

201024257A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

フール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)
の分子病態の 解明

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 保住 功

平成23(2011)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

ファール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）の 分子病態の研究	1
保住 功	
(資料 1) 班員名簿	6
(資料 2) 流れ図	6
(資料 3) アンケート書式	7
(資料 4) ホームページ	10
(資料 5) 倫理(同意書説明文)	12
(資料 6) 研究会・班会議の記録	15
6-1 DNTC (NANPDA)について	18
あさひが丘ホスピタル 柴山 漠人	
6-2 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC)の神経病理	36
愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田眞理	
6-3 ファール病の全国疫学調査と班研究の進行状況	58
岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 保住 功	

II. 分担研究報告

1. 本邦における大脳基底核および小脳歯状核の石灰化の頻度	73
犬塚 貴	
2. 特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症の疾患感受性 遺伝子の探索	75
林 祐一	
3. ファール病の髄液中の診断マーカーの検索	78
香村彰宏	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

81

IV. 研究成果の刊行物・別刷

83

フール病 (特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症) の分子病態の解明の研究

研究代表者 保住 功

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 准教授

研究要旨

原因不明の両側性の大脳基底核と小脳歯状核に石灰化を認める疾患は、従来‘フール病’と通称されてきたが、頭部 CT 画像所見から、原因不明の(特発性)、両側性に脳内に石灰化を来す症例 (Idiopathic Bilateral Calcification (IBiC)) という診断基準で、神経内科医、小児神経内科を対象としたアンケート調査を行った。アンケート途中にも関わらず、100 症例を超える症例の登録があった。小児の症例では背景に何らかの先天代謝異常症が存在すること、初老期以降の症例には Kosaka-Shibayama disease (= Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification (DNTC)) が存在することが推測され、IBiC の多様性が明らかとなった。DNTC に認められる神経原線維変化(Neurofibrillary Tangles: NFT)、小血管周囲の石灰化を画像検査で検出することは、現在困難で、重金属を含め、髄液マーカーの確立が必要である。また、疾患の遺伝学的な背景を調べる必要があると、金属結合タンパクであるメタロチオネイン(MT) 遺伝子の解析を開始した。淡蒼球、小脳歯状核といった脳内の特定の部位にカルシウム (Ca) 他重金属の蓄積を認めることは、なんらかの金属結合蛋白の異常が想定され、そのメカニズムを明らかにすることは、病気の治療法、進展の抑制につながるものと考えられた。

研究分担者

林 祐一 岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野 助教

香村彰宏 岐阜大学医学部附属病院 神経内科・老年科 医員

犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野 教授

A. 研究目的

原因不明の両側性の大脳基底核と小脳歯状核に石灰化を認める疾患は、従来‘フール病’と通称されてきたが、症候群として、海外では idiopathic bilateral striatopallidodentate calcinosis (IBSPDC) という名称も提唱されている。これまで臨床症状、頭部 CT 所見の多様性から、全国の患者数やその病態は明らかでなく、また原因、治療法に関して全く解明の糸口すらつかめず、疾患に対する十分な研究はほとんどなされてこなかった。このような現状の中、我々は 22~76 歳のいわゆるフール病 3 症例の髄液中の重金属を高感

度の誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) を使って検索し、3 症例とも Ca 代謝は正常であったが、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn)、鉄 (Fe)、マグネシウム (Mg) の上昇が著明であることを見出した。そして、共通した重金属代謝異常の存在を推測し、本疾患の病態解明、治療法へ方向性を提示した。本研究の目的は、全国フール病患者数を明らかにし、臨床データおよび検体を収集し、その病態解明に迫ることによって、明確な診断基準を作ることにある。フール病はいくつかの感受性遺伝子が関与する多因子疾患と考えられる。本研究では、全国一次調査、二次調査また論文、学会報告を通して患者数やその実態を把握する。その後、患者の同意書を得て、血液、髄液、毛髪を収集し、Cu, Zn, Mg, Mn, Fe, Ni, Cd, Cr, Li, V, Co, Pb の 12 種類の重金属、金属結合蛋白であるメタロチオネイン(MT)等を測定する。また、MT-IIA 等の候補遺伝子から疾患感受性遺伝子を明らかにする。収集する検体は今後の更なる検索と治療法の開発のため、二次利用できるよう同意書に明文化し、予め、同

意を得ておく（分析に半年を計画）。わが国における実態、病態、疾患感受性遺伝子を明らかにし、欧米と比較検討する。フェール病の名称にはその多様性から議論があり、より明確な病態を解明することによって、疾患の診断基準の作成し、細分類し、個別の病態を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 実態調査

1) 全国一次調査：全国の神経内科専門医、放射線科専門医にアンケートを行う（あらかじめ、臨床研究倫理指針を遵守し、倫理委員会の承認を得た上で郵送する）。これまで遭遇したいわゆるフェール病すなわち、原因不明の家族性を含めた、両側脳内石灰症 (Idiopathic Bilateral Calcification (IBiC)) についてアンケートを行なう。性別、年齢、臨床症状・徴候（認知症、錐体外路症状、小脳症状、副甲状腺機能、頭部 CT 所見）の調査を行なう（無記名）。

2) 二次、三次調査：上記の全国一次調査で協力の得られた症例、文献、学会における発表症例を調査し、当大学の倫理委員会の承認の下、あらかじめ研究の内容、無費用であること、ほとんど身体的侵襲のない検査であることを文書にて説明し、患者の同意書を得て、血液、髄液、頭髪を収集する。収集した血液、髄液の Cu, Zn, Mg, Mn, Fe, Ni, Cd, Cr, Li, V, Co, Pb の 12 種類の重金属および MT (MT-I/II, MT-III) の濃度を測定する。毛髪の重金属濃度も測定する。測定法は重金属は ICP-MS や高分解能 ICP-MS (HR-ICP-MS) を用いて測定し、MT-I/II の測定は測定キットを使用し、MT-III の測定は新たに開発した two-sandwich ELISA 法、毛髪の重金属測定については外注する。

3) 候補疾患感受性遺伝子の検索：重金属代謝に重要な MT のアイソフォームの MT-IIA, MT-III 遺伝子の SNP を調べる。その他、候補遺伝子として、これまで欠損の報告があった biotinidase、carbonic anhydrase II とまた我々が DNLC-MS/MS を用いたプロテオミクス解析から初めて見つけた MT-III の結合蛋白 (P, F, N (未公開)) の SNP 検索を行なう。

(2) 検体解析

上記のアンケートで得た臨床データ、血液・髄液・毛髪の測定結果、候補疾患感受性遺伝子の SNP 検索結果を集計し、多変量解析等の統計学的解析を行ない、IBiC の病態を明らかにするとともに、疾患感受性遺伝子を明らかにする。尚、データの管理、マネージメント、倫理的妥当性に関しては当大学の倫理審査委員会の定期的な監査を受ける。

(3) まとめ

明確な診断基準の作成、細分類、検査項目を明らかにし、今後、効率的・効果的に研究を行なう上での研究、治療法の方向性を提示する。わが国における IBiC の実態を明らかにし、その後、人種差、疾患感受性遺伝子など欧米等との比較検討を行なう。

(倫理面への配慮)

すべての全国疫学調査は当大学の倫理委員会の承認を得た上で郵送(患者名は無記名)・実施する。収集された患者の血液、髄液、毛髪は、個人情報保護の観点から、連結可能匿名化を行う。髄液は患者の同意を文書で得た上で、原則として入院検査に際して行なわれた検査検体の一部を使用する。重金属、MT 等の測定も、当大学の倫理委員会の承認を得て、患者の同意を文書で得た上で行なう。また患者の遺伝子における疾患感受性遺伝子の SNP 解析は、改めて当大学の倫理委員会 (ヒトゲノム・遺伝子解析研究) の承認を得てから、患者の同意を文書で得た上で行なう。収集された貴重な検体は、今後の更なる検索のため、二次利用ができるよう説明書と同意書内に明確に文章化し、患者の署名による同意を得ておく。

C. 研究結果

(1) 実態調査

頭部 CT にて原因不明の両側性脳内石灰化を認めた症例 (IBiC) のアンケート調査を行った。まず、全国の日本神経学会認定施設に、岐阜大学倫理審査委員会の承認を得て、平成 22 年 9 月 3 日、756 通の往復葉書によるアンケートを発送した。平成 22 年 12 月 17 日までに、299 件の返信を得た(返却 3 件、返信率 40.0%)。信頼性のある登録総数とし

て 69 症例（40 歳以下が 12 症例、41 歳以上が 57 症例）あった。

小児症例が少ないことを懸念し、日本小児神経学会に協力を依頼し、小児神経専門医に、岐阜大学倫理審査委員会の承認を得て、平成 22 年 9 月 3 日、1063 通の往復葉書によるアンケートを送付した。平成 22 年 12 月 17 日までに、455 件の返信を得た（返却 13 件、返信率 43.3%）。登録総数として 35 症例の登録が得られた（現在も登録症例数は増加中）。

さらに、全国疫学調査として、正確なフェール病の患者数、臨床疫学像の把握のため、「特定疾患の疫学に関する研究班」（自治医科大学上原里准教授、中村好一教授）との合同研究を開始した。全国の放射線科のある病院の放射線科を対象に、班会議で確立された全国疫学調査マニュアル法に基づき、調査対象機関を階層化し、無作為抽出し、平成 22 年 12 月 9 日に一次アンケートが送付され、その回収待ちである。

登録症例は現在も日々増えている現状であるが、平成 22 年 12 月 17 日までの年齢別（図 1）、県別（図 2）の症例数を棒グラフに示す。

登録された症例で、二次調査を行い、各症例において、臨床現場にコンサルトも行った。それにより 1 例、副甲状腺機能低下症が判明した。また登録された小児の症例には Aicardi-Goutières 症候群といった大脳基底核石灰化症を伴う先天代謝異常症と考えられる症例もあった。また初老期の症例では、緩徐進行性の認知症を呈し、剖検で著明な神経原線維変化（NFT）と小血管周囲の石灰化が認められる Kosaka-Shibayama Disease (= Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification (DNFC)) と考えられる症例も含まれた。病態の多様性から、個々の症例における詳細な検討が重要であると考えられた。

三次調査においては登録症例で、可能な検体（血清、DNA、髄液、毛髪）の提供を依頼し、現在まで DNA 13 症例、血清 10 症例、髄液 8 症例、毛髪 10 症例の収集が済み（検体数は増加中）、下記の解析が進行中である。

（2）解析

遺伝子検索ではまず、メタロチオネイン（MT）遺伝子の SNP の検索を行った。正常コントロール 206 例において、ヒト MT で最も発現量の多い MT-IIA の（-5）に A/A が A/G, G/G の既報告にほぼ同じ 16% の SNP を認めたが、現在までの検索では上記の IBiC 症例で SNPS は認めていない。また、MT-III 遺伝子では、JSNP でプロモーター上流 3 か所に SNP が報告されているが、正常コントロール 34 例において、その SNP を確認するとともに、その近傍に NCBI の Data Base で Sahara-African にのみ報告されていた SNP を日本人でも確認できた（SNP 頻度 4.4%）。正常症例数を増やすとともに、上記患者において検索する予定である。ほか順次、関連遺伝子、SNP については検索してゆく。上記の髄液については、湿式灰化を行い、重金属を分析中である。毛髪については 10 例重金属の分析が終了したが、特記すべき異常は認めていない。

（3）まとめ

収集した検体は分析し、臨床データと多変量解析等の統計処理を専門家と共に行う。それらを診断基準の検査項目に活用する。

D. 考察

原因不明の、病的な脳内石灰をきたす症例の登録は、アンケート調査は途中ではあるが、100 症例を超える予想以上の症例数であった。脳内石灰化は、副甲状腺機能低下症、ミトコンドリア脳筋症、SLE などの膠原病、白質脳症、先天代謝異常症に伴って原因の明らかな場合もあるが、通常の検索では何ら異常を認めない症例も多い。また、全くの無症状で、たまたま頭部外傷などで頭部 CT を撮った際に脳内の異常な石灰を指摘され発見された症例、軽い頭痛があり、頭部 CT を撮った際に脳内の異常な石灰を指摘され発見された症例もあった。これまで一般医療機関では、原因が不明で、特別な治療も見出されていないため、数年おきに定期的に頭部 CT を撮るか、そのまま放置されていた。そのため、患者や家族の中はつらい十字架を背負わされた気持ちとなっていた方もおられ、その悲痛と将来に対する不安が多大な方もあった。小児例においては、重度精神発達遅滞、てんかん、

発作性片麻痺、思春期早発、痙性四肢麻痺、緻巧運動障害、小頭症、眼振、高アンモニア血症など他にも際立った臨床徴候、症状を呈する症例も登録され、背景に何らかの先天代謝異常症が存在することが推定される症例も少なからず認められた。初老期の症例では、緩徐進行性の認知症を呈し、剖検で著明な NFT、小血管周囲の石灰化を認める Kosaka-Shibayama Disease (DNCT) がむしろ診断として考えられる症例もあった。剖検報告を見ても淡蒼球の石灰化の程度と脳内小血管周囲の石灰化の程度とは必ずしも平行していない。NFT や小血管周囲の石灰化を PET、SPECT で検出する方法はまだ見出されておらず、今後、髄液中の何らかの診断マーカーの確立が必要と考えられた。全国アンケート調査から IBiC の多様性が明らかとなった。

できるだけ臨床的に均質な、いわゆる古典的なファール病の症例で、全ゲノム解析による原因遺伝子、関連遺伝子検索が必要である。また家族例と考えられる症例も少なからず報告され、ホモ接合マッピング法を用いた関連遺伝子解析もその病態解明に役立つ。我々が見出した髄液における多種重金属の増加は、ファール病、DNCT の原因は、Ca の代謝異常ではなく、基底核など脳内の特定の部位における血管の内皮に障害があり、その透過性から重金属が蓄積することによると考えられる。金属結合蛋白の異常などのメカニズムを明らかにすることは病気の治療、進行の抑制につながるものと考えられる。

E. 結論

IBiC は神経内科医、小児神経内科を対象としたアンケート調査で、アンケート途中にも関わらず、100 症例を超える症例が集積された。小児の症例では背景に何らかの先天代謝異常症が存在すること、初老期以降の症例には DNCT が存在することが推測された。NFT や小血管周囲の石灰化を画像検査で検出することは、現在困難で、何らかの髄液マーカーの確立が必要と考えられる。臨床的に均質な古典的ファール病をまとめ、遺伝学的な背景を調べる必要がある。また淡蒼球、小脳歯

状核等の脳内の特定の部位に Ca 他の重金属の蓄積を認めることは、なんらかの金属結合蛋白の異常なども想定され、そのメカニズムを明らかにすることは、病気の治療法、進展抑制につながると思われる。

F. 健康危険情報

本疾患は緩徐進行性であり、すぐに国民の生命や健康に重大な影響を及ぼす研究結果や情報は本研究班において得られていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- * Hozumi I, Kohmura A, Kimura A, Hasegawa T, Honda A, Hayashi Y, Hashimoto K, Yamada M, Sakurai T, Tanaka Y, Satho M, Inuzuka T. High levels of copper, zinc, iron and magnesium but not calcium, in the CSF of patients with 'Fahr's disease'. Case Report in Neurology. 2:46-51,2010.
- * Hozumi I, Hasegawa T, Honda A, Ozawa K, Hayashi Y, Hashimoto K, Yamada M, Koumura A, Sakurai T, Kimura A, Tanaka Y, Satoh M, Inuzuka T. Patterns of levels of heavy metals in CSF differ among neurodegenerative diseases. J Neurol Sci. 303:95-99, 2011.
- * I. Hozumi. Roles and Therapeutic Potential of Metallothioneins in Neurodegenerative Diseases. Current Pharmaceutical Biotechnology. submitted.

2. 学会発表

- * 新潟脳神経研究会特別例会
神経変性疾患におけるメタロチオネインと重金属の役割と創薬への応用
保住 功
日時：平成22年7月27日
場所：新潟大学脳研究所
- * 日本薬学会東海支部特別講演
神経変性疾患（ALS、ハンチントン病、Fahr病）の治療戦略 –メタロチオネインとiPS細胞を活用して–
保住 功

日時：平成22年7月28日

場所：岐阜薬科大学

* 第17回東海メタロチオネイン研究会

ヒトメタロチオネイン遺伝子のSNP検索

林 祐一、橋本和宜、犬塚 貴、保住 功

日時：平成22年12月23日

場所：岐阜薬科大学

* 第52回日本神経学会総会

頭部CTによる脳内石灰化の臨床的検討

山田 恵、浅野隆彦、林 祐一、星 博昭、

犬塚 貴、保住 功

日時：平成23年5月18日

場所：名古屋国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特記事項なし

図1 年齢別

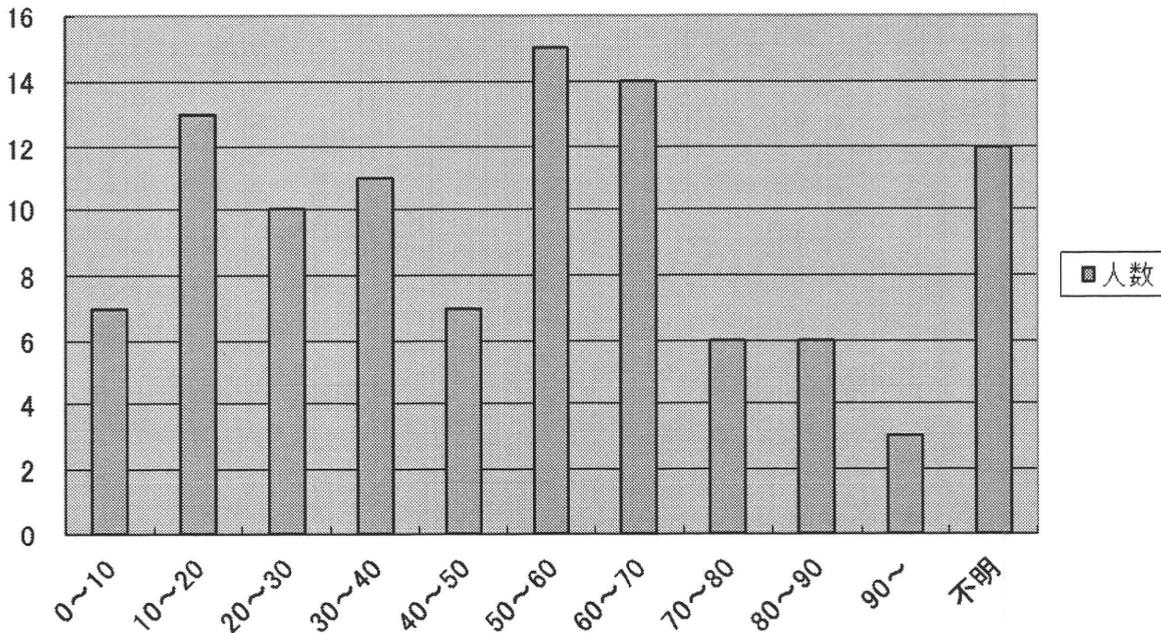
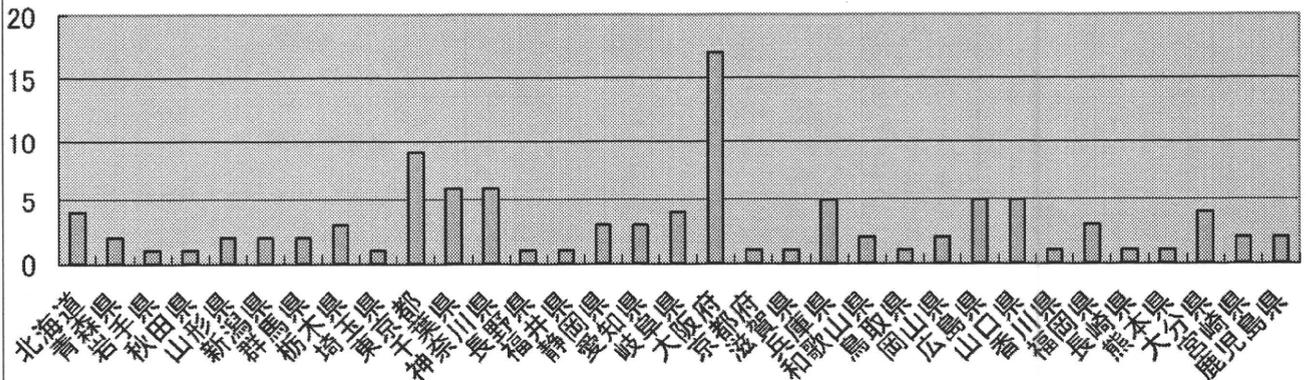


図2 県別



(資料1 班員名簿)

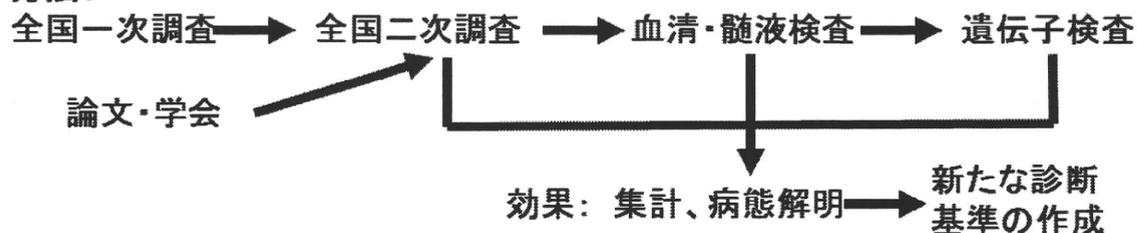
フール病 (特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症) の分子病態の解明研究班

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	保住 功	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	准教授
研究分担者	犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	教授
	林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	助教
	香村彰宏	岐阜大学医学部附属病院神経内科・老年科	医員
研究協力者	青木正志	東北大学病院神経内科	講師
	浅野隆彦	岐阜大学医学部附属病院放射線科	講師
	岡本浩一郎	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野	准教授
	小澤和弘	岐阜県立看護大学看護研究センター	准教授
	小阪憲司	横浜ほうゆう病院	院長
	佐藤雅彦	愛知学院大学薬学部衛生薬学講座	教授
	鈴木直輝	東北大学病院神経内科	医員
	高橋 均	新潟大学脳研究所病理学分野	教授
	田口芳治	富山大学附属病院神経内科	助教
	田中恵子	金沢医科大学神経内科学	特任教授
	田中耕太郎	富山大学附属病院神経内科	教授
	永田知里	岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学分野	教授
	西澤正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野	教授
	長谷川達也	山梨県環境科学研究所環境生化学研究室	主任研究員
	堀川幸男	岐阜大学医学部附属病院医療連携センター	准教授
	本田晶子	愛知学院大学薬学部衛生薬学講座	助教
米田 誠	福井大学医学部第二内科	准教授	

(資料2 流れ図)

目的: 患者数、病態の解明、重金属代謝異常の解明、感受性遺伝子の検索

方法:



(資料 3 アンケート書式)

1、一次アンケート

往復葉書

往信

●ファール病に関する実態調査のご協力をお願い●

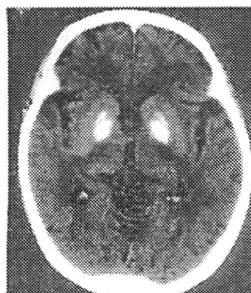
ファール病は両側性到大脳基底核(線条体、淡蒼球)と小脳歯状核に石灰化をきたす原因不明の疾患です。

ファール病の実態調査に先立ち、今回の一次調査では頭部CTで両側大脳基底核 and/or 小脳歯状核に生理的な範囲を超える、病的と思われる石灰化を認める症例の集計を行ないます(下図参照)。

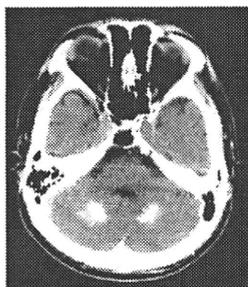
今回集計を行なう診断基準(仮診断基準)は

- ・ 年齢、性別、家族歴は問いません
- ・ 臨床症状の有無は問いません
- ・ 原因が不明である(代謝性、脳腫瘍等を除く)
- ・ 頭部CTを観察した医師が主観的判断で病的と考える症例です。

2011年1月末までにご返送いただけますと幸いです。



代表的な大脳基底核石灰化



代表的小脳歯状核石灰化

and/or

平成22年度厚生労働科学研究 難治性疾患克服事業

岐阜大学神経内科「ファール病の分子病態の解明」研究班 保住 功

連絡先: 〒501-1194 岐阜市柳戸1-1 電話: 058-230-6253(直通)

岐阜大学生命科学総合研究支援センター ゲノム研究分野 下澤伸行

返信

過去3年間(2008年1月～2010年12月末日)、先生がご存知の範囲で、症状の有無を問わず、原因が不明で、頭部CTで両側大脳基底核 and/or 小脳歯状核に生理的な範囲を超える、病的と判断される石灰化を認める症例を何例ご経験ですか?

【 例】

※ 該当症例がないと判断された場合も0例として返信ください。現在、下記にわかる範囲で、ご記入ください

性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢
男・女	歳	男・女	歳	男・女	歳
男・女	歳	男・女	歳	男・女	歳
男・女	歳	男・女	歳	男・女	歳

上記の症例に関して、ご連絡を取らせて頂きたいと存じます。各症例の臨床症状の有無に関して、わかる範囲で○を付けていただく簡単なものです。

病院名:

先生のご芳名:

Fax:

E-mail:

アンケートにお答えいただきました先生には必ず集計結果をご報告申し上げます。ありがとうございました。

2、2次アンケート

返信先: 同封の封筒で郵送 Fax: 058-230-6256 E-mail: ihozumi@gifu-u.ac.jp

この度はフェール病のアンケート調査にご返信頂き、大変ありがとうございました。
個々の症例に関してお伺い申し上げます。

調査対象者番号:

患者様の年齢・性別は? : 年齢: 歳 性別:

画像のタイプはどのタイプですか?

A タイプ 大脳基底核石灰化

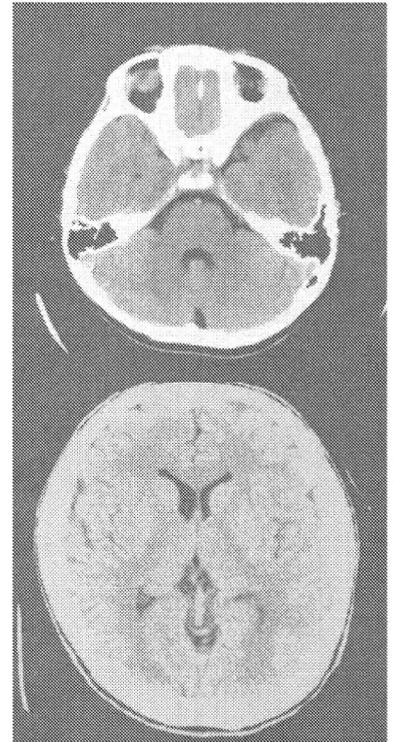
B タイプ 小脳歯状核石灰化

C タイプ 両方に石灰化あり

(可能でしたら、右図に石灰化部位を黒鉛筆で図示ください)

家族歴は? A あり() B 不明

甲状腺手術の既往は? A あり() B 不明



記載のある症状についてお尋ねします。

1、症状は A あり B なし C 不明

ありの場合、下記にお進みください。

1)、身体に何か特徴はございますか A あり B なし C 不明

(アルブライト徴候: 低身長、肥満、円形顔貌など副甲状腺機能低下症の所見 など)

2)、パーキンソンニズムなど錐体外路症状 A あり B なし C 不明

3)、小脳症状 A あり B なし C 不明

4)、認知症 A あり B なし C 不明

5)、その他 A あり () B なし C 不明

2、現在はどうされておられますか

A 入院中 B 外来通院中 C 死亡(剖検 あり、なし) D 不明

3、他に何か情報等がございましたら、ぜひご記入ください

以上です。大変ありがとうございました。

尚、アンケートの情報は当方で責任を持って守秘され、本研究の目的以外には使用いたしません。

アンケートにお答えいただきました先生には必ず集計結果をご報告申し上げます。

平成22年度厚生労働科学研究 難治性疾患克服事業「フェール病の分子病態の解明」研究班(全国疫学調査)
事務局 〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1 岐阜大学医学部神経内科 保住 功

3、3次アンケート

共同研究のお願い

平成22年9月〇日

〇〇病院

神経内科〇〇

〇〇 〇先生

今後、フェール病の病態解明、更には全く治療法のない神経難病であるフェール病の新たな治療法の開発を目指して共同研究をさせていただきましたら大変幸いです。見込みで結構です。

- | | | |
|-----------------------------|--------|---------|
| 1、患者様のより詳しい臨床情報の提供が、内容により | 1、可能です | 2、できません |
| 2、患者様の毛髪の一部（スプーン一杯分くらい）の提供は | 1、可能です | 2、できません |
| 3、患者様の髄液の一部（1ccくらい）の提供は | 1、可能です | 2、できません |
| 4、患者様のDNA（血液10cc）の提供は | 1、可能です | 2、できません |

上記に関しましては、本学の倫理委員会の承認を得ておりますが、患者様の承諾書等が必要になります。またご不明の点やご要望など、下記へご記入ください。

ご芳名(F-〇)：

アンケートにご協力いただきまして、心より御礼を申し上げます。

猛暑が続きます、ご自愛ください。

今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。

〒501-1194 岐阜市柳戸1-1

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野・准教授
「フェール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状石灰化症）
の分子病態の解明」研究班・班長

保住 功

電話：058-230-6253（直通）

Fax：058-230-6256

E-mail: ihozumi@gifu-u.ac.jp



岐阜大学大学院 医学系研究科

神経内科・老年学分野

HOME

ご挨拶

教室構成

外来診療

受診を
お考えの皆様へ

医療関係者の
皆様へ

研究

後期研修

Link

フアル病

受診をお考えの皆様へ

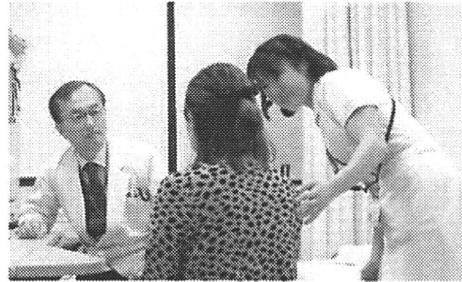
Consultation

HOME > フアル病・関連脳内石灰化症のため受診をお考えの皆様へ

フアル病・関連脳内石灰化症のため、受診をお考えの皆様へ Consultation on Fahr's disease or Calcification

是非、御相談ください

- ・ 岐阜大学神経内科・老年科では、「フアル病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状石灰化症)の分子病態の解明」研究班の事務局を担当しております。
- ・ 「フアル病」、「原因不明の脳内石灰化症」などの診断を受けて、お悩みの方、一度検査を受けたい方、セカンド・オピニオンを受けたい方、遺伝カウンセリングを受けたい方は、遠慮なく、下記へご相談ください。



・ 担当者: 神経内科・老年科 臨床教授 保住 功

・ 連絡方法:

1. 電話で連絡: 058-230-6253 (直通)
(不在の際は、お名前と電話番号をお伝えください。折り返しお電話させていただきます)
2. メールで連絡: hozumi@gifu-u.ac.jp まで
3. ファックスで連絡: 058-230-6256

[このページの先頭へ戻る](#)



岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野

[▶ サイトマップ](#) [▶ お問い合わせ](#)

[ご挨拶](#) | [教室構成](#) | [外来診療](#) | [受診をお考えの皆様へ](#) | [医療関係者の皆様へ](#) | [研究](#) | [後期研修](#) | [リンク](#)

難病情報センターからの紹介

Japan Intractable Diseases Information Center

[HOME](#) >> [研究班報告](#) >> [研究奨励分野](#) >> [ファール病\(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症\)](#) 平成22年度

神経系疾患分野

ふぁーるびょう(とくはつせいりょうそくせいだいのうきていかく・のうしじょうかくせつかいかししょう)

ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)

1. 概要

ファール病は大脳基底核(線条体、淡蒼球)、小脳歯状核に石灰化をきたす疾患である。原因として副甲状腺機能低下がある症例、また家族例の報告もあるが、多くは孤発例、原因不明である。臨床症状も無症状からパーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、認知症状をきたすなど幅広い。また初老期認知症の中で、ファール病同様の石灰化とともに、病理学的に大脳皮質にびまん性に多数の神経原線維変化を認める疾患が日本から報告されており(DNTO Kosaka K 1994)、その関連性を検討することが重要である。

2. 疫学

典型例は本邦では約50～100例と推定しているが、定義、診断基準もまだ確立していない。

3. 原因

多くはカルシウム代謝に異常を認めず、病態、原因は不明である。家族性の報告がある。

4. 症状

無症状からパーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、認知症状をきたすなど幅広い。本疾患は若年発症例もあり、進行性である。また偶発的に頭部CT所見から見つかることもある。

5. 合併症

錐体外路症状、小脳症状による転倒、骨折がある。

6. 治療法

全くない。

7. 研究班

ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)の分子病態の解明研究班

<http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/syorei2010/22197.htm>

(資料 5 倫理 同意書説明文1)

採取及び採取済検体の一部提供のお願い

現在、フール病の病態の把握、治療を開発するための調査・研究を行っております。あなたから採取した検体(血液・髄液・毛髪)の一部を、研究に使用させていただきたいと存じます。

「研究名:厚生労働省科学研究費助成金(難治性疾患克服事業) フール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)の分子病態の解明」

担当医から説明を聞かれて、納得された上で、研究の協力について同意するか否かをお決めください。なお、研究の協力に同意されなくても、あなたが不利益を受けることは決してありません。

また、検査に同意されました場合においても、いつでも撤回できます。この調査・研究は、病気の状態を見るもので、近い将来の治療薬への開発に役立つもので、現時点でこの調査・研究のために、特別な検査や治療を行うことはありません。

また、あなたの検査結果が、統計学的な処理をされた後に学会や論文の発表に使用されることがありますが、あなたの名前や身元などがあきらかになることは決してありません。

あなたの個人情報の保護には十分配慮いたします。

以上に記載したことについてご理解いただいた上で、ご同意いただけます方は別紙の同意書にご記入いただき担当医にお渡し下さい。

同意を撤回する場合は、書面で担当医または下記へ提出して下さい。

疑問な点や質問などがございましたら、担当医または下記へいつでもお申し出下さい。

説明医師(担当医):

連絡先:電話 058-230-6253 FAX058-230-6256

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野内

担当者:保住 功

(資料5 倫理 同意書説明文2)

脳内の石灰化症（‘フェール病’）の研究協力をお願い

[遺伝子とは] 遺伝子とは人間の身体を作る設計図に相当するものです。ヒトには約3万個の遺伝子があると考えられています。人間の身体は、約60兆個もの細胞からなっていますが、この細胞の核と呼ばれる部分に遺伝子の実体であるDNAが存在します。

[遺伝子と病気] ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質(遺伝素因)と病原体、生活習慣などの影響(環境因子)が合わさって起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているのもあれば、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合って生じるものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、病気の発症には、環境因子との組合せが重要です。

[遺伝子解析研究への協力について] この研究は、脳内に石灰化を来す遺伝子の作りや働き具合を調べます。加齢によっても、動脈硬化などに伴って、頭部CTではかなりの頻度で脳内に石灰化が認められます。また全く認められない方もおられます。石灰化の程度は人により様々であり、症状も全く無い方から何らかの症状がある方まで多様です。あなたの血液を診療記録とともにこの研究に利用させていただきたいのです。血液の採取は危険を伴いません。具体的には、まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたがこの説明をよく理解でき、あなたが研究に協力して血液を提供することに同意しても良いと考える場合には、「遺伝子解析研究への協力の同意書」にご署名をお願いいたします。

[同意の表明の前提]

(1)研究協力の任意性と撤回の自由 この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、いつでも取り消すことができます。その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合など、調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

(2)研究計画

研究目的：この研究は脳内に石灰化を生まれながらにおこす体質があるかどうかを、血液から取り出した遺伝子を調べることによって、より正確に診断できるようにしようとするものです。ただし、この研究のために使われるあなたの病気や体の様子、生活の様子についての情報や血液などは、医学の発展に伴って将来計画される別の研究にとっても貴重なものになる可能性があるため、今回の試料提供について、あなたの同意がいただけるならば、将来、同じ病気や別の病気に関連する遺伝子や薬剤の反応に関連する遺伝子の研究のためにもできましたら使わせていただけるようお願いいたします。

研究方法：血液を通常の方法で約10ml採血します。採血に伴う身体の危険性はありません。血液に含まれるDNAという物質を取り出し、これを調べます。調べる対象となる遺伝子は、現在明らかではありません。そこで関係する可能性のある遺伝子など数多くの遺伝子を調べることとなります。

研究計画等の開示：希望があれば、この研究の計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意します。

(3)資料提供者にもたらされる利益及び不利益 本遺伝子解析研究の結果が今すぐあなた自身に有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられます。研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたと同じような病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。

本研究では、遺伝子の研究結果があなたに提供していただいた試料によるものであることが特定

されないように種々の歯止めを設けています。

(4)個人情報の保護 遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液などの試料や診療情報は、分析する前に診療録や資料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号を付けます。あなたとこの符号を結びつける対応表は岐阜大学医学部附属病院薬剤部内において厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。

(5)遺伝子解析結果の開示 本研究は多くの方々の協力を得て、脳内の石灰化の程度に遺伝子の違いがあるかどうかを比べるものです。この結果、なんらかの違いが見出されたとしても、その違いと病気との関連などを明らかにするには、まだまだ多くの研究が必要となります。したがって、あなた個人の病気の治療などにすぐに有益な結果が出る可能性は低く、あなたを含め、だれにも解析結果を開示することはありません。ただし、偶然に重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合には、診療を担当する医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明を受けるか否か問い合わせることがあります。研究の進み具合やその成果、学術的な意義については、定期的に、また、あなたの求めに応じ、わかりやすい形で公表あるいは説明がされます。

(6)研究結果の公表 あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

(7)研究から生じる知的財産権の帰属 遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。一般にあなたはこれに関する権利はありません。

(8)遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針 あなたの血液などの試料は、原則として、本研究のために用いさせていただきます。しかし、あなたが同意していただければ、将来の研究のためにも貴重な試料として、研究終了後も保管させていただきたいと思えます。この場合も、(4)で説明した方法により、分析を行う研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を岐阜大学大学院医学系研究科の医学研究等倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。

(9)費用負担に関する事項 ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、厚生労働省科学研究費から支出され、あなたが負担することはありません。交通費などの支給は行いません。しかし、この研究によって病気のかかりやすさが明らかとなり、その診断あるいは治療が必要となる場合があります。そのような場合、一般診療に要する費用は、負担していただきます。

(10)遺伝カウンセリングの体制 あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合に備えて、遺伝カウンセリング体制を整えています。ここでは、遺伝カウンセリング担当者があなたの相談を受けることが可能です。診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者にその旨申し出て下さい。

[研究実施機関名およびお問い合わせ先]

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「フェール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状石灰化症）の分子病態の解明」研究班

〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

責任者：保住 功

電話：058-230-6253 Fax：058-230-6256

資料 6 研究会・班会議の資料

平成 23 年 2 月 5 日(土)午前 第 18 回東海メタロチオネイン研究会、 午後
フール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）の分子病態の研
究班・班会議が開催された。その中で、フール病、そしてフール病との関
連が議論される小阪・柴山病（Diffuse Neurofibrillary Tangles with
Calcification: DNTC）に関する講演、質疑応答が行われた。今後の研究遂行の
ための重要参考資料として、掲載する。

目次

1、 DNTC（NANPDF）について

あさひが丘ホスピタル 柴山 漢人

2、 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）の神経病理

愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田眞理

3、 フール病の全国疫学調査と班研究の進行状況

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 保住 功

※ 尚、第 18 回東海メタロチオネイン研究会、並びにフール病（特発性両
側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）の分子病態の研究班班会議の口演
の記述、質疑応答の内容は、別冊 1、別冊 2 としてそれぞれの関係者に、
参考資料として配布した。

<岐阜大学技術交流研究会>

第18回東海メタロチオネイン研究会

金属結合蛋白メタロチオネインの枠を超え、幅広く生体内のバイオメタルの役割、意義を探求していきます

日時：平成23年2月5日(土) 10:00~12:30

場所：岐阜大学医学部本館大会議室

開会の辞

特別講演1 10:00-11:00

メチル水銀毒性の発現に関わる遺伝子群の検索
東北大学大学院薬学研究科生体防御薬学分野教授
永沼 章先生

原 英彰

座長 永瀬久光

特別講演2 11:00-12:00

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNIC) の神経病理
愛知医科大学加齢医科学研究所教授
吉田 眞理先生

座長 犬塚 貴

(休憩)

ランチョンセミナー 12:10-12:30

エダラボン最近の話題

田辺三菱製薬株式会社学術部

閉会の辞

佐藤雅彦

研究会幹事：	岐阜大学医学部神経内科・老年学分野	臨床教授 保住功
	岐阜薬科大学薬効解析学研究室	教授 原英彰
	岐阜薬科大学衛生学講座	教授 永瀬久光
	愛知学院大学薬学部衛生薬学講座	教授 佐藤雅彦
	東京都老人総合研究所・老年病ゲノム	チーム長 内田洋子
	岐阜大学医学部神経内科・老年学分野	教授 犬塚貴

お昼のお弁当を用意いたします。研究会に関する問い合わせは下記へ連絡ください。
車でお越しの方は病院駐車場をご利用ください。会場受付で無料利用券を差し上げます。

問い合わせ先：橋本、保住（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野）

TEL：058-230-6253 E-mail：metallo@gifu-u.ac.jp

共催：東海メタロチオネイン研究会
田辺三菱製薬株式会社

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

フール病（特発性両側性大脳基底核・小脳 歯状核石灰化症）の分子病態の解明研究班 （代表研究者 保住 功）

日時：平成23年2月5日（土） 13：00～16：00

場所：岐阜大学医学部本館大会議室

班研究が開始され、約半年の現状ですが、症例の把握、病態解明、治療薬開発に向けて邁進しています。フール病およびその関連疾患の認識と関心の向上のため、2つの教育講演にて、歴史、画像診断、また関連して午前中の東海メタロチオネイン研究会では石灰化の病理に関する特別講演を企画しました。共通の認識と問題点を明らかにして、さらなる研究推進を図りたいと存じます。

開会の辞

1 教育講演 1

Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome
(= Diffuse Neurifibrillary Tangles with Calcification (DNFC)
= Kosaka-Shibayama Disease の柴山先生です)

あさひが丘ホスピタル 名誉院長 柴山漢人先生

座長 新潟大学脳研究所病理学分野教授 高橋 均先生

2 教育講演 2

認知症および関連疾患のPETイメージング

国立長寿医療研究センター

脳機能画像診断開発部長 伊藤健吾先生

座長 岐阜大学放射線医学分野教授 星 博昭先生

3 班研究進行状況の報告

フール病の全国疫学調査と班研究の進行状況

岐阜大学神経内科・老年学分野臨床教授 保住 功

座長 岐阜大学神経内科・老年学分野教授 犬塚 貴

閉会の辞

付記 午前中、同じ会場で東海メタロチオネイン研究会があります
合わせてご参加ください（参加自由）

参加無料

研究会議の参加申し込みは下記へeメールかfaxでご連絡下さい

e-mail: kokoro@gifu-u.ac.jp or jhozumi@gifu-u.ac.jp / fax: 058-230-6256

問い合わせ先：伏屋、保住（岐阜大学神経内科・老年学分野）Tel: 058-230-6255 or 6253

