB* 遺伝子変異患者（IBGC5）にインタビューを行ない、そのデータに関する質的内容分析を行う。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、「診療ガイドライン」作成のために必要なエビデンスの創出を行っていく。

Diffuse Neurofibrillary Tangle with Calcification（DNFC）は IBGC と生前鑑別が極めて困難であるが、PBB3 プローブで予備的検討を行い、臨床的検索を進めていく。

新規原因遺伝子検索、さらなるバイオマーカーの検索を進めるなどにあたり、患者のレジストリ作成のための患者登録を行っていく。

（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、個人情報には匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

患者検体（血液）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。

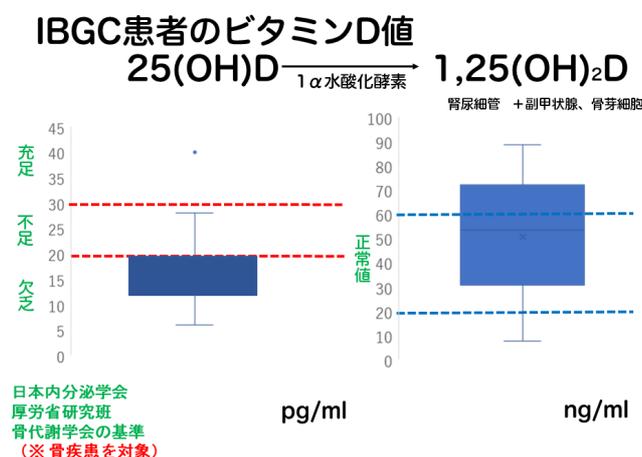
患者と家族の語りに基づく質的研究においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学、岐阜大学ならびに富

山県立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

IBGC 患者 3 例で SLC20A2 遺伝子に新たな変異を見い出した(未発表データ)。

IBGC 患者 30 症例の 25(OH)D の値は 16.2 ± 6.71 pg/ml、1,25(OH)₂D の値は 49.5 ± 23.9 ng/ml であった(下図参照)。25(OH)D の値は日本内分泌学会、厚生省研究班骨代謝学会の基準(骨疾患を対象)では、 <30 ng/mL は非充足域で当たる。



PDGFB 遺伝子変異患者 (IBGC5) の患者 2 症例のインタビューを継続して行った。さらなる症例のインタビューと解析を行い、SLC20A2 変異患者 (IBGC1) 弧発例、さらには DNTC 患者との比較検討も行う。

なお、DNTC 患者の臨床における PBB3 を用いたタウ PET 検査については、1 症例で検索が行われた(未発表)。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、検討中である。新たな患者のレジストリ作成のため、登録用紙を改訂した。日本神経学会には提出中であり、今後、AMED の研究班と整合性を考えていく。

D. 考察

IBGC 患者の登録は現在も増加しており、現在の登録患者数は 350 症例である。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、現在の登録患者の数倍は存在するものと推測される。家族性の 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, XPR-1, MYORG 遺伝子に変異を認める症例は見出されていない IBGC の病態解明のため

めに、新たな新規遺伝子の発見が必要である。また臨床症状の多様性から見て、分子、遺伝子に基づいた分類、診療ガイドラインの作成が臨まれる。われわれが報告した IBGC 患者髄液中の Pi 高値の所見は、創薬開発を含め、有用なバイオマーカーとなる。25(OH)D の値は基準では、 <30 ng/mL は非充足の値であった。25(OH)D の値は細胞内 D 作用を反映していると言われているが、この低下は IBGC 患者に特異的なものではなく、日本人一般に低下しているとの学会報告もある。今後、症例数を増やす、コントロール群の検討を行うことが必要と考えられた。尚、症例の中には、25(OH)D は 40 pg/ml と極めて高値である一方、1,25(OH)₂D の値が 18 ng/ml と低値であった症例もあり、変換酵素である 1 水酸化酵素についての欠乏も疑われ、この症例のさらなる検討を行う予定である。

患者の語りに基づく質的研究で明らかにされる患者のニーズは、診療ガイドラインを作成していく上で、重要な指針となる。PDGFB 変異患者 (IBGC5) や弧発性の患者、DNTC 患者においても、患者と家族の語りに基づく質的研究を行い、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と考えられ、臨床的に活用したい。また剖検による DNTC 患者の臨床像をまとめることは診療ガイドラインの作成上、きわめて有意義と考えられる。

E. 結論

IBGC 患者のビタミン D3 値が脳内石灰化に関与しているかについて検討を行ったが、さらなる検討が必要であった。IBGC の新規原因遺伝子の検索、患者の語りに基づく質的研究、タウ PET による DNTC の検索、DNTC 剖検症例の検討など「診療マニュアル」を基盤として「診療ガイドライン」作成のためのエビデンス創出が進行中である。

G. 研究発表

1 論文発表

特異性基底核石灰化症の病態解明の進歩
保住 功 BRAIN and NERVE 71(1):59-66.
2019.

2 学会発表

1. 保住 功 新たに確立された神経疾患：その病理および臨床 特異性基底核石灰化症

第 59 回日本神経学会学術大会 シンポジウム
平成 30 年 5 月 26 日 さっぽろ芸術文化の館

2. 保住 功 栗田尚佳 位田雅俊。山田 恵 林祐一、犬塚 貴 SLC20A2 に変異を認める特発性基底核石灰化症 (IBGC1) 患者の病態解析 第 59 回日本神経学会学術大会 平成 30 年 5 月 26 日 さっぽろ芸術文化の館
3. Isao Hozumi, Hisaka Kurita, Masatoshi Inden, Megumi Yamada, Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Takashi Inuzuka Evaluation and functional study of idiopathic basal ganglia calcification in Japan AOCN 2018 Nov, 8-11, COEX, Seoul, Korea.
4. 保住 功 栗田尚佳 位田雅俊 山田 恵 林祐一 下畑享良 犬塚 貴 特発性基底核石灰化症 (IBGC) の病態解明についた治療薬開発の試み 第 36 回日本神経治療学会学術集会 平成 30 年 11 月 23 日(土) TFT ビル西館 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