

V. その他

- 班会議のポスター
- 岐阜大学病院神経内科専門外来のご案内

<http://www.med.gifu-u.ac.jp/neurology/fahr.html>

岐阜大学医学部神経内科 HP→フェール病（受診に関する情報）からも入れます。

- フェール病ホームページ

http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuchi/Med_Mol_Therp/Fahr_Home.html

岐阜薬科大学 HP→研究→薬物治療学→HP→研究→フェール病から入れます。

- フェール病診療ガイドライン

上記から→研究内容→受診に関する情報(上記の専門外来)・診療ガイドラインに入れます。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

第4回フール病(IBGC)研究班班会議

(代表研究者 保住 功)

日時：平成26年2月1日(土) 13:00~16:00

場所：岐阜薬科大学大学院講義室 (2F, 医学部との連絡橋渡って左)

- 1 *SLC20A2* 遺伝子変異の検索状況 (Neurologyのその後)
岐阜薬科大学 薬物治療学 / 岐阜大学 神経内科 山田 恵
- 2 *PDGFRB/PDGFB* 遺伝子変異、機能解析についての検索
岐阜薬科大学 薬物治療学 金子雅幸
- 3 フール病及び関連疾患における遺伝子解析
東京大学 神経内科 田中真生・辻 省次
- 4 *SLC20A2*がcodeするリン酸トランスポーターPiTの機能解析
岐阜薬科大学 薬物治療学 位田雅俊
- 5 フール病患者の歯髄よりのiPS細胞の作製とその検討
岐阜大学 口腔病態学 玉置也剛・柴田敏之
- 6 (特別講演) フール病患者の剖検所見
新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野教授 柿田明美
- 7 総括 (診断基準、質的研究、今後の研究戦略)
岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功



研究班班会議の参加をご希望の方は下記へeメールかfaxでご連絡下さい
e-mail: hozumi@gifu-pu.ac.jp or fax: 058-230-8121
事務局：〒501-1196岐阜市大学西1-25-4 岐阜薬科大学
薬物治療学研究室内 担当：二木 Tel: 058-230-8121

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 医療関係の皆様へ 研究 後期研修 Link

ファール病

受診をお考えの皆様へ
Consultation

HOME > ファール病・関連脳内石灰化症のため受診をお考えの皆様へ

ファール病・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、「ファール病(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」研究班の事務局を担当しております。
- ・「ファール病」、「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: hhozumi@gifu-u.ac.jp まで
3. ファックスで連絡: 058-230-6256

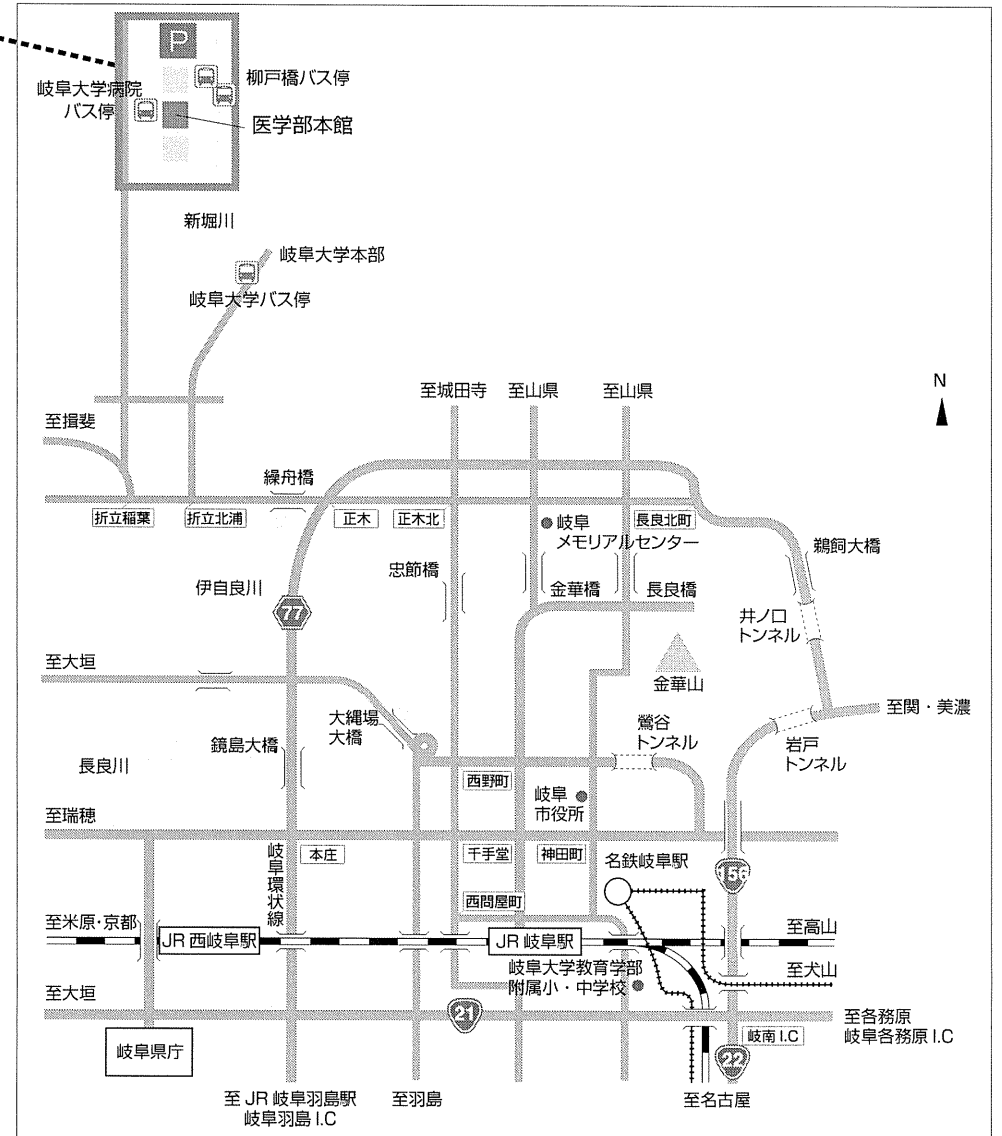
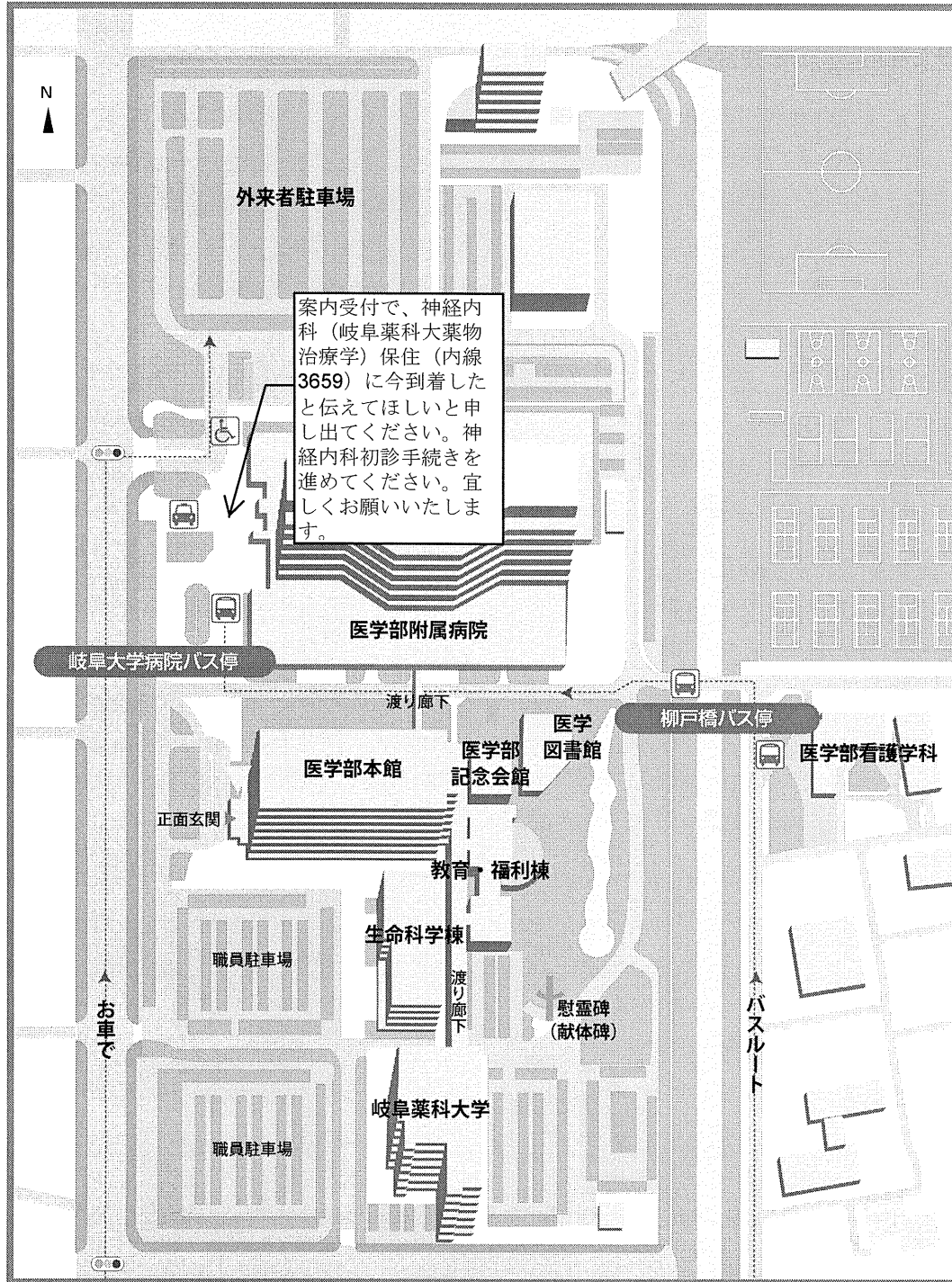
[このページの関連ページ](#)



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](#) | [医療関係の皆様へ](#) | [研究](#) | [後期研修](#) | [リンク](#)



フアール病（特発性基底核石灰化症）

活動概要

原因不明の両側性の脳内石灰化をきたす病態は慣例的にフアール病と呼称されてきましたが、分子生物学的アプローチもあり、特発性基底核石灰化症（IBGC）という名称で統一されてきました。我々はこの多様性を呈する病態を、次世代シーケンサーを活用したゲノム解析とヒトiPS細胞を活用した手法を用いて解析し、新規治療薬の開発を目指しております。また患者と家族の語りの質的分析に基づいた個別的な患者ケアの確立も目指しています。

トピックス

- 2014.02.14 フアール病のWebサイトを公開しました
- 2014.02.01 第4回フアール病班会議が開催されました
- 2014.01.27 山田先生の論文がNeurologyに掲載されました

過去のトピックス

連絡先

保住 功

岐阜大学大学院医学系研究神経内科・老年学分野客員臨床教授
岐阜薬科大学薬物治療学教授

岐阜薬科大学 薬物治療学

〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西1-25-4

TEL & FAX : 058-230-8121

E-mail :  [メールを送信](#)

[\(受診に関する情報はこちら\)](#)

TODAY

0 0 0 0 4

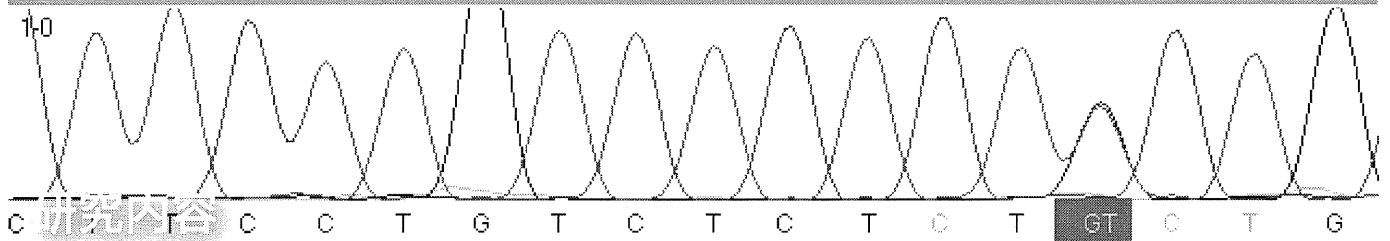
YESTERDAY

0 0 0 0 0

TOTAL

0 0 0 6 6 5

AT-COUNTER.biz



特発性脳内石灰化症（ファール病を含む）

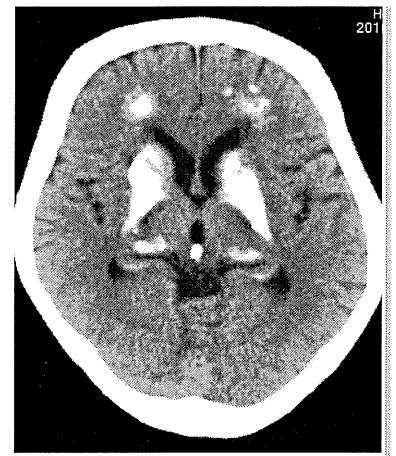
[\(受診に関する情報はこちら\)](#)

[\(診断ガイドライン\)](#)

1. 概要

大脳基底核や小脳歯状核等に、原因不明の石灰化をきたす病態が慣例的にファール病と呼称されてきた。国際的にも、これまで、その病態を示す40近い病名が使われてきた。近年、国際的に、

- 1) 両側大脳基底核石灰化
- 2) 進行性の神経症状
- 3) 生化学的異常を認めない
- 4) 感染、中毒ないし外傷の原因がない
- 5) 家族歴



と言った診断基準から、家族性特発性大脳基底核石灰化症 (familial idiopathic basal ganglia calcification : FIBGC) の名称が一般化してきた。2012年2月、Nature Geneticsに、中国からFIBGCにおいてリン酸輸送体 (type-III sodium-dependent phosphate transporter 2 : PiT-2) の遺伝子 *SLC20A2* に変異を認めたことが報告された。この論文は大きな転機となった。国際的にも、また我々研究班による検索でも、家族例の約50%にこの遺伝子の変異が認められた。また研究班で収集した孤発性の症例でも、約5%にこの遺伝子の変異が認められた。このことは、病態の中核において、リン酸輸送体PiT-2が関与し、リン酸輸送能や細胞内情報伝達系に何らかの異常をきたしていることを示唆している。今後、PiT-2の機能解析や他の遺伝子異常の解析が望まれる。

一方、初老期認知症の中で、FIBGC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を、“石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病” (diffuse neurofibrillary tangles with calcification : DNTC) と小阪憲司博士が命名、報告したが、国際的に小阪・柴山病という名称も使われている。この疾患との関連性を検討することも課題であり、遺伝子、分子レベルでの病態の解明、分類が望まれる。

2. 疫学

研究班ではこれまで（平成26年1月まで）200症例近くを登録した。しかし、我々が新潟と岐阜で施行した大学病院1年間における頭部CT全例調査で、大脳基底核に斑状の石灰化を来す例は1～2%あり、また、ほとんど無症状の患者も多いことから、その実数として数倍はあると推測している。

3. 原因

家族例のFIBGCの約50%の症例で、リン酸輸送体 PiT-2の遺伝子*SLC20A2*に変異が認められた（IBGC3と命名されている）。他の遺伝子異常も報告されているが、症例数も少なく、機能解析もなされておらず、原因遺伝子としての確定には今後のさらなる解析が必要である。孤発例の大部分は未だ原因不明である。

4. 症状

パーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、精神症状、認知症状など様々である。多くは10～40代にかけて、見つかることが多く、また頭部外傷後に施行した頭部CT所見から偶発的に見つかることもある。進行は多くは緩徐と考えられるが、多種多様で、未だ明らかではない。初老期認知症の中に前述の小阪-柴山病が存在する。

5. 合併症

発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ（PKC）を合併する症例が数例報告されている。

6. 治療法

未だ有効な治療薬、進行予防薬は開発されていない。

7. 研究班

2010年7月から、希少難病研究班として、全国の症例の登録、検体の収集を進めている。

8. 診断基準

診断基準は下記の4項目による。

1. 頭部CT上、両側基底核に明らかに病的な石灰化を認める。

加齢に伴う生理的石灰化と思われるものを除く（高齢者における淡蒼球の点状の石灰化など）。小脳歯状核などの石灰化の有無は問わない。

2. なんらかの進行性の神経症状を呈する。

具体的には、頭痛、精神症状（脱抑制症状、アルコール依存症等）、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動（PKC等）、小脳症状等がある。

3. 下記に示すような脳内石灰化をきたす疾患が除外できる。

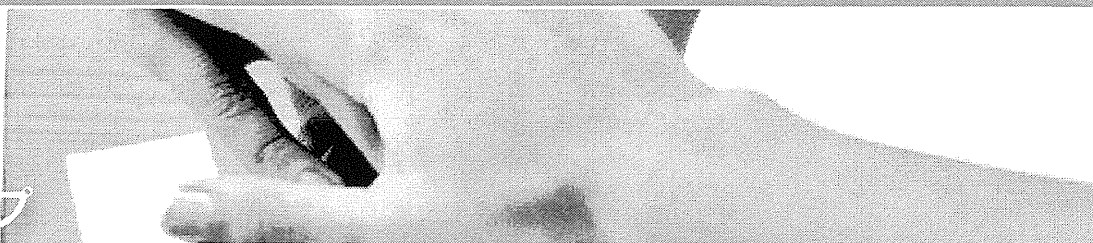
主なものとして、副甲状腺疾患（血清Ca、P、iPTHが異常値）、偽性副甲状腺機能低下症（血清Ca低値）、偽性偽性副甲状腺機能低下症（Albright骨異栄養症）、Cockayne（コケイン）症候群、ミトコンドリア脳筋症、Aicardi-Goutières（アイカルディ・ゴーティエ）症候群、Down症候群、膠原病、血管炎、感染（HIV脳症等、EBウイルス感染症等）、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

さらに文献上、稀なものとして、炭酸脱水酵素II欠損症、Hallervorden-Spats病、oculodentodigital dysplasia(ODCC)、lipoid proteinosis、Nasu-Hakola病、Moebius症候群、Alexander病などの報告がある。

4. 家族歴のあるなしは問わない。

家族歴を有する症例、家族歴がなくともSLC20A2、PDGFB等の原因遺伝子異常が判明した症例はFIBGCに分類する。





研究グループ

平成25年度フェール病研究班名簿

研究代表者

保住 功 岐阜薬科大学薬物治療学 教授

研究分担者

犬塚 貴 岐阜大学医学部神経内科 教授

辻 省次 東京大学医学部神経内科 教授

研究協力者

一瀬 宏 東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授

井上治久 京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門 准教授

位田雅俊 岐阜薬科大学薬物治療学 助教

小澤和弘 岐阜県立看護大学看護研究センター 准教授

金子雅幸 岐阜薬科大学薬物治療学 講師

國貞隆弘 岐阜大学医学部組織・器官形成 教授

小阪憲司 メディカルコートケアクリニック 院長

小林清樹 札幌医科大学精神神経科 講師

柴田敏之 岐阜大学医学部口腔外科 教授

柴山獏人 あさひが丘ホスピタル 名誉院長

高橋 均 新潟大学脳研究所病理 教授

田口芳治 富山大学医学部神経内科 助教

竹内登美子 富山大学医学部老年看護学 教授

武下草生子 横浜市立大学小児総合医療センター 助教

竹谷 豊 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学 准教授

田中耕太郎 富山大学医学部神経内科 教授

峠 哲男 香川大学医学部看護学科健康科学 教授

林 祐一 岐阜大学医学部神経内科 助教

本田英輔 本田労働衛生コンサルタント事務所 所長

山田 恵 岐阜大学医学部神経内科 助教

吉田真理 愛知医科大学加齢医科学研究所 教授



活動報告

I. 論文

I. 著書 (邦文)

保住 功. Fahr病. 日本臨床. 2014年11月別冊 刊行予定

II. 総説 (英文)

Hozumi I. Roles and Therapeutic Potential of Metallothioneins in Neurodegenerative Diseases. *Curr Pharm Biotechnol* 14: 408-413, 2013.

III. 総説 (邦文)

保住 功. 進むFahr病の病態解明. *医学のあゆみ*. 243: 323-324, 2012.

IV. 原著 (英文)

Hozumi I, Kohmura A, Kimura A, Hasegawa T, Honda A, Hayashi Y, Hashimoto K, Yamada M, Sakurai T, Tanaka Y, Satoh M, and Inuzuka T. High Levels of Copper, Zinc, Iron and Magnesium, but not Calcium, in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Fahr's Disease. *Case Rep Neurol* 2: 46-51, 2010.

Takagi M, Ozawa K, Yasuda H, Douke M, Hashimoto K, Hayashi Y, Inuzuka T, and Hozumi I. Decreased bioelements content in the hair of patients with Fahr's disease (idiopathic bilateral calcification in the brain). *Biol Trace Elem Res* 151: 9-13, 2013.

Yamada M, Asano T, Okamoto K, Hayashi Y, Kanematsu M, Hoshi H, Akaiwa Y, Shimohata T, Nishizawa M, Inuzuka T, and Hozumi I. High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 13: 706-710, 2013.

Inden M, Iriyama M, Takagi M, Kaneko M, and Hozumi I. Localization of type-III sodium-dependent phosphate transporter 2 in the mouse brain. *Brain Res* 1531: 75-83, 2013.

Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, and Hozumi I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology*, in press.

V. 原著 (邦文)

堀田みゆき、保住 功、希少神経難病フール病3例の患者と家族のインタビューから得られたもの。臨床看護. 38: 1907-1912, 2012.

VI. 報告書

保住 功：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：厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業 平成22年度総括・分担研究報告書：1-15 (平成23年5月)

保住 功：特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症の遺伝子変異の同定：厚生労働科学研究費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）の診断方法の確立と治療法の開発 平成23年度総括・分担研究報告書：1-5 (平成24年5月)

下澤伸行、林 祐一、山田 恵、高木麻里、保住 功：特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症の遺伝子変異の同定：厚生労働科学研究費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）の診断方法の確立と治療法の開発 平成23年度総括・分担研究報告書：7-8 (平成24年5月)

犬塚 貴、橋本和宜、木村暁夫、保住 功：特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症患者の髄液を用いた二次元電気泳動法による疾患特異的マーカーの検出：厚生労働科学研究費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）の診断方法の確立と治療法の開発 平成23年度総括・分担研究報告書：13-15 (平成24年5月)

保住 功、犬塚 貴、辻 省次：フール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）の診断法の確立と治療法の開発に関する研究：厚生労働科学研究費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、ならびに診断法の確立と治療法の開発に関する研究 平成24年度総括・分担研究報告書：1-4 (平成25年3月)

犬塚 貴、山田 恵、林 祐一、小林清樹、田口芳治、峠 哲男、高木麻里、金子雅幸、保住 功：日本の症例におけるSLC20A2の検索：厚生労働科学研究費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、ならびに診断法の確立と治療法の開発に関する研究 平成24年度総括・分担研究報告書：5-6 (平成25年3月)

保住 功、位田雅俊、入山真先、高木麻里、金子雅幸：SLC20A2がcodeするPIT-2の局在・機能解析：厚生労働科学研究費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、ならびに診断法の確立と治療法の開発に関する研究 平成24年度総括・分担研究報告書：9-10 (平成25年3月)

保住 功：フール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）の診断法の確立と治療法の開発に関する研究：厚生労働科学研究費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、ならびに診断法の確立と治療法の開発に関する研究 平成22～24年度総合研究報告書：15-19 (平成25年3月)

VII. その他

2. 発表

I. 国際学会

ISTERH2013 (International Society of Trace Element Research in Human) (2013/11/20、Tokyo)

Roles of biological trace elements in neurodegeneration (ALS and Fahr's disease (IBGC))
From molecular mechanisms to therapeutic strategies

Hozumi I

II. シンポジウム・ワークショップ

岐阜健康長寿・創薬推進機構 第5回異分野交流研究会 (2012/11/22、岐阜)
神経難病治療への新たな挑戦 一次世代シーケンサー、iPS細胞を活用して－
保住 功

III. 国内学会（総会・学術大会）

第52回日本神経学会学術大会 (2011/5/18、名古屋)

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、兼松雅之、星 博昭、犬塚 貴、保住 功

第31回日本精神科診断学会 (2011/11/19、松本)

家族性に脳内石灰化を示したFahr病の1例

小林清樹、内海久美子、館農 勝、森井秀俊、安村修一、保住 功、林 祐一、齋藤利和

第108回日本精神神経学会学術総会 (2012/5/26、札幌)

家族性に脳内石灰化を示したFahr病の1例

小林清樹、内海久美子、館農 勝、森井秀俊、安村修一、保住 功、林 祐一、齋藤利和

第27回日本老年精神医学会 (2012/6/22、さいたま)

家族性に脳内石灰化を示したFahr病の1例

小林清樹、内海久美子、館農 勝、森井秀俊、安村修一、保住 功、林 祐一、齋藤利和

Neuro2013 (2013/6/22、京都)

フェール病と関連したリン酸トランスポーターPiT2のマウス脳内の局在に関する検討

位田雅俊、入山真先、高木麻里、金子雅幸、保住 功

メタルバイオサイエンス研究会2013 (2013/9/27、静岡)

家族性の特発性基底核石灰化症（フェール病）に関連した変異SLC20A2におけるリン酸トランスポ
ート活性の検討

関根信一郎、位田雅俊、金子雅幸、竹谷 豊、保住 功

メタルバイオサイエンス研究会2013 (2013/9/27、静岡)

特発性基底核石灰化症（ファール病）と関連したリン酸トランスポーターPiT-2のマウス脳内における局在の検討

入山真先、位田雅俊、金子雅幸、保住 功

IV. 国内学会（地方会）

第57回日本薬学会東海支部総会大会 (2011/7/9、名古屋)

特発性両側性脳内石灰化症における毛髪中ミネラル量の解析

高木麻里、橋本和宜、道家光子、林 祐一、保住 功

V. 研究会・懇話会・集談会など

VI. 班会議

平成23年度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）の診断方法の確立と治療法の開発研究班 (2012/2/4、岐阜)

家族性に脳内石灰化を示したFahr病の1例

小林清樹、内海久美子、館農 勝、森井秀俊、安村修一、保住 功、林 祐一、齋藤利和

平成23年度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）の診断方法の確立と治療法の開発研究班 (2012/2/4、岐阜)

ファール病患者の髄液のプロテオーム解析

橋本和宜、野口貴生、野口尚樹、木村暁生、犬塚 貴、保住 功

平成23年度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）の診断方法の確立と治療法の開発研究班 (2012/2/4、岐阜)

総括（ファール病患者の外来受診、IT機器を活用した心のケアシステム構築）

保住 功

平成24年度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）の診断方法の確立と治療法の開発研究班 (2013/2/2、岐阜)

中国からのSLC20A2変異についての報告

金子雅幸

平成24年度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）の診断方法の確立と治療法の開発研究班 (2013/2/2、岐阜)

日本の症例におけるSLC20A2の検索

山田 恵

平成24年度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）の診断方法の確立と治療法の開発研

フール病（特発性両側性大脳基底核・小脳 歯状核石灰化症）の診断方法の確立と治療法の開発研究班 (2013/2/2、岐阜)
Pit-2 (SLC20A2) の機能解析について
位田雅俊

平成24年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
フール病（特発性両側性大脳基底核・小脳 歯状核石灰化症）の診断方法の確立と治療法の開発研究班 (2013/2/2、岐阜)
総括&総合討論（診断基準、患者・家族の語りによる質的研究）
保住 功

VII. 講演会など

第38回富山県臨床神経研究会 (2011/10/28、富山)
特別講演 特発性脳内石灰化症 (IBiC) の現状と課題 –フール病～小阪・柴山病 (DNTC、非アルツハイマー型認知症) –
保住 功

京都大学iPS研究所 (2013/6/3、京都)
「進むFahr病の病態解明」
保住 功

中国薬科大学学術講演会 (2013/11/11、南京市 中華人民共和国)
Roles of biological trace elements in neurodegeneration (ALS and Fahr's disease (IBGC))
From molecular mechanisms to therapeutic strategies
Hozumi I

浙江大学薬学院学術講演会 (2013/11/14、浙江省 中華人民共和国)
Roles of biological trace elements in neurodegeneration (ALS and Fahr's disease (IBGC))
From molecular mechanisms to therapeutic strategies
Hozumi I



Made on a Mac

e-メール通信

ファール病の患者さんにご家族へのe-メール通信

倫理委員会の承認を得て、e-メール通信の同意が得られた患者さんにご家族へ、毎年2月の班会議の後で、班研究の成果を、e-メールにて発信して参りました。

([受診に関する情報はこちら](#))

平成24年2月発信メール

ご健勝にて過ごしのことと存じ上げます。

平成24年2月4日岐阜にてファール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）班会議が開催され、全国から著名な先生方が集合し、盛んな検討が行われ、参加者からは総括的、総合的な検討がなされているという高い評価を頂きました。

平成24年2月12日 世界的超一流誌「ネイチャー・ジェネティクス」に家族性ファール病の患者さんからリン酸輸送蛋白の異常が見つかったという論文が、中国から発表されました。これはすべての患者様に同じ異常があるということではないですが、“原因がわからない病気” “治療法がない病気”と言う時代は終わったという印象です。研究、薬物治療開発はまさに緒に就いた所で、これから大いに発展してゆくと思います。

今後ともどうぞ宜しくお願いを申し上げます。

何かございましたら、ご連絡ください。

ファール病研究班

保住 功

平成25年2月発信メール

ご健勝にて過ごしのことと存じ上げます。

先だって平成25年2月2日（土）岐阜薬科大学にて班研究の会議が開催されました。

これまで患者さんの全国からの登録数は180名です。その中には殆ど無症状で、それまで脳内の石灰化もわからず、偶然頭部CTで見られた方もおられます。実際にはその数の数倍の患者さんがおられると推測されます。決して稀な病気と言うわけではないと思います。

班研究では患者さんの中でそう多いわけではありませんが、遺伝子異常が見つかった方もおられます。そのことの意義は大きく、この病気の原因がこの遺伝子が作り出すリン酸を運搬する

タンパク質の異常が原因であることが考えられ、治療薬の開発につながるものです。

また遺伝子異常が見つからなくても、患者さんのiPS細胞を作ること、細胞を用いて病気と同じような状態を作ることができ、また、治療薬の開発へつながります。

今後、患者さんへの医療情報提供、患者さん同士の情報交換を考えた患者会の育成、医療費がかからないような特定疾患への申請等も考えていきたいと思っております。

お悩みのこと、病気について聞きたいこと、またご意見などございましたら下記へご連絡ください。今後ともどうかお体を大切にお過ごしください。

フール病研究班（班長）

保住 功

平成26年2月発信メール

ご健勝にて過ごしのことと存じ上げます。

先だって平成26年2月1日（土）岐阜薬科大学にて班研究の会議が開催されました。これまで全国からの患者さんの登録数は約200名です。その中には殆ど無症状で、脳内の石灰化が偶然頭部CTで見つかった方もおられます。実際にはその数の数倍の患者さんがおられると推測されます。決して稀な病気と言うわけではないと思っております。

班研究では患者さんの中で、特に家族歴ある方では、約5割の方にリン酸トランスポーターの一つであるPiT2に、約1割の方に血小板由来成長因子（PDGF）に、異常のあることがわかりました。すなわち、分子レベルで病気の起こるメカニズムが判明してきましたので、治療薬、進行予防薬の開発につながります。

また、私たちは患者さんの要らなくなった智歯（親不知）だけからでなく、血液からもiPS細胞を作ることができるようになりましたので、治療薬の開発が加速されると思っております。

さらに、患者さんにご家族との面談やインタビューを介して、質的分析を行い、個別的な患者ケアの確立も目指しております。

こういった研究や取り組みは患者さんにご家族、主治医の先生方のご理解とご支援があってできるもので、改めてここに深く感謝を申し上げます。

今後、患者さんへの医療情報提供、患者さん同士の情報交換を考えた患者会の育成、医療費がかからないような特定疾患への申請等も考えていきたいと思っております。

お悩みのこと、病気について聞きたいこと、またご意見などございましたらご連絡ください。私達も治療薬開発に向けて、日夜努力いたしております。

今後ともどうかお体を大切にお過ごしください。

フール病研究班（班長）

保住 功



- 1 [難病情報センター](#)
- 2 [厚労省 難治性疾患克服研究事業](#)
- 3 [疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究](#)
- 4 [岐阜薬科大学 医療薬剤学大講座 薬物治療学研究室](#)
- 5 [岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野](#)
- 6 [フアール病受診に関するページ](#)



Made on a Mac

Fahr 病とは (名称について)

1930 年、ドイツの病理学者 **Theodor Fahr** が最初に病理学的な報告をした疾患とされ¹⁾、その名前が命名されているが、1850 年からすでに症例、剖検報告は行われている。また疾患の呼称も、**bilateral striopallidodentate calcinosis (BSPDC)**、**familial idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC)**、**primary familial brain calcification (PFBC)**と現在まで 40 近い名称が提唱されている²⁾。ちなみに **Theodor Fahr** はアルツハイマー病の命名となっている **Alois Alzheimer** と同時代を生きたハンブルク大学の病理学の教授、権威であった。

最近の目覚ましい進歩として、2012 年、中国から、*Nature Genetics* に FIBGC の症例において、リン酸トランスポーターのひとつである **type III sodium-dependent phosphate transporter 2 (PiT2)** を code する遺伝子 **SLC20A2** に変異が報告された³⁾。我々の日本人における検索も含めて、世界的に約半数の家族例でこの遺伝子変異が認められ⁴⁾、病態解明への大きな **milestone** となった。さらに血小板由来成長因子 (**platelet-derived growth factor**) のレセプターの subunit β を code する遺伝子 **PDGFRB** の変異が *Neurology* に報告された⁵⁾。我々の日本人における検索でも 1 症例で **PDGFRB** の遺伝子変異が認められた。しかし、臨床的検討、機能解析から、この遺伝子が原因遺伝子であるかについては確定できていない。また PDGF の重要な **ligand** の一つである PDGF-B を code する遺伝子 **PDGFB** について報告がなされ⁶⁾、我々の検索も含めて、約 1 割の家族例でこの遺伝子変異が認められると推定している。すなわち、残り 4 割の家族例や大多数を占める孤発例では原因遺伝子は見つかっていない。我々のファール病班研究では、2010 年から、原因不明で、臨床症状の有無を問わず、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、主治医の判断で病的と思われる石灰化を呈している症例を収集してきた。2014 年 1 月末で約 200 例の症例の登録がある。2 次調査、3 次調査の過程で、中には副甲状腺機能低下症と考えられ、治療で良くなった症例、**Cockayne** 症候群、**Aicardi-Goutières** (アイルディ・ゴートィエ) 症候群 (AGS) がより強く疑われた症例もあった。これら以外の症例でも、次世代シーケンサー (NGC) による検索で、AGS の原因遺伝子異常が見出された症例が 2 例あった。

疾患の名称として、最近では、上記の歴史的な経緯、多数の名称・診断基準、分子生物学的な進歩から、ファール病すなわち **FIBGC** としてまとめられてきており、その診断基準も提唱されている。しかし、大部分は孤発例であり (家系内全例の頭部 CT を検索することは実際には不可能である、かつ実際、著明な石灰化を認めながら、ほとんど無症状の症例も少なからず存在する) これまでの名称の知名度も考え (**FIBGC**, **PFBC**...と言われても専門家以外には、その概念は広く認識されていない)、家族歴を問わず、

ファール病=特発性基底核石灰化症 (**IBGC**) として、診断基準を定めるのが、現時点では、今後の研究も含め診療上、現実的、有用であると考えられる。将来的には、遺伝子、分子レベルでの病態解明に基づいた診断基準、分類が一番適切であり、その時点で、図に示すようなファール病の名称、枠は消滅するものと思われる。

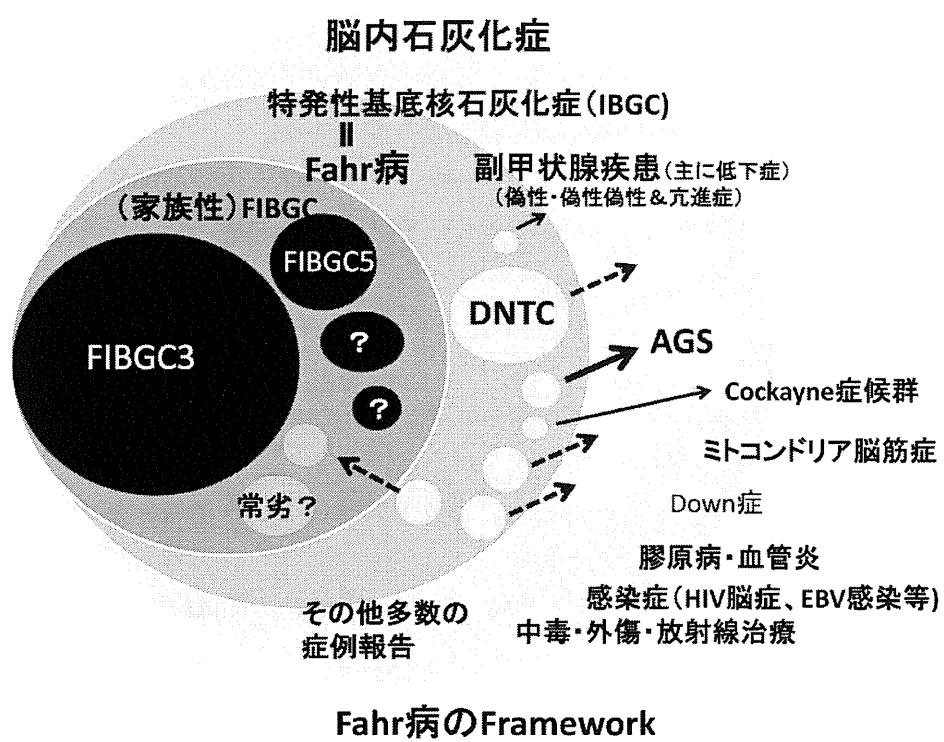
一方、分子・遺伝子による学術的な解明とは別に、患者の精神的な重圧、患者と家族の負担の軽減を考えれば、出来るだけ早い時期に、診断基準の日本神経学会への提案、また厚労省における特定疾患と

認定されることが必要であると考え、多方面からのご意見を賜り、修正、改善を計った上で、上奏したいと考えている。

また、さらに鑑別診断、治療法（現時点で有効な治療法は見つかっていない）についても漸次、追加、更新し、診療ガイドラインとしてまとめて行く予定である。

特に関連の臨床系の先生方に、ご助言、ご意見を賜りたい。

ファール病研究班班長 岐阜薬科大学 薬物治療教授 保住 功
 連絡先: E-mail: hozumi@gifu-pu.ac.jp



参考文献

1. Fahr T. Idiopatische Verkalkung der Hirngefaesse. Centralblatt fur Allgemeine Pathologie u. Pathologische Anatomie. 1930;50:129-133.
2. Manyam B.V. What is and what is not 'Fahr's disease' Parkinsonism Relat Disord 2005;11:73-78.
3. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. Nat Genet. 2012;44:254-256.
4. Yamada M, Tanaka M, Takagi M, et al. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. Neurology. 2014;82:1-8.
5. Nicolas G, Pottier C, Maltere D et al. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. Neurology. 2013;80:181-187.
6. Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. Nat Genet. 2013;45:1077-1082.

診断基準（案）

フール病（特発性基底核石灰化症（IBGC））診断基準

診断基準は下記の4項目による。

1. 頭部 CT 上、両側基底核に明らかに病的な石灰化を認める。

加齢に伴う生理的石灰化と思われるものを除く（高齢者における淡蒼球の点状の石灰化など）小脳歯状核などの石灰化の有無は問わない。

注1 原因によらず、大脳基底核とくに淡蒼球内節は最も石灰化をきたしやすい部位であり、特発性の症例（IBGC）では、一症例を除いてすべて両側性に基底核に石灰化を認めている。

注2 下記の文献における調査のように、頭部 CT で淡蒼球の石灰化は、約 20%に点状、2~3%に斑状に認め、頻度も加齢とともに増大する傾向があり、年齢を考慮する必要がある。主観的判断によるが、あくまで明らかに病的と考えられるものとする。

7. Yamada M, Asano T, Okamoto K, Hayashi Y, Kanematsu M, Hoshi H, Akaiwa Y, Shimohata T, Nishizawa M, Inuzuka T, Hozumi I. High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 13:706-710, 2013.

2. なんらかの進行性の神経症状を呈する

具体的には、頭痛、精神症状（脱抑制症状、アルコール依存症等）、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソンズム、不随意運動（PKC 等）、小脳症状等がある。

注1 無症状と思われる若年者でも、問診により、しばしば頭痛を認めることがある。またスキップができないなど軽度の運動障害を認めることもある。

注2 脱抑制症状があり、時にアルコール多飲となり、頭部 CT で、脳萎縮が目立つ症例がある。

3. 下記に示すような脳内石灰化をきたす疾患が除外できる

主なものとして、副甲状腺疾患（血清 Ca、P、iPTH が異常値）、偽性副甲状腺機能低下症（血清 Ca 低値）偽性偽性副甲状腺機能低下症（Albright 骨異栄養症）、Cockayne（コケイン）症候群、ミトコンドリア脳筋症、Aicardi-Goutières（アイカルディ・ゴージェ）症候群、Down 症候群、膠原病、血管炎、感染（HIV 脳症等、EB ウイルス感染症等）、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

参考まで、さらに文献上、稀なものとして、炭酸脱水酵素 II 欠損症、Hallervorden-Spats 病、oculodentodigital dysplasia(ODCC)、lipoid proteinosis、Nasu-Hakola 病、Moebius 症候群、Alexander 病などの報告がある。

4. 家族歴のあるなしは問わない。家族歴を有する症例、家族歴がなくとも *SLC20A2*、*PDGFB* 等の原因遺伝子異常が判明した症例は FIBGC に分類する。

注1 上記診断基準においては、初老期に前頭側頭型の認知症をきたす小阪・柴山病（diffuse neurofibrillary tangle with calcification (DNFC)）との鑑別が困難であるが、確定診断は病理診