

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790872

研究課題名(和文)Fahr病の病因遺伝子の探索

研究課題名(英文)Identification of the disease causing mutation in a family case of Fahr's disease

研究代表者

小山 信吾 (Koyama, Shingo)

山形大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30436208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円、(間接経費) 630,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では家族性Fahr病( IBGC )の遺伝子解析を行った。家族性IBGCの発端者に対して次世代シーケンサーを用いてエクソーム解析を行ったところ、疾患責任遺伝子であるSLC20A2遺伝子に新規変異c.516+1G>Aが確認された。頭部CTで3世代にわたり石灰化病変を認めた。臨床症状としては発端者および母に安静時振戦などのパーキンソン症状を認めた。子は無症候だが石灰化病変を認めた。家系内で遺伝子変異の有無と石灰化病変の有無は対応していた。末梢血RNAを用いたreverse-transcript PCR解析から、c.516+1G>Aによってエクソン4のスキッピングが生じることが確認された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we identified a novel c.516+1G>A mutation in the SLC20A2 gene in a family case of idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) presenting with parkinsonism. Exome sequencing of the proband identified the c.516+1G>A mutation in the disease-causing gene, SLC20A2. Calcified lesions on brain CT were observed across three generations in our family. The proband and his mother presented with parkinsonism including resting tremor and rigidity. The proband's son also had brain calcification lesions, although he was clinically asymptomatic. Reverse transcript-PCR analysis and Sanger sequencing confirmed the skipping of exon 4 in the patient carrying c.516+1G>A mutation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 神経内科学

キーワード：Fahr病 特発性大脳基底核石灰化症 SLC20A2

### 1. 研究開始当初の背景

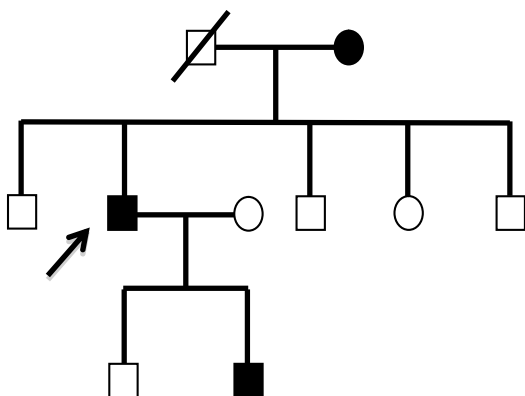
Fahr 病 (idiopathic basal ganglia calcification; IBGC) は常染色体優性の遺伝性疾患であり、画像上は大脳基底核を中心とした石灰化像を特徴とする。臨床的には精神症状、認知症、パーキンソン症候群など多彩な症状を呈するが、石灰化を伴っていても無症状である個体も存在する。これまで連鎖解析により本疾患に連鎖する染色体領域として、2q37 (Volpato CB et al. J Mol Neurosci 2009), 8p21.2-q11.23 (Dai X et al. Am J Med Genet Part B 2010), 14q (Geschwind DH et al. Am J Hum Genet 1999) が報告されていたが、病因遺伝子は同定されていなかった。しかし、その後の研究の発展によりこれまで SLC20A2 遺伝子 (Wang C et al. Nat Genet 2012), PDGFRB 遺伝子 (Nicolas G et al. Neurology 2013), PDGFBR 遺伝子 (Keller A et al. Nat Genet 2013) の 3 つの遺伝子が病因遺伝子として同定された。しかし、これらの原因遺伝子でも全ての Fahr 病患者の病因を説明できるまでには至っておらず、その他の原因遺伝子の存在が示唆されている状況である。

### 2. 研究の目的

パーキンソン症候群を契機に診断された Fahr 病家系の病因遺伝子を同定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では家族性を示した Fahr 病の 1 家系を解析対象とした。以下に家系図を記す。



発端者 (矢印), 発端者の母, 発端者の同胞 2 名, 発端者の子 2 名の合計 6 名が本研究に参加された。研究参加者からは文書で同意を得た。

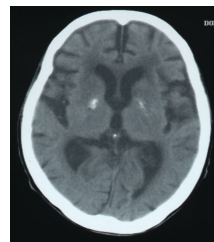
はじめに家系内参加者の臨床徴候を確認し、脳 CT を施行した。末梢血から DNA サンプルの採取を行った。発端者に対して次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンスを行った。次世代シーケンサーで確認された遺伝子変異について、研究参加者全員に対してサンガーシーケンスで確認を行った。

また、発端者末梢血から RNA を抽出し、reverse-transcript PCR 解析を行うことで遺伝子変異が転写に及ぼす影響を検討した。

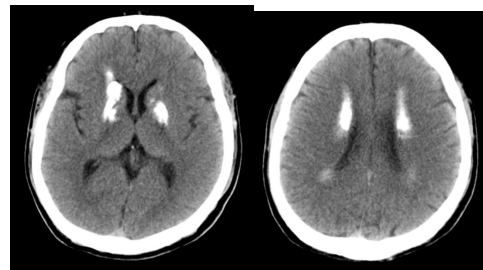
### 4. 研究成果

臨床症状として、発端者およびその母において、安静時振戦、固縮、無動などのパーキンソン症状を認めた。その他の家系内参加者は無症状であった。

頭部 CT では 3 世代にわたり石灰化病変を認めた (上記の家系図で脳 CT 上、石灰化を認めた研究対象者を で示す)。発端者の母は大脳基底核に、発端者は大脳基底核、大脳深部白質に、発端者の子は大脳基底核、大脳深部白質に加え、視床、小脳歯状核にも石灰化病変を認めた。以下に脳 CT を示す。

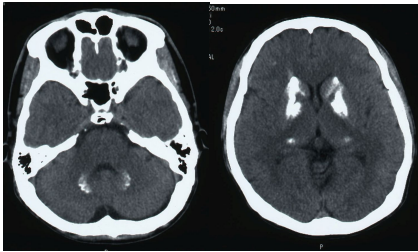


(発端者の母; 基底核に石灰化あり)



(発端者; 基底核, 大脳深部白質に石灰化あり)

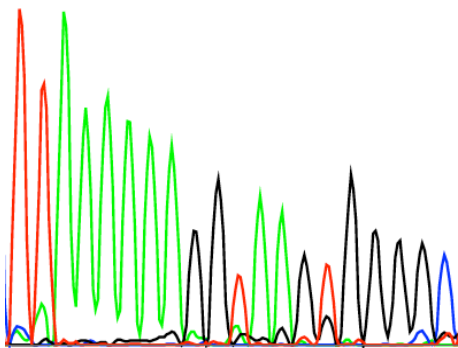
り)



(発端者の子;基底核,大脳深部白質に加え,視床,小脳歯状核にも石灰化を認めた.)

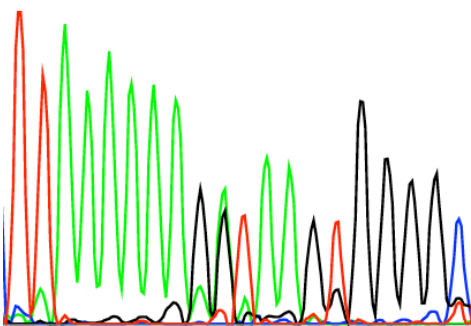
Fahr 病の発端者に対して次世代シーケンサーを用いた全エクソンのシーケンスを行ったところ,これまで疾患責任遺伝子として報告されている SLC20A2 遺伝子に新規変異 c.516+1G>A が確認された.以下に同部位のサンガーシーケンスを示す.

T T A A A A A A G G T A A G T G G G G C



野生型

T T A A A A A A G ▼ T A A G T G G G G C

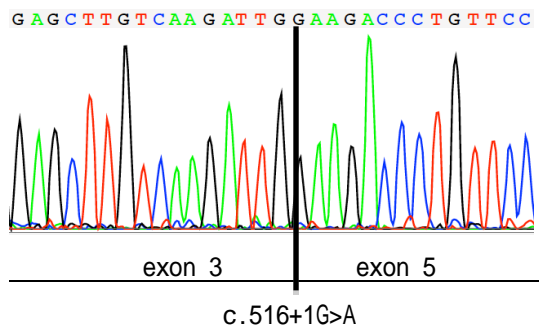
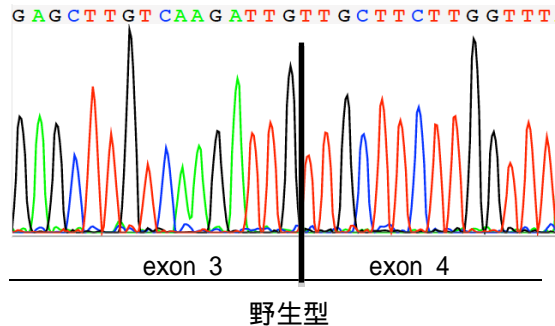


c.516+1G>A (変異部位を矢頭で示す)

家系内で SLC20A2 遺伝子における c.516+1G>A 変異の有無と脳 CT によって検出

できた石灰化病変の有無は対応していた.

次に、本家系で検出された変異がスプライシングに及ぼす影響を検証した.末梢血 RNA を用いた reverse-transcript PCR 解析から, c.516+1G>A によってエクソン4のスキッピングが生じることが確認された.以下にサンガーシーケンスを示す.



以上より,SLC20A2 遺伝子の c.516+1G>A 変異によりエクソン4のスキッピングが生じることが示された.これにより SLC20A2 遺伝子がコードする PiT2 の機能不全をきたすことが推定され,この結果,脳石灰化病変を生じたものと考えられた.

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計1件)

小山信吾: パーキンソン症状を契機に診断され新規 SLC20A2 遺伝子変異を認めた家族性

idiopathic basal ganglia calciication の  
1 家系 . 第 55 回日本神経学会学術大会 . 平成  
26 年 5 月 24 日 . 福岡国際センター ( 福岡市 )

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

取得状況 ( 計 0 件 )

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

小山 信吾 ( Koyama Shingo )

山形大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号 : 30436208