

特発性基底核石灰化症

保住 功 岐阜薬科大学薬物治療学 教授
 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⁾、小澤和弘⁵⁾、田中真生⁶⁾、辻 省次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脳神経内科学分野
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
⁵岐阜県立看護大学看護研究センター、⁶国際医療福祉大学ゲノム医学研究所

研究要旨 全国から問い合わせのあった脳内石灰化症の患者の主治医との相談、また症例登録を行った。登録は難病プラットフォームへの準備とした。二次性のものが除外でき、主に家族性、いとこ婚を対象に、遺伝子解析を行った。*SLC20A2*、*PDGFB*についてはサンガー法にて、また一部は次世代シーケンサーによる解析等も行った。家族例36家系中遺伝子解析ができた24家系で、40%に*SLC20A2*変異、10%に*PDGFB*変異を認め、全体の2/3の家系で原因遺伝子が見つかった。また、遺伝子変異患者別の語りに基づく質的研究を行った。これらを診療マニュアル作成に活用していく。

A. 研究目的

特発性基底核石灰化症 (IBGC) 患者のレジストリ作成を行う。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に役立てる。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マニュアル等の作成を目指す。

B. 研究方法

症例の追加登録を行う。登録は難病プラットフォームへの登録準備とする。

収集できた患者のDNAについて、既報の*SLC20A2*、*PDGFRB*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、次世代シーケンサー (NGS) による遺伝子検索を行う。

遺伝子変異別の患者の語りに基づく質的研究を行い、その相違を明らかにして、患者ケアのあり方に役立てる。

尚、本研究はAMED「特発性基底核石灰化症の診療、病態解明、創薬のためのエビデンス創出研究」班と連携し、広く小児科、精神科領域を含めた『脳内石灰化症診療の手引き2021』の作成を目指す。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報、疫学調査においては、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。

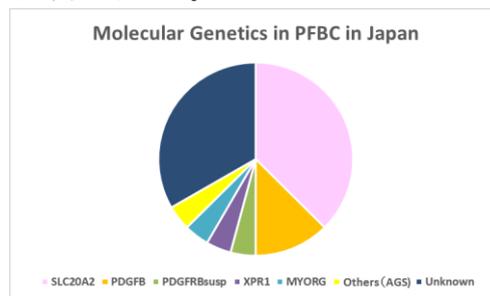
DNAの採取、遺伝子検索においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学、岐阜大学、国際医療福祉大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。

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

これまで、文献例、一次アンケートによる登録例は473症例に達した。難病プラットフォームに登録を対象とした臨床症状、頭部CT画像所見にて診断基準のprobableにあたる症例は家族例39家系、孤発例138症例、患者総数214症例となった。



家族例36家系中遺伝子解析ができた24家系のうち、40%に*SLC20A2*変異、10%に*PDGFB*変異を認め、他、*XPR1*変異、*MYORG*変異など2/3の家系で原因遺伝子が見つかった。

語りに基づく質的研究では*PDGFB*変異患者は*SLC20A2*変異患者同様、運動障害の訴えが多かった。また、*PDGFB*変異患者では頭痛の訴えが多く、不安や不眠を訴え感情のコントロールが苦手という性格の特徴が得られた。

D. 考察

症例の追加登録を行、診断基準のprobableにあたる症例は家族例39家系、孤発例138症例、患者総数214症例となった。しかし、予防薬や治療薬がない現状で、患者の医療機関への定期的な受診が少ない。そのため、追加情報や予後調査で得られる所見が少ない。今後の疫学調査は主に前向き調査を重点に考えたい。

遺伝子検索ではNGSの活用で、本邦における原因遺伝子の新規変異が見つかった。今後、新規遺伝子変異の探索も可能な範囲で進めていきたい。

今回、AMED特発性基底核石灰化症の診療、病態解明、創薬のためのエビデンス創出研究班と連携し、広く、小児科、精神科領域を含めた『脳内石灰化症診療の手引き2021』が完成した。今後、この研究班ではIBGCに特化した「IBGC診療マニュアル」また、患者の語りによる質的研究に基づいた患者ニーズを「診療の手引き」の作成に活用した。また「患者と家族のための療養の手引き」作成にも活用したい。

今回、新型コロナウイルスの影響で開催できなかったが、創薬開発と合わせて、市民公開講座や患者の会の立ち上げも検討したい。

E. 結論

新たな患者登録を進め、難病プラットフォームへの登録準備を進めた。NGSを活用し、新規遺伝子変異を見出した。AMED研究班と連携し、『脳内石灰化症診療の手引き2021』を作成した。

F. 研究発表

1 論文発表

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の病態解明と治療薬の開発. 神経治療学 2020;37(3):393-397.

林 祐一, 下畑享良, 保住 功. 特発性基底核石灰化症. 新薬と臨床 2021;70(1):64-69.

2 学会発表

2020 American Academy of Neurology Annual Meeting (第72回米国神経学会) (2020/4/25~5/1 カナダ・トロント (開催中止, 誌上発表))

Functional studies and therapeutic strategies for *SLC20A2*-associated primary brain calcification

Hozumi I, Kurita H, Inden M, Yamada M, Hayashi Y, Shimohata T, Inuzuka T

International Symposium on Primary Familial Brain Calcification and related Movement Disorders (2020/11/28 浙江 (中華人民共和国) Web開催)

Brain calcification in Japan and iPSCs related study

Hozumi I

第61回日本神経学会学術大会 (2020/8/31~9/2 岡山 (ハイブリッド開催))

神経難病と微量元素

保住 功, 栗田尚佳, 位田雅俊

生命金属に関する合同年会 (メタルバイオサイエンス研究会2020) (2020/11/6~7 千葉 Web参加)

血管平滑筋細胞における高リン酸誘導性石灰化に対する低分子化合物12AC3Oの影響

山田夢華, 高瀬奈央子, 平井俊輔, 武田充未, 栗田尚佳, 位田雅俊, 山口英士, 伊藤彰近, 保住 功

第94回日本薬理学会年会 (2020/3/8~10 札幌Web参加)

オプトジェネティクスを用いたPDGFR β 活性化システムの構築

木村優那, 位田雅俊, 栗田尚佳, 保住 功

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