

博士論文要旨

特発性基底核石灰化症における バイオマーカーの探索と病態モデル構築に関する研究

關根 信一郎

特発性基底核石灰化症 (Idiopathic Basal Ganglia Calcification: IBGC) は、主に原因不明の両側基底核の石灰化を伴う進行性の神経疾患である。臨床症状はパーキンソニズム、てんかん、知能発達遅延、認知症症状、慢性的な頭痛など極めて多様性がある。また、血液検査等の生化学的検査における異常は認められない。原因遺伝子は *SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*、*XPR1*、*MYORG* の5つが知られている。*SLC20A2*については本邦における遺伝子検索のみが行われている。脳内に石灰化を来すIBGCモデルマウスの報告があるものの石灰化機構、運動症状、神経症状等に関する病態解明は進んでおらず、詳細な病態解析や根本的な治療法の開発が望まれている。

本研究では、IBGCの病態解明のため、本邦における *PDGFB* 遺伝子変異の探索、バイオマーカーの探索及び *in vitro* 実験系における病態モデルの作製を目的として実験を行った。

1、家族性IBGCにおける変異 *PDGFB* の探索及び機能解析

本邦におけるIBGC患者86例に対して *PDGFB* 遺伝子検索を行い、新規に3つの遺伝子変異を見出した。また、発見した遺伝子変異の一部についてスプライシング異常によるフレームシフトが起こっていることを見出した。さらに、

*PDGFB*変異患者における血清中PDGF-BBの量が半減していることを発見した。

2、家族性 IBGC における変異 *SLC20A2* の機能解析

*SLC20A2*は細胞外のリン酸 (Pi)を細胞内に輸送するPi輸送体である。*SLC20A2*ノックアウトマウスで脳脊髄液中のPi濃度の上昇が報告されている。そこで、*SLC20A2*変異IBGC患者における脳脊髄液中のPi濃度を測定したところ、同様にPi濃度上昇が確認できた。これはIBGCにおけるバイオマーカーとなる可能性がある。また、脳内における主要なPi輸送体が*SLC20*ファミリーであることを発見した。一方で、*SLC20A2*の変異によりタンパク質がPi輸送活性を失っており、loss of functionであることを見出した。

3、IBGC 疾患特異的 iPS 細胞の樹立と病態モデルの構築

遺伝子変異が及ぼす影響をヒト細胞モデルで検討するため、疾患特異的iPS細胞による病態モデルの作製を試みた。*PDGFB*及び*SLC20A2*変異患者から疾患特異的iPS細胞を樹立し、それぞれ血管内皮細胞へと分化誘導を行った。*PDGFB*変異患者由来の血管内皮細胞においてPDGF-BBの分泌低下が確認された。また、*SLC20A2*変異患者由来の血管内皮細胞においてPi輸送活性の低下を確認した。

本研究により、*PDGFB*変異患者における血清PDGF-BBの減少、*SLC20A2*変異患者における脳脊髄液中のPi濃度の上昇を発見した。これはIBGCにおいてバイオマーカーとして利用できる可能性がある。また、疾患特異的iPS細胞により、これらの病態の一部を再現することができた。これらの知見はIBGCにおける病態の理解並びに治療薬の開発につながることを期待できる。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	關根 信一郎 (東京都)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 7 7 号
学位授与年月日	平成 3 1 年 3 月 1 6 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	特発性基底核石灰化症におけるバイオマーカーの探索と病態モデル構築に関する研究
論文審査委員	(主査) 福光 秀文
	(副査) 北市 清幸
	(副査) 中西 剛

特発性基底核石灰化症 (Idiopathic Basal Ganglia Calcification: IBGC)は、両側基底核の石灰化を伴う原因不明の神経疾患である。申請者は本邦において初めて、IBGC原因遺伝子のひとつである *PDGFB* の変異検索を行い、複数の新規遺伝子変異を見出した。また、これらの患者の血清中における PDGF-BB 量は半減しており、遺伝子変異に基づく正常 *PDGFB* の産生不良が関与する可能性を示した。一方で、孤発例を含む全 IBGC 患者において、脳脊髄液中リン酸濃度の上昇が認められた（特に *SLC20A2* 変異患者では顕著に上昇することを発見した）。また、IBGC 患者細胞由来 iPS 細胞を樹立し、血管内皮細胞への分化誘導に成功した。さらに、各遺伝子変異を持つ血管内皮細胞において PDGF-BB 産生減少やリン酸取り込みの減少を確認した。

以上、未だ診断が困難であり、有効な抜本治療法のない IBGC において、血清中の PDGF-BB や脳脊髄液中のリン酸濃度がバイオマーカーとして利用でき、治療標的になる可能性を新たに見出した。また、これらの表現型の一部が IBGC 患者細胞由来 iPS 細胞を用いて再現できたことは今後の医学・薬学的応用展開も含め、社会的意義は大きい。以上より、博士（薬学）論文として十分に価値あるものと認める。