

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ファ-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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 保住 功

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

・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)
の診断方法の確立と治療法の開発に関する研究 1
岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功

・分担研究報告

1. 日本の症例における SLC20A2 の検索
岐阜大学神経内科・老年科 犬塚 貴他
2. ファール病及び関連疾患における SLC20A2, RNASEH2B の解析 . . .
東京大学神経内科 辻 省次他
3. SLC20A2 が code する PiT-2 の局在・機能解析
岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功他

・研究成果の刊行に関する一覧表

・研究成果の刊行物・別冊

・参考資料

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

診断基準の提案

eメールによる患者さんへの医療情報提供

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に関する研究

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）

研究要旨

岐阜薬科大学、岐阜大学、東京大学との共同研究にて、ファール病（特発性両側性大脳基底核石灰化症 (idiopathic bilateral ganglionic calcification (IBGC)) の患者 69 例について、*SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行った。家族例 9 家系中 4 家系で、孤発例 47 例中 3 例で同遺伝子の変異を認めた。これら全て、これまでに報告のない新規変異であった。*SLC20A2* 変異例間では一定のタイプは認めず、臨床症状、石灰化の程度は多様性に富んでいたが、同一遺伝子変異を持つ症例間では臨床症状、画像所見に類似点が多く、類似した phenotype を有する可能性があると考えられた。

SLC20A2 が code するタンパク質である type III sodium-dependent phosphate transporter 2 (PiT-2)の機能解析のため、まず、PiT-2 の polyclonal と monoclonal の抗体を用いて、ラット脳を検索した。PiT-2 の immunopositivity は線状体、小脳を含め遍く脳内に認められ、細胞レベルでは特にニューロン、血管内皮細胞に強く認められることを見出した。さらに患者で認められた *SLC20A2* の遺伝子変異を導入した CHO 細胞を作製し、無機リン(Pi)運搬能を検索している。

A. 研究目的

ファール病は慣例的に、原因が不明で、両側淡蒼球に顕著な石灰化を来す疾患として呼称されてきた[1]。しかし、類似の病態を指す疾患名が多数存在し[2]、最近、国際的には (idiopathic bilateral ganglionic calcification (IBGC)と名称が通用されている。孤発例のほか、家族例 (familial IBGC (FIBGC)) の存在が知られている。これまでその原因遺伝子座として、

IBGC1 (14q) [3]

IBGC2 (2q37) [4]

IBGC3 (8p11.21) [5]

IBGC4 (5q32) [6]

が報告されてきた。海外における家族例では特に IBGC3 が原因遺伝子として家族性に占める頻度は高いことも報告された [7]。本邦における家族例および孤発例の IBGC 症例における IBGC3 の原因遺伝子 *SLC20A2* の変異の頻度および臨床的特徴について、全国から患者の DNA の収集を行った岐阜薬科大学、岐阜大学、次世代シーケンサーを所有する東京大学との共同研究にて検討した。

さらに、この原因遺伝子である *SLC20A2* が code するタンパク質である type III sodium- dependent phosphate transporter

2 (PiT-2)の分子病態の解明を行う。

B.研究方法

全国一次アンケート調査でフェール病が疑われる症例(症例基準:1)頭部CTにて大脳基底核 and/or 小脳歯状核に石灰化あり、2)両側対象性の脳内石灰化病変を有する、3)脳内石灰化をきたしうる代謝性疾患、外傷の既往、感染症やその他の疾患が除外できる)について情報提供を依頼した。その中で39施設63例のDNA検体が提供され、IBGCの診断に適合することを確認できた家族例8家系(20例)、孤発例41例につき(合計37施設)、*SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行った。同時並行して、東京大学神経内科が所有する8症例の遺伝子解析が行われ、副甲状腺機能が確認できない1症例を除外し、合計68症例の臨床情報、遺伝子解析結果について集約し、総合的検討を行った。

今回見出した *SLC20A2* の遺伝子変異を導入したCHO細胞を作製する。

PiT-2の polyclonal と monoclonal の抗体を用いて、ラット脳を検索する。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、それぞれ岐阜大学、岐阜薬科大学および東京大学の研究倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNAの採取にあたっては、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、個人情報の取り扱いについて十分に配慮しながら、研究を遂行した。また共同研究についても両施設において倫理委員会の承認を得た。

C.研究結果

家族例9家系中4家系で *SLC20A2* 遺伝子変異をみとめ(44.4%)、いずれも新規変異で

あった。

家系1(9例;6例で石灰化あり、3例は石灰化なし)では、脳内石灰化を有する全例で遺伝子変異を認める一方で、石灰化がみられない例では変異はなかった。変異例の臨床症状は、認知機能低下が主であり、運動機能障害はみられなかった。

家系2、家系3は同一の遺伝子変異を認めた。これら2家系の症例はいずれも、約5年の経過で進行する認知機能低下、パーキンソニズムを呈し、頭部CTでは両側大脳基底核、小脳歯状核を中心に広範囲に著明な石灰化を認めた。

家系4 74歳女性、71歳時、パーキンソニズムで発症した。73歳時、頭部CTで淡蒼球に著明な石灰化を認め、また長女にも同様な脳内石灰化が認められた。79歳時、肺炎で死亡した。興味深いことに、剖検でIBGCに合致する石灰化に、パーキンソン病と合致する病理所見も認められた。

孤発例では47例中3例(6.4%)で遺伝子変異を認め、症例1例は Paroxysmal kinesigenic choreo-athetosis を呈する24歳男性例であった。症例2、3はそれぞれ72歳女性、78歳男性で、MMSEは両者とも22点の軽度認知機能低下が疑われ、PIB-PETでアミロイドの沈着がないことも確認されている。

PiT-2の immunopositivity は線状体、小脳を含め遍く脳内に認められ、細胞レベルでは特にニューロン、血管内皮細胞に強く、アストロサイトには弱く認められ、オリゴデンドロサイトやミクログリアには認められなかった。

また *SLC20A2* に認められた変異を導入したCHO細胞を培養中であり、今後の機能解析に用いる。

D.考察

本研究で、*SLC20A2* の変異は家族例9家

系中4家系の44.4%に、孤発例47例中3例の6.4%に認められた。本邦の家族性ファール病において、頻度の高い原因遺伝子であると考えられた。*SLC20A2* 変異例間では一定のタイプは認めず、臨床症状、石灰化の程度は多様性に富んでいた。一方で、同一遺伝子変異を持つ症例間では臨床症状、画像所見に類似点が多く、phenotypeを有する可能性があると考えられた。

今後、さらなる研究として、IBGC4の原因遺伝子*PDGFRB*の変異の解析を行う。また*SLC20A2*に変異の認められなかった家族例についてはエキソーム解析を行う。

PiT-2、PiT-1の機能解析を行い、IBGC発症のメカニズムを解明し、病態に合致した創薬開発を目指す。

E. 結論

本邦のFIBGCにおいて、*SLC20A2*は頻度の高い原因遺伝子であり、変異例の臨床症状、石灰化の程度は多様性に富むが、同一遺伝子変異を持つ症例間では臨床的に類似したphenotypeを有する可能性がある。

PiT-2のimmunopositivityはニューロン、血管内皮細胞に強く認められた。

[参考文献]

- [1] 葛原茂樹 ファール病と特発性基底核・小脳石灰化症 P.516-517. 神経内科学書 第2版 朝倉書店(豊倉康夫総編集)
- [2] Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. Parkinsonism Relat Disord. 2005;11:73-80.
- [3] Geschwind DH et al. Identification of a Locus on Chromosome 14q for Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr Disease). Am. J. Hum. Genet. 1999; 65: 764-772.
- [4] Volpato CB et al. 2q37 as a suscepti-

bility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. J Mol Neurosci. 2009; 39: 346-353.

- [5] Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, et al. Mutations in *SLC20A2* link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. Nat Genet. 2010; 44: 254-256.
- [6] Nicolas G, Pottier C, Maltête D et al. Mutation of the *PDGFRB* gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. Neurology. 2013;80:181-187.
- [7] Hsu SC, Sears RL, Lemos RR, et al. Mutations in *SLC20A2* are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification. Neurogenetics. 2013;14:11-22.

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

- * Yamada M, Asano T, Okamoto K, et al. High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. Geriatr Gerontol Int. Epub 2012 Dec 21.
- * Takagi M, Ozawa K, Yasuda H, et al. Decreased bioelements content in the hair of patients with Fahr's disease (Idiopathic bilateral calcification in the brain). Biol Trace Elem Res. 2013;159: 9-13.
- * 堀田みゆき、保住 功 希少神経難病ファール病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 2012. 38(13)1907-1912.
- * 保住 功 進むFahr病の病態解明 医学

のあゆみ 2012. 243(4)323-324.

- * Hozumi I. Roles and Therapeutic Potential of Metallothioneins in Neurodegenerative Diseases. Curr Pharm Biotechnol. in press. 2013.

- * 本邦における SLC20A2 の遺伝子解析 Neurology に投稿準備中

- * PiT-2 の脳内局在の検索について J.Neurol Sci に投稿準備中

2. 学会発表 なし

- * 岐阜健康長寿・創薬推進機構 第5回異分野交流研究会

「神経難病治療への新たな挑戦 - 次世代シーケンサー、iPS細胞を活用して - 」

保住 功

日時：平成24年11月22日（木）

場所：岐阜薬科大学

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

日本の症例における *SLC20A2* の検索

研究分担者： 犬塚 貴（岐阜大学医学部神経内科・老年科）

研究協力者： 山田 恵、林 祐一（岐阜大学医学部神経内科・老年科）

小林清樹（札幌医科大学精神神経科）

田口芳治、高嶋修太郎、田中耕太郎（富山大学医学部神経内科）

峠 哲男（香川大学医学部看護学科健康科学）

山田 恵*、高木麻里*、金子雅幸、保住 功（岐阜薬科大学薬物治療学）

* 大学院生

研究要旨

日本国内の 37 施設から検体を得たファール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）の患者 61 例について、*SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行った。家族例 8 家系中 3 家系で、孤発例 41 例中 1 例で同遺伝子の変異を認めた。これら全て、これまでに報告のない新規変異であった。*SLC20A2* 変異例間では一定のタイプは認めず、臨床症状、石灰化の程度は多様性に富んでいた。一方で、同一遺伝子変異を持つ症例間では臨床症状、画像所見に類似点が多く、類似の phenotype を有する可能性があると考えられた。

A. 研究目的

ファール病は原因不明の脳内石灰化、および多彩な神経症状を呈する疾患である。孤発例のほか、家族例が多数知られている。家族性ファール病の原因遺伝子座として、14q [1], 2q37 [2], 8p11.21 [3] が候補として疑われていたが、2012 年に 8p11.21 に位置する *SLC20A2* 遺伝子が、ファール病の原因遺伝子の一つとして報告された [4]。同遺伝子の本邦のファール病患者に占める頻度および臨床的特徴に関して検討した。

B. 研究方法

本邦の神経内科専門医、小児神経専門医を対象に、ファール病が疑われる症例（症例基準：1）頭部 CT にて大脳基底核 and/or 小脳

歯状核に石灰化あり、2）両側対象性の脳内石灰化病変を有する、3）脳内石灰化をきたしうる代謝性疾患、外傷の既往、感染症やその他の疾患が除外できる）について情報提供を依頼した。37 施設 61 例の該当症例の DNA 検体が提供され、家族例 8 家系（20 例）、孤発例 41 例につき、*SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、岐阜大学研究倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNA の採取にあたっては、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、個人情報の取り扱いについて十分に配慮し、研究を行った。

C. 研究結果

家族例 8 家系中 3 家系で *SLC20A2* 遺伝子変異をみとめ (37%)、いずれも新規変異であった。

家系 1 (9 例; 6 例で石灰化あり、3 例は石灰化なし) では、脳内石灰化を有する全例で遺伝子変異を認める一方で、石灰化がみられない例では変異はなかった。変異例の臨床症状は、認知機能低下が主であり、運動機能障害はみられなかった。

家系 2、家系 3 は同一の遺伝子変異を認めた。これら 2 家系の症例はいずれも、約 5 年の経過で進行する認知機能低下、パーキンソニズムを呈し、頭部 CT では両側大脳基底核、小脳歯状核を中心に広範囲に著明な石灰化を認めた。

孤発例では 43 例中 1 例 (2.3%) で遺伝子変異を認め、Paroxysmal kinesigenic choreo-athetosis を呈する 24 歳男性例であった。

D. 考察

SLC20A2 の変異は家族例 8 家系中 3 家系 37% で認められ、孤発例 43 例中 1 例 2.3% でみられた。本邦の家族性フェール病において、頻度の高い原因遺伝子であると考えられた。*SLC20A2* 変異例間では一定のタイプは認めず、臨床症状、石灰化の程度は多様性に富んでいた。一方で、同一遺伝子変異を持つ症例間では臨床症状、画像所見に類似点多く、類似の phenotype を有する可能性があると考えられた。

E. 結論

本邦の家族性フェール病において、*SLC20A2* は頻度の高い原因遺伝子であり、変異例の臨床症状、石灰化の程度は多様性に富むが、同一遺伝子変異を持つ症例間では類

似した phenotype を有する可能性がある。

[参考文献]

- [1] Geschwind DH et al. Identification of a Locus on Chromosome 14q for Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr Disease). *Am. J. Hum. Genet* 1999; 65: 764-772.
- [2] Volpato CB et al. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. *J Mol Neurosci* 2009; 39: 346-353.
- [3] Dai X et al. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21.1-q11.23 for idiopathic basal ganglia calcification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 7: 1305-1310.
- [4] Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, et al. Mutations in *SLC20A2* link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2010; 44: 254-256.

G. 研究発表

(東京大学と共同で論文執筆中)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

ファール病及び関連疾患における *SLC20A2* , *RNASEH2B* 遺伝子の解析

研究分担者： 辻 省次（東京大学医学部神経内科）

研究協力者： 田中真生（東京大学医学部神経内科）

研究要旨

ファール病患者 8 例について、*SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行い、8 例中 3 例で同遺伝子の変異を認めた。3 つの変異は、いずれもこれまでに報告のない新規変異であった。同変異は本邦におけるファール病の原因としてかなりの頻度を占めると考えられ、本疾患の診断において、同遺伝子の変異の有無を確認することが重要であると考えられる。

また、ファール病を有し、直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった 2 家系についてエキソーム解析を行い、うち 1 家系で小児科領域の疾患である Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子の変異を確認した。成人のファール病患者においても、同疾患を鑑別疾患として挙げ、診断にあたる必要があると考えられる。

A. 研究目的

ファール病患者の診断に関し、近年他国にて原因遺伝子として報告された *SLC20A2* 遺伝子について、直接塩基配列決定法による解析を行い、本邦のファール病患者に占める頻度および臨床的特徴に関して検討する。

また、ファール病の原因となる新規遺伝子を網羅的に検索する目的で、ファール病を有し、直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった家系についてエキソーム解析を行い、結果を検討する。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、研究倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNA の採取にあたっては、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、個人情報の取り扱いについて

十分に配慮し、研究を行った。

B. 研究方法

SLC20A2 遺伝子の直接塩基配列解析：8 症例
東京大学医学部附属病院 4 症例
国立国際医療センター 1 症例
東京都健康長寿医療センター 3 症例
(3 症例とも剖検例で 2 例は DNTC と診断)

エキソーム解析：3 家系

札幌（小林清樹先生）の家系
札幌（津田笑子先生）の家系
和歌山（宮代英吉先生）の家系

C. 研究結果

ファール病患者 8 例について、*SLC20A2* 遺伝子の直接塩基配列決定法による解析を行い、うち 3 例で同遺伝子の変異（アミノ酸置換変異 2 例、フレームシフト変異 1 例）を認めた。

3 つの変異は、いずれもこれまでに報告のない新規変異であった。臨床的には、3 例いずれも 70 代で初めて頭蓋内石灰化を指摘されており、認知機能低下の合併が共通して認められた。

また、ファール病を有し、直接塩基配列決定法で *SLC20A2* 変異が陰性であった 2 家系についてエキソーム解析を行い、うち 1 家系で小児科領域の疾患である Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子の変異を確認した。

D. 考察

SLC20A2 遺伝子の変異については、今回解析した 8 例中 3 例で認められ、本邦におけるファール病の原因として、かなりの頻度を占めることが明らかとなった。臨床的には認知機能低下を共通して認めたが、運動機能症状についてはかなりのバリエーションが見られた。*SLC20A2* 変異を有する症例において、石灰化以外の神経症状もファール病の一環として捉えて良いのかどうか、今後の検討が必要と考えられる。

また、エキソーム解析によって 1 家系で Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子変異が見出されたことから、成人のファール病患者においても同疾患を鑑別疾患として挙げ、診断にあたる必要があると考えられる。

E. 結論

SLC20A2 遺伝子変異は、本邦におけるファール病の原因としてかなりの頻度を占めると考えられ、本疾患の診断において、同遺伝子の変異の有無を確認することが重要であると考えられる。また、ファール病の一家系で Aicardi-Goutières syndrome の原因遺伝子である *RNASEH2B* 遺伝子に変異が認められたことから、成人のファール病においても同疾患

を鑑別疾患として挙げ、診断にあたることが重要であると考えられる。

G. 研究発表

(岐阜薬科大学と共同で論文執筆中)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

SLC20A2 が code する PiT-2 の局在・機能解析

研究分担者： 保住 功（岐阜薬科大学薬物治療学）
研究協力者： 位田雅俊（岐阜薬科大学薬物治療学）
入山真先（岐阜薬科大学薬物治療学）
高木麻里（岐阜薬科大学薬物治療学）
金子雅幸（岐阜薬科大学薬物治療学）

研究要旨

近年、中国から、ファール病の原因遺伝子として *SLC20A2* (*PiT-2*) が同定された。*PiT-2* はナトリウム依存性リン酸トランスポーターとして、細胞内のリン恒常性維持に関与していると考えられている。これまで *PiT-2* は体内のほぼ全ての組織に発現すると考えられている。一方、*PiT-2* の脳内における発現分布などは不明である。今後、ファール病の発症機序を考える上で、*PiT-2* の脳内分布に関する知見は非常に重要である。マウス脳を用いて生化学的および免疫組織学的に解析を行った。結果は大脳基底核、小脳を含む脳内全体に *PiT-2* は分布していた。また、*PiT-2* 発現細胞に関しては、主に神経細胞と血管内皮細胞に発現していることが明らかとなった。これらの成果は、現在進行中の *PiT-2* の機能解析と合わせてファール病発症機序の解明に重要である。

A. 研究目的

中国にて原因遺伝子として報告された *SLC20A2* が code する *PiT-2* について、マウス脳を用いた生化学的および免疫組織学的解析を実施し、脳内における *PiT-2* 発現領域や発現細胞を明らかにする。

B. 研究方法

PiT-2 を認識する2つのモノクローナルとポリクローナル抗体を用いて、ラット脳を生化学的および免疫組織化学的に解析した。

（倫理面への配慮）

岐阜薬科大学動物実験審査委員会の承認を得て、施行した。

C. 研究結果

両抗体で、これまでに *PiT-2* の発現が確認さ

れていた肝臓・腎臓と同様に脳においても、全く同様の発現が確認できた。そこで、各脳領域から抽出したサンプルを用いて Western blotting 法にて検討したところ、大脳皮質、線条体、海馬、黒質、小脳など脳内いずれの脳領域においてもその発現が確認された。その発現領域を詳細に検討するために、ラット脳の凍結切片を用いて、免疫組織学的手法として酵素抗体法を用いて、3,3'-Diaminobenzidine (DAB) 染色を実施した。DAB 染色においても、生化学的解析と同様に脳全体に *PiT-2* の発現が確認され、*PiT-2* の免疫陽性細胞の形態は、主に神経細胞を示していた。そこで、蛍光二重染色法を用いて *PiT-2* 発現細胞の検討を行った。その結果、*PiT-2* 陽性細胞は、大脳皮質では神経細胞のマーカーである α -III Tubulin 陽性細胞との共局在を示した。また、線条体では中型有棘神経細胞のマーカーである

calbindin と、黒質においてはドパミン神経細胞のマーカーである tyrosine hydroxylase と、小脳においてはプルキンエ細胞のマーカーである calbindin との共局在を確認した。また血管内皮細胞との共局在も確認できた。一方で、これまで PiT-2 の発現細胞として考えられていたアストロサイトではその染色性はやや弱かった。また今回の検討では、ミクログリアやオリゴデントロサイトとの共局在は蛍光抗体法による免疫組織化学的検索でも確認できなかった。

D. 考察

SLC20A2 遺伝子の変異が報告され、フェール病発症は、PiT-2 の機能破綻によるリン代謝調節機構の異常が関与すると考えられている。興味深いことに PiT-2 の発現はこれまで考えられてきたアストロサイトや血管内皮細胞以外にも、多く神経細胞に発現していることが明らかとなった。一方で、ナトリウム依存性リン酸トランスポーターには PiT-2 以外にも、同じファミリー内でも SLC20A1 (PiT-1) などがあるが、我々はすでに PiT-1 が脳内に広く発現していることを確認しており、PiT-2 の機能破綻と他のナトリウム依存性リン酸トランスポーターとの関係性は今後の研究課題である。また現在、PiT-2 変異遺伝子を導入した CHO 細胞のリン酸輸送機能の測定を行っている。これらの研究は、フェール病の発症機序における PiT-2 の機能解明を進展させるものであり、今後の治療法の開発研究の基盤となりうる。

E. 結論

PiT-2 は広く脳内に分布し、これまで PiT-2 の発現細胞として考えられていたアストロサイトや血管内皮細胞だけでなく、神経細胞にも強く発現していた。この検索結果はフェール病の発症機序に、他の神経変性疾患と同様、神経細胞の機能異常が関与してすると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

* J.Neurol Sci に投稿準備中

2. 学会発表

Masatoshi Inden, Masaki Iriyama, Mari Takagi, Masayuki Kaneko, and Isao Hozumi A study on the localization in the mouse brain of type III sodium-dependent phosphate transporter 2 (PiT2) associated with Fahr 's disease. Neuro2013, Kyoto 2013 年 6月 20-23日 (予定)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：なし

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	Dec 21		2012
堀田みゆき 保住 功	希少神経難病ファール病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(13)	1907-1912	2012
保住 功	進むFahr病の病態解明	医学のあゆみ	243(4)	323-324	2012
Takagi M, Ozawa K, Yasuda H, Doike M, Hashimoto K, Hayashi Y, Inuzuka T, 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(1)	9-13	2013
Hozumi I.	Roles and Therapeutic Potential of Metallothioneins in Neurodegenerative Diseases.	Curr Pharm Biotechno	in press		2013

その他： 岐阜新聞 平成 25 年 3 月 1 日 朝刊