

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04198

研究課題名(和文) 脳内石灰化の分子機構の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Research on the molecular mechanism of intracranial calcification and novel therapies

研究代表者

保住 功 (Hozumi, Isao)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20242430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：脳内石灰化症の原因として特発性(従来Fahr病と呼ばれた、特発性基底核石灰化症(idiopathic basal ganglia calcification (IBGC))、二次性では副甲状腺機能低下症、ミトコンドリア脳筋症などある。我々はIBGCの研究から脳脊髄液の無機リン(Pi)濃度が高値であることを見出した。高Piが、脳内のリンパ系を介して、毛細血管周囲腔、小動脈平滑筋に、錯体を形成する病態機序を提唱した。一方、二次性では高Pi血症が認められ、高Piの流れは対称的であるが、脳内石灰化は最終像である。この石灰化の抑制に抗酸化剤12AC30が有効であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内石灰化症に関する臨床データと検体を保有している。患者由来iPS細胞を用いて、神経細胞、血管内皮細胞、壁細胞に分化させた研究基盤の作製は世界的にも他にない。Pi輸送、ホメオスタシスの異常による脳内石灰化機序の解明は、血管中膜に石灰化をきたすメルケル型動脈硬化、および石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC、小阪・柴山病)の機序の解明に役立った。さらにはアルツハイマー病におけるタウのリン酸化の機序の解明にも貢献する。本研究による分子レベルでの病態解明は、動脈硬化症など異所性石灰化に対する抗酸化剤を基軸とした創薬開発に大いに寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：The causes of intracerebral calcification are idiopathic basal ganglia calcification (IBGC), formerly called Fahr's disease, and secondarily hypoparathyroidism, mitochondrial encephalomyopathy and so on. By the studies on IBGC, we have found that the levels of inorganic phosphorus (Pi) in the cerebrospinal fluid are higher in the condition than the control. The levels of Pi are supposed to be high in the perivascular space and arterial smooth muscle through so-called glymphatic system in the brain. On the other hand, the high levels of Pi are observed in the blood in the secondary condition. Although the two phases of high Pi are symmetric in the extra- and intra-vascular position, calcification is the final image in the perivascular space and arterial smooth muscle. The antioxidant 12AC30 was effective in suppressing the process of calcification.

研究分野：神経内科学

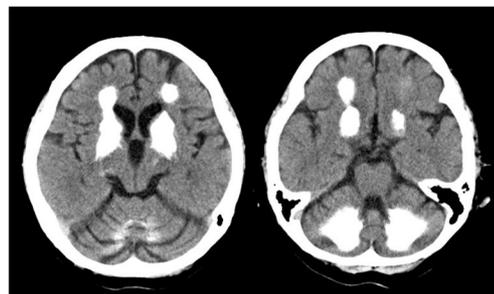
キーワード：脳内石灰化 無機リン酸(Pi) リン酸トランスポーター 抗酸化剤 特発性基底核石灰化症(IBGC) 原発性家族性脳石灰化症(PFBC)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳内の石灰化は原因不明のものと何らかの基礎疾患に基づいた二次性のものとがある。頭部 CT 画像から原因を推察することはできない。原因不明のものは、従来、慣例的に‘ファール病’と呼ばれてきたが、カルシウム (Ca) 代謝をはじめ原因が不明で治療法のない疾患とされてきた。この疾患の解明に関する大きな転機は 2012 年、中国の武漢市、华中科技大学の Chen Wang らから原因遺伝子としてリン酸トランスポーターである *Pit2* を code する *SLC20A2* を発見され、*Nat Genet* に報告されたことにある。その後、次世代シーケンサー (NGS)



患者の頭部CTにおける石灰化像

を駆使して、世界中から原因遺伝子の原因遺伝子の検索、報告がなされてきた。またそれを基に、疾患モデルマウスが作製された。我々は 2010 年に Fahr 病患者の髄液の重金属を ICM-MS を用いて測定し、カルシウム (Ca) ではなく、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn)、鉄 (Fe)、マグネシウム (Mg) といった重金属値が著増していることを報告している (I. Hozumi et al, *Case Rep Neurol*, 2010)。世界で最初の Fahr 病の代謝異常の報告である。しかし、その後の研究は研究費の不足もあり、海外からかなりの遅れをとった。海外では、Fahr 病は idiopathic basal ganglia calcification (IBGC)、さらには、家族性、常染色体優性遺伝のものに限定し、primary familial brain calcification) という名称が使われている。本邦では、倫理的問題もあり、患者の家系内全員の頭部 CT 画像を検索することはできないが、家系内に同様の石灰化をみる患者が見られない、いわゆる孤発例が多い。臨床的にはその中に鑑別上必要な副甲状腺機能低下症、ミトコンドリア脳筋症などの疾患が含まれることもある。しかし、これらの副甲状腺機能低下症、ミトコンドリア脳筋症などで見られる頭部石灰化像と IBGC における像とは区別がつかない。すなわち、脳内石灰化症は、疾患名というより、最終的な病像であると言える。IBGC の分子生物学的な進展を軸に、脳内石灰化症の全体の分子機構の解明していくことは、異所性石灰化、メルケベルグ型動脈硬化症 (中膜石灰化硬化症)、Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNFC, 小阪・柴山病)、タウのリン酸化によるアルツハイマー病の解明などに役立つ。研究の開始時点で、広く脳内石灰化の基礎的な分子機構を解明することは、それが関連する多くの疾患の創薬基盤を作る上でも大きな意義があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の一番の目的は、脳内石灰化機構における基礎的な分子レベルでの機構の解明である。これまで、患者の Ca の代謝異常、遺伝子解析、モデル動物の作製が行われ、検索されてきた。腎不全による二次的副甲状腺機能亢進症では、高 P リン (Pi) 血症をきたし、その値が生命予後を決定するとともに、脳内石灰化 (広く異所性石灰化) をきたす要因と考えられる。しかし、腎不全患者の全例で脳内石灰化がみられるわけではない。遺伝学的な背景に伴い、他の因子が働くことが推定される。また、脳だけに石灰化が起こる機序も不明である。この解明への大きな手掛かりは、IBGC の原因遺伝子の発見である。IBGC 患者の遺伝子解析からリン酸トランスポーターである *Pit2* を code する *SLC20A2*、血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) の受容体の subunit RB の遺伝子である *PDGFRB*、PDGF の ligand の subunit B の遺伝子である *PDGFB*、さらには細胞内の Pi を排泄するトランスポーターの遺伝子である *XPR1* のおける遺伝子変異が見つかった。すなわち脳内石灰化を引き起こす key molecules が見つかったことは、脳内石灰化機能における基礎的な分子レベルでの機構の解明への大きな足掛かりとなった。次世代シーケンサー、iPS 細胞の作製、CRISPR-Cas9 の技術を使った疾患モデル動物の作製などを行い、海外との研究の遅れを取り戻したい。さらには先行し、脳内石灰化機構における詳細な分子レベルでの機構の解明し、創薬ターゲットを見出すことである。また、血管内皮培養細胞を使ったメルケベルグ型動脈硬化症 (中膜石灰化硬化症) への治療応用、Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNFC, 小阪・柴山病) の病態解明、タウのリン酸化によるアルツハイマー病の解明などに貢献できる脳内石灰化症の基礎的な分子機構を解明することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 脳内石灰化機の分子レベルでの解明

脳内石灰化症患者の遺伝子解析

原因不明の脳内石灰化をきたす患者の遺伝子を、当該倫理委員会の承認ならびに患者の書面による同意書を得て、既報の *SLC20A2*、*PDGFB* についてサンガー法にて検索を行う。変異が見つからなかった検体については、NGS を用いてエキソーム解析を行う。見出された変異については CHO 細胞などを用いて、その病的意義について検索する。脳内石灰化を来しやすい疾患感受性遺伝子の存在あるいは生活習慣など環境因子の関与も考えられ、食事を含めた疫学調査でこの点を明らかにする。

患者血清・髄液の検索

原因不明の脳内石灰化をきたす患者の血清、髄液を、当該倫理委員会の承認ならびに患者の書面による同意書を得て、血清の PDBF-BB、*Slc20a2* knock-out (KO) マウスでの増加の所見から得られた髄液中の Pi、ならびに血清中の活性化ビタミン D₃ (1,25-(OH)₂ ビタミン D₃、25-OH ビタミン D₃)、体内の Pi 代謝のかなめである FGF23 についても測定を行い、バイオマーカーについて検索する。

iPS 細胞の活用

SLC20A2、*PDGFB* 変異を認める各患者の血液中の単核球細胞から iPS 細胞を、当該倫理委員会の承認ならびに患者の書面による同意書を得て、作製する。各 iPS 細胞を標的細胞 (主に血管内皮細胞) に分化させ、病的表現型の解析を行う。また、神経細胞に分化させ、その機能解析を行う。

疾患モデル動物の作製

すでに海外で報告のあった *Slc20a2* knock-out (KO) マウス、*PDGFB* Tg マウスについて、CRISPR-Cas9 の技術を用いて、新たに疾患モデルマウスを作製する。さらにヒト型遺伝子変異を knock-in したマウスを作製し、よりヒトの近い疾患モデルマウスを得る。すでに腎切除、腎不全による二次性副甲状腺機能亢進症によるマウス、ビタミン D 受容体 KO マウス、Interferon- 投与による脳内石灰化モデル動物が報告されており、比較検討する。

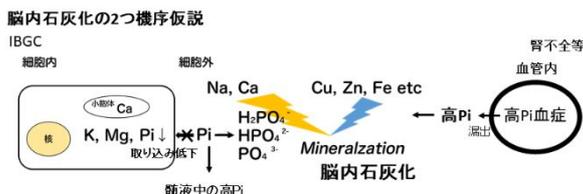
(2) 治療薬開発

(1)での検索を基盤に創薬開発への基盤を作る。IBGC においては、細胞内への Pi の取り込みの低下によって神経細胞の機能障害、細胞外すなわち細胞間質における高 Pi 状態が石灰化を引き起こす機序が考えられる。低 Pi 負荷誘発性の神経毒性を軽減する薬剤の検討を行う。一方、慢性腎臓病 (CKD) などによる高リン血症は異所性石灰化を引き起こし、脳血管疾患を引き起こすことが知られている。高 Pi 負荷によって誘導される活性酸素種 (ROS) の抑制を介した血管石灰化阻害剤を検討する。

(尚、IBGC に特化した特殊環状ペプチドダイマー作製技術を活用した治療薬開発は別途、project (AMED) を立ち上げた。)

4. 研究成果

我々はサンガー法による遺伝子解析により、*SLC20A2*、*PDGFB* に新たな遺伝子変異、さらに NGS により既報の *PDGFRB*、*XPR1* の他、ごく最近、報告のあった常染色体劣性遺伝形式の *MYORG*、*JAM2* にも新たな遺伝子変異を見出した。さらにエカルディ グティエール症候群 (Aicardi-Goutières syndrome) にも 2 症例で原因遺伝子の新たな変異を見出した。IBGC 患者、特に *SLC20A2* 変異患者の髄液で Pi が有意に高値であることが認められた。筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病などの疾患で淡蒼球に石灰化が認められた症例でもこの傾向が認められた。IBGC 患者で 25-OH ビタミン D₃ の低値が認められたが、日本人全般に認める傾向があり、今後の検討が必要である。*SLC20A2*、*PDGFB* 各変異患者の iPS 細胞から分化させた血管内皮細胞で、Pi 取り込み能の低下、*PDGFB* の産生低下と各表現型が確認できた。作製した *Slc20a2* knock-out (KO) マウス、*PDGFB* Tg マウスで石灰化を脳内に認めたが、他臓器には認めず、IBGC モデルマウスが作製できた。これまで検索から推定された脳内石灰化の 2 つ機序仮説を右図に示す。



治療薬開発については、これまで、5-aminolevulinic acid (5-ALA)、*SLC20A2* の転写活性をあげるタミバロテン、*SLC20A1* にコードされる PiT-1 を活性化させるエストロゲンと同様の作用をしめすラロキシフェンについて検討してきた。以下、2 つの研究成果を示す。

5-aminolevulinic acid (5-ALA) の細胞内低 Pi 状態の改善効果について

脳内の Pi 代謝は主に 型 Pi トランスポーター (PiT1, PiT2) によって調整されている。ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞およびヒト神経膠芽腫 A172 細胞における PiT2 (*SLC20A2*) 変異により障害によるは、SH-SY5Y 細胞でより顕著であった。5-ALA は、低 Pi 誘発細胞死およびミトコンドリア機能不全を顕著に改善させた。P38 MAPK による HO-1 の誘導による機序が考えられた。5-ALA は細胞内低 Pi 状態による神経細胞の保護作用に役立つことが示された (*Sci Rep*, 2017)。

gem-dihydroperoxide 12AC30 の抗酸化作用による石灰化抑制効果について

腎不全は二次性副甲状腺機能亢進症、高 Pi 血症を引き起こし、異所性石灰化を引き起こし、脳血管疾患などを惹起する。この血管石灰化は、高 Pi 負荷によって誘導される活性酸素種 (ROS) が重要な役割を果たしていることが報告されており、ROS の産生を抑制することが重要である。12AC30 は、新たに合成された gem-ジヒドロペルオキシド (DHP) であり、強力な抗酸化作用を有する。高 Pi 負荷は培養ヒト血管平滑筋細胞の石灰化を悪化させたが、抗酸化剤や 12AC30 の処理によって、Ca 沈着が抑制された。12AC30 はスーパーオキシドアニオンとヒドロキシルラジカルを直接捕捉し、酸化ストレスを軽減した。これらの結果から、高 Pi 負荷による血管石灰化には活性酸素が深く関与しており、12AC30 は活性酸素を直接捕捉することで血管石灰化を抑制することを示した (*Int J Mol Sci*, 2020)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nishii Kazuya, Shimogawa Ritsuko, Kurita Hisaka, Inden Masatoshi, Kobayashi Michio, Toyoshima Itaru, Taguchi Yoshiharu, Ueda Akihiro, Tamune Hidetaka, Hozumi Isao	4. 巻 9
2. 論文標題 Partial reduced Pi transport function of PiT-2 might not be sufficient to induce brain calcification of idiopathic basal ganglia calcification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-53401-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sekine Shin-ichiro, Kaneko Masayuki, Tanaka Masaki, Isao Hozumi et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5698
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-42115-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 保住 功	4. 巻 71
2. 論文標題 総説 特発性基底核石灰化症の病態解明の進歩	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 59～66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1416201217	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山田 恵、保住 功	4. 巻 92
2. 論文標題 特発性基底核石灰化症（いわゆる‘Fahr病’）の異常運動	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 56～62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 林 祐一、下畑享良、保住 功	4. 巻 70
2. 論文標題 特発性基底核石灰化症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 新薬と臨床	6. 最初と最後の頁 64-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 保住 功、栗田尚佳、位田雅俊、山田 恵、林 祐一、下畑享良、犬塚 貴	4. 巻 37
2. 論文標題 特発性基底核石灰化症の病態解明と治療薬の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 393-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekine Shin-ichiro, Nishii Kazuya, Masaka Tomohiko, Kurita Hisaka, Inden Masatoshi, Hozumi Isao	4. 巻 510
2. 論文標題 SLC20A2 variants cause dysfunctional phosphate transport activity in endothelial cells induced from Idiopathic Basal Ganglia Calcification patients-derived iPSCs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 303 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.01.096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 保住 功	4. 巻 71
2. 論文標題 総説 特発性基底核石灰化症の病態解明の進歩	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 59 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201217	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hozumi Isao, Kurita Hisaka, Ozawa Kazuhiro, Furuta Nobuyuki, Inden Masatoshi, Sekine Shin-ichiro, Yamada Megumi, Hayashi Yuichi, Kimura Akio, Inuzuka Takashi, Seishima Mitsuru	4. 巻 388
2. 論文標題 Inorganic phosphorus (Pi) in CSF is a biomarker for SLC20A2 -associated idiopathic basal ganglia calcification (IBGC1)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 150 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.03.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takase Naoko, Inden Masatoshi, Sekine Shin-ichiro, Ishii Yumi, Yonemitsu Hiroko, Iwashita Wakana, Kurita Hisaka, Taketani Yutaka, Hozumi Isao	4. 巻 7
2. 論文標題 Neuroprotective effect of 5-aminolevulinic acid against low inorganic phosphate in neuroblastoma SH-SY5Y cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06406-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Go Suzuna, Kurita Hisaka, Yokoo Kazuki, Inden Masatoshi, Kambe Taiho, Hozumi Isao	4. 巻 490
2. 論文標題 Protective function of SLC30A10 induced via PERK-ATF4 pathway against 1-methyl-4-phenylpyridinium	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1307 ~ 1313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.07.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 N Takase, I Hozumi et al
2. 発表標題 Protective effect of 12AC30 against high phosphate-induced vascular calcification
3. 学会等名 第15回国際毒性学会 (Hawaii ICT XV 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保住 功他
2. 発表標題 本邦における特発性基底核石灰化症（IBGC）患者の遺伝子解析と機能解析の現状
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保住 功他
2. 発表標題 特発性基底核石灰化症の病態解明と治療薬の開発
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保住 功
2. 発表標題 特発性基底核石灰化症（ファール病）の病態解明と治療法開発への取り組み
3. 学会等名 第67回医の医学・生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保住 功
2. 発表標題 神経変性疾患におけるメタロチオネイン、生命金属の役割に関する研究
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保住 功、栗田尚佳、位田雅俊、林 祐一他
2. 発表標題 Evaluation and functional study of idiopathic basal ganglia calcification in Japan
3. 学会等名 16TH ASIAN OCEANIAN CONGRESS OF NEUROLOGY (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高瀬奈央子、位田雅俊、栗田尚佳、保住 功他
2. 発表標題 Effect of 5-aminolevulinic acid against low inorganic phosphate in neuroblastoma SH-SY5Y cells
3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会 (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 保住 功
2. 発表標題 特発性基底核石灰化症
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会 (シンポジウム) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 保住 功、栗田尚佳、位田雅俊、林 祐一他
2. 発表標題 SLC20A2に変異を認める特発性基底核石灰化症 (IBGC1) 患者の病態解析
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 保住 功
2. 発表標題 特発性基底核石灰化症 - 取り組むべき課題
3. 学会等名 平成30年度神経変性疾患領域における基盤的調査研究班ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西飯和哉、栗田尚佳、位田雅俊、保住 功他
2. 発表標題 特発性基底核石灰化症 (IBGC) の病態解明に基づいた治療薬開発の試み
3. 学会等名 日本毒性学会分分会 メタルバイオ研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 保住 功、栗田尚佳、位田雅俊、林 祐一他
2. 発表標題 特発性基底核石灰化症 (IBGC) の病態解明に基づいた治療薬開発の試み
3. 学会等名 第36回日本神経治療学会学術集会 (優秀口演発表)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仁澤 卓也、位田雅俊、栗田尚佳、保住 功他
2. 発表標題 タミバロテンはP i T 2発現を増加し、細胞内無機リン酸の恒常性を維持する可能性がある
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子由希、位田雅俊、栗田尚佳、保住 功他
2. 発表標題 特発性基底核石灰化症 (IBGC) における血管内皮細胞に対するラロキシフェンの保護効果
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高瀬奈央子、位田雅俊、栗田尚佳、保住 功他
2. 発表標題 SH-SY5Y細胞における細胞内リン酸異常に起因した細胞障害に対するPDGF-BBの神経保護効果
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保住 功、栗田尚佳、位田雅俊、林 祐一、田中真生他
2. 発表標題 本邦における特発性基底核石灰化症 (IBGC) 患者の遺伝子解析と機能解析の現状
3. 学会等名 第60回神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 I. Hozumii et al
2. 発表標題 Survey on idiopathic basal ganglia calcification in Japan
3. 学会等名 XX World Congress of Neurology(第58回日本神経学会学術大会同時開催) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 保住 功 (監修 矢崎義雄)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960
3. 書名 新臨床内科学	

1. 著者名 保住 功 (監修 水澤英洋他)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医師会	5. 総ページ数 366
3. 書名 指定難病ペディア2019	

1. 著者名 保住 功 (監修 水澤英洋他)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 プレジジョン	5. 総ページ数 web公開
3. 書名 今日の疾患辞典	

1. 著者名 保住 功	4. 発行年 2021年
2. 出版社 プレジジョン	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 今日の疾患辞典(改訂)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

特発性基底核石灰化症（旧 ファール病）
<http://www.med.gifu-u.ac.jp/neurology/hospital/fahr.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	林 祐一 (Hayashi Yuichi) (00392366)	岐阜大学・医学部附属病院・講師 (13701)	
研究分担者	栗田 尚佳 (Kurita Hisaka) (00746315)	岐阜薬科大学・薬学部・講師 (23701)	
研究分担者	大沢 匡毅 (Osawa Masatake) (10344029)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701)	
研究分担者	田中 真生 (Tanaka Masaki) (30774252)	国際医療福祉大学・医学部・講師 (32206)	
研究分担者	位田 雅俊 (Inden Masatoshi) (70512424)	岐阜薬科大学・薬学部・准教授 (23701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------