

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<sup>1)</sup>

栗田尚佳<sup>1)</sup>、位田雅俊<sup>1)</sup>、山田 恵<sup>2)</sup>、林 祐一<sup>2)</sup>、下畑享良<sup>2)</sup>、犬塚 貴<sup>3)</sup>  
竹内 登美子<sup>4)</sup>、小澤和弘<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜薬科大学大学院薬物治療学、<sup>2)</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

<sup>3)</sup> 岐阜市民病院認知症疾患医療センター、<sup>4)</sup> 富山県立大学看護学部

<sup>5)</sup> 岐阜県立看護大学看護研究センター

研究要旨

特発性基底核石灰化症患者の *SLC20A2*、*PDGFB* 遺伝子について検索し、機能解析を行った。その解析を進めている過程で、*SLC20A2* 遺伝子の一つの変異でリン酸の輸送活性が約30%まで低下しているにもかかわらず、IBGCの脳内石灰化や症状を全く呈していないことを、偶発的に見出した。この事実は、IBGC患者のリン酸トランスポーター（PiT-2）を部分的にでも改善させることで、IBGCの発症予防や進展抑制ができる可能性を示唆し、重要な所見であると考えられた。*PDGFB* 変異患者の語りに基づく質的研究を進めた。

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。IBGC の病態解明と治療薬開発を目標とする。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に心がける。

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*、*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。

同定された *SLC20A2*、*PDGFRB* の変異についてはその機能解析を行う。機能解析として、正常コントロール(野生型、WT)の PiT-2、変異型の PiT-2 をそれぞれ安定的に発現する Chinese Hamster Ovary (CHO) 細胞を樹立し、樹立した安定的な発現株を用いて PiT-2 のリン酸の輸送活性を、<sup>32</sup>P を用いて測定した。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、「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。

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (別名 小阪・柴山病 Diffuse Neurofibrillary Tangle with Calcification (DNFC)) は IBGC と生前鑑別が極めて困難であるが、PBB3 プローブを用いたタウ PET 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 は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

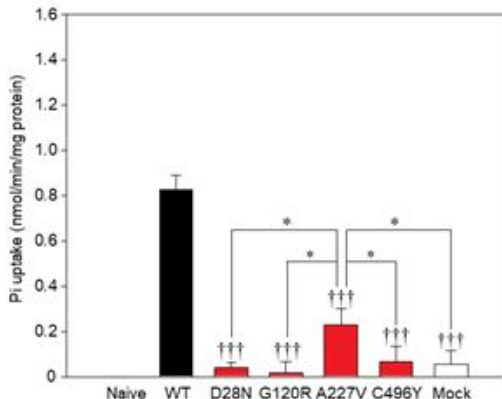
患者検体(血液)の検索においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得している。また、個人情報 は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

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 患者と患者家族の血液から遺伝子を抽出し、新たに 4 つの *SLC20A2* 遺伝子の変異を同定した

。これらの変異が与える影響を変異解析ソフト Polyphen-2 にて解析したところ、4 つ全ての変異においてタンパク質の機能に障害を及ぼす可能性が示唆された。次に、変異遺伝子の機能解析として、野生型の PiT-2、変異型の PiT-2 をそれぞれ安定的に発現する CHO 細胞株を樹立した。これらを用いて PiT-2 のリン酸の輸送活性を測定したところ、IBGC 発症者の遺伝子変異型 PiT-2 が発現した細胞では、リン酸の輸送活性が著しく低下していた一方で、IBGC 家系内の脳内石灰化や症状が認められない方（非発症例）で見出した変異株においては、野生型 PiT-2 の約 30% のリン酸の輸送活性が保持されていた（下図）。



*PDGFB* 遺伝子変異患者の患者数を増やしてインタビューを行った。その解析を行い、今後 *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。

PBB3 を用いたタウ PET 検査については、新たに *PDGFB* 変異のある 1 症例で検索が行われ、解析中である。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成中である。難病プラットフォームに参画し、そのフォーマットの作成等に協力した。

## D. 考察

IBGC 患者の登録は現在も増加している。登録に至らないような軽微な症例を含めれば、わが国における患者の総数は、現在の登録患者の数は存在するものと推測される。

「脳内石灰化」という切り口で見ると、小児例では、ミトコンドリア脳筋症も含めて、なん

らかの先天代謝異常に属する疾患も含まれてくる。

初老期以降の症例において、現在、タウ PET 検査も含めて、DNTC と確定できる症例は見出しえていない。

海外では、家族性のものに絞って、Primary familial brain calcification (PFBC) という名称が IBGC より、普及している。すなわち F(amilial)IBGC = PFBC である。

これまで、家族性の FIBGC で原因遺伝子が見ついている家系は約半数で、諸外国の報告とほぼ一致している。

また臨床症状の多様性から見ても、分子、遺伝子に基づいた分類、診療ガイドラインの作成が望まれる。

本研究から、PiT-2 が持つリン酸の輸送活性の部分的な低下では、IBGC の病態を示さないことが明らかとなった。すなわち、この事実はリン酸の輸送活性を完全ではなくとも部分的に上昇させることで、IBGC の病態の改善に繋がるのではないかと期待された。

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、病態解明に活用できると考えられ、臨床的に検証したい。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

今回の *SLC20A2* 遺伝子とその機能解析から、輸送活性が変異によって部分的に低下しても、IBGC の病態を引き起こさない可能性が示唆され、この所見は創薬開発の基盤となると考えられた。

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」作成のためのエビデンス創出を行った。

## G. 研究発表

### 1 論文発表

Sekine SI, Kaneko M, Tanaka M, Ninomiya Y, Kurita H, Inden M, Yamada M, Hayashi Y, Inuzuka T, Mitsui J, Ishiura H, Iwata A,

Fujigasaki H, Tamaki H, Tamaki R, Kito S, Taguchi Y, Tanaka K, Atsuta N, Sobue G, Kondo T, Inoue H, Tsuji S, Hozumi I. Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells. Sci Rep. 2019 Apr 5;9(1):5698.

Nishii K, Shimogawa R, Kurita H, Inden M, Kobayashi M, Toyoshima I, Taguchi Y, Ueda A, Tamune H, Hozumi I. Partial reduced Pi transport function of PiT-2 might not be sufficient to induce brain calcification of idiopathic basal ganglia calcification. Sci Rep. 2019 Nov 21;9(1):17288.

山田 恵、保住 功 特発性基底核石灰化症(いわゆる 'Fahr 病') の異常運動  
脳神経内科 92(1):56-62, 2020.

## 2 学会発表

保住 功他 本邦における特発性基底核石灰化症 (IBGC) 患者の遺伝子解析と機能解析の現状  
第 60 回日本神経学会学術大会 R1.5.22 ~ 25  
大阪国際会議場