

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

Ataxin-3 の機能ドメインと新たな分子種について

分担研究者 西澤 正豊 国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授

研究要旨：わが国で最も頻度が高く、重要な位置を占めるポリグルタミン病である Machado-Joseph 病（MJD）における凝集体形成と神経細胞変性の分子機構を解明するために、MJD1 遺伝子産物である ataxin-3 の構造と機能を解析した。

その結果、まず ataxin-3 の重要な機能ドメインであるポリ Q とその C 末側に位置する核外移行シグナルおよび tubulin 系と相互作用する領域を欠き、N 末部のみで終止する新たな variant を見出した。この variant はポリ Q および C 末部と相互作用することが明らかになっている coiled-coil 領域を含み、脳、精巣、腎に多く発現していた。ataxin-3 の機能を考える場合には、この蛋白がいくつかの variant を含む分子群を形成しており、しかもその variant は組織特異的に発現していることを考慮する必要がある。

また、ataxin-3 による凝集体形成には coiled-coil 領域が重要な役割を果たしており、ポリ Q の伸長の有無に関わらず、凝集体は主として核の周囲に形成されることを明らかにした。核周囲に形成される凝集体は、昨年  $\gamma$ -tubulin と共存することから microtubulus organizing center (MTOC) に存在すると報告したが、その後の研究の結果、主として Golgi 装置のマーカーと一致することを確認した。さらに細胞の増殖も、Golgi に一致する凝集体が多い場合に最も抑制されることを確認した。今後さらに Golgi の機能障害について解析する予定である。

#### A. 研究目的

Machado-Joseph 病（MJD）は本邦に存在する CAG リピートの異常伸長に伴う優性遺伝性小脳変性症としては最も頻度が高い重要な疾患である。我々は MJD の発症機序を分子レベルで解明することによって、現在治療法が知られていない遺伝性小脳変性症に対する新たな治療法を開発することを研究の目的としている。

ポリグルタミン病の発症のトリガーは、一定の閾値以上にポリグルタミン鎖（ポリ Q）が伸長することであるが、現在 9 疾患が知られるポリグルタミン病のそれぞれの病像は疾患に特異的であり、この特異性はポリ Q を含む蛋白質の特性によって決定さ

れていると考えられる。

そこで本研究では MJD の遺伝子産物である ataxin-3 の機能を解析することにより、MJD における系統変性の特異性を分子レベルで解明することを目標とした。

#### B. 研究方法

ataxin-3 の各機能ドメインを含む constructs を GFP、CFP、DsRed との fusion 蛋白として COS 細胞に発現させ、経時的に共焦点レーザー顕微鏡により観察した。

（倫理面での配慮）

本研究は培養細胞に遺伝子断片を導入してその発現様式を解析するものである。したがって、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、

研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除、インフォームドコンセントに関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮などに関する倫理的な問題は発生しないと判断している。

### C. 研究成果

ataxin-3 蛋白における機能ドメインとしては、ポリ Q の N 末側に coiled-coil 領域と細胞核内移行シグナル (NLS) を、また C 末側に核外移行シグナル (NES) と tubulin 系と相互作用する領域を既に同定しており、これらが ataxin-3 の細胞内局在に関与していることをわれわれは示してきた。

今回はこれらの機能ドメインのうちで、coiled-coil と NLS のみをもつ variant を新たに見出した。この variant はポリ Q の N 末直前に 54 塩基からなる挿入配列があり、11 番目が終止コドンとなるために、蛋白としてはポリ Q の直前で終止し、ポリ Q と C 末領域を発現しない。

リアルタイム PCR により各組織におけるこの variant の発現量を定量すると、腎、精巣に加えて特に脳で多く発現していた。脳では大脳、小脳ともに皮質に比べて白質で発現量が多かった。

ataxin-3 には C 末領域のみを欠いた variant も存在しており、ataxin-3 蛋白の機能を考える場合には、これらの variants の組織特異的な分布様式も考慮に入れる必要があることを示す結果である。

次に ataxin-3 により凝集体が形成される条件を詳しく検討したところ、N 末を削った各種の constructs の中で coiled-coil 領域の N 末部分から発現させた場合に、核周囲に凝集体が形成される細胞が最も多く認められることが明らかになった。ataxin-3 のポリ Q が正常長の 20 の場合には、凝集体は核の周囲にのみ認められたのに対して、伸長し

た 72 リピートの場合には、coiled-coil 領域が存在すれば凝集体は核の周囲に形成され、この領域が存在しなければ、凝集体は主に核内に形成された。

核周囲に形成される凝集体はポリユビキチン抗体で認識されることから、ポリユビキチン化を受けていると考えられた。

細胞全体の蛍光量を経時的に測定すると、核周囲に凝集体をもつ細胞が多い場合ほど、蛍光量の増加が少なかった。核内に凝集体をもつ細胞よりも核周囲に凝集体をもつ細胞により強い細胞死が誘導されていた。

核周囲に形成される凝集体は  $\gamma$ -tubulin と共存していたことから、昨年度の班会議では microtubulus organizing center (MTOC) に形成されると報告した。しかし、より詳細に観察すると、MTOC とは一致しない凝集体がむしろ多数を占めることが明らかになった。そこでその局在を検討した結果、これらの凝集体は  $\gamma$ -アダプチン、ceramide、galactosyltransferase など、Golgi 装置のマーカーと共存することから、凝集体の主たる形成部位は Golgi 装置と考えられた。

### D. 考察

MJD の原因遺伝子がコードする ataxin-3 蛋白の機能を解析することは、MJD の病態を解明する上で極めて重要な意味をもつ。

ataxin-3 は細胞内で各種の protease、特に caspases によって processing を受け、特定の機能をもったドメインが露出されて蛋白間相互作用をすると想定されてきたが、今回の結果は ataxin-3 にはこの蛋白の機能に重要な役割を担っている機能ドメインの内で特定のもののみを発現している variants が多量に存在することを示している。しかもその発現は組織特異的であり、特に脳では coiled-coil 領域のみをもつ variant が多量に発現していた。このことはこの variant が伸長したポリ Q をもつ異常 ataxin-3 の細胞

内での挙動を修飾する可能性を示唆している。

ataxin-3 により形成される凝集体は、他のポリグルタミン病の場合と同様に、核内に形成されるものが注目されてきた。しかし、今回の結果はポリQの伸長の有無に関わらず、ataxin-3 による凝集体は主として核の周囲に形成され、その形成部位は主としてGolgi装置であることを明らかにした。今後さらにGolgiの細胞変性における役割を追究する必要がある。

#### E. 結論

ataxin-3 にはその機能ドメインのうちの一部のみを発現した variants が数種類存在している。その発現は組織特異的であり、全体として複雑な分子群を形成していると考えられる。

ataxin-3 による凝集体はポリグルタミン鎖の伸長の有無に関わらず、主として核周囲のGolgi装置に形成される。

#### F. 研究発表

##### 2. 学会発表

Ataxin-3 の分子種と機能ドメイン。

文部省重点領域研究「神経細胞死とその防御の分子制御」平成12年度研究班会議、東京、H12.12.4

Ataxin-3 の機能ドメインと新たな分子種について。

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班平成11年度研究班会議、東京、H13.1.19

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

#### 共同研究者

自治医科大学神経内科 迫江公巳、天池美帆、永木洋后、滝山嘉久、井波尚子

## 研究報告書

### SCA8 CTG expansion: evidence for a common haplotype and highly mutable region on both ataxia and non-ataxia chromosomes

L. Ranum, M. Moseley, J. Jacobsen, C. Liquori, A. Durand,  
L. Davis, Y. Ikeda, T. Bird, R. Spiegel, T. Ashizawa, M. Pandolfo,  
N. Potter, F. Schaefer, A. Milunski, J. Kennedy, W. Seltzer,  
L. Atwood, J. Vincent, J. Day.

Inst Hum Genet, Minneapolis, MN.

We recently reported that an untranslated CTG expansion causes spinocerebellar ataxia type 8 (SCA8). To investigate the possibility that a separate mutation in linkage disequilibrium with a founder chromosome predisposed to CTG expansion could account for nonpathogenic expansions observed in the general population, we performed haplotype analysis on 24 ataxia families, 14 SCA8 expansion samples from Athena Diagnostics, 12 families with psychiatric diseases, and 5 controls. Although initial studies with markers 100-200 kb from the CTG expansion did not detect a common haplotype, subsequent analysis with 8 flanking STR markers we developed (at 72, 56, 52, 24, 9, 13, 17, and 20 kb) detected a highly conserved haplotype among the ataxia and psychiatric patients and controls indicating that a separate mutation closely linked to the repeat is unlikely to account for the reduced penetrance of SCA8. TdT results for markers at 72kb ( $p=0.04$ ), 56kb ( $p=0.002$ ), 52kb ( $p=0.03$ ), and 13kb ( $p=0.001$ ) further support an ancestral origin of the expansion. Distinct haplotypes were only observed among 4 Japanese ataxia families and two Athena samples. Although the majority of CTG expansions arose from a common founder, substantial variation in the length of the adjacent (CTA)<sub>3-17</sub> repeat and mutations within the CTG tract are observed among and within families. In addition, we have identified an SNP 90 bp 3' of the CTG tract that is observed in only 3 ataxia families with the common haplotype. Although this SNP is unlikely to play a role in ataxia, it suggests that the region of high mutability extends beyond the CTA/CTG repeat. To examine the evolutionary conservation of the SCA8 repeat, genomic DNA from gorilla and chimpanzee was examined. Surprisingly, both have significant (CTA)<sub>n</sub> tracts ( $n=16$  and  $19$ , respectively) but each has only a single CTG. Although we have previously demonstrated that CTG length plays an important role in penetrance, other sequence changes within or near the repeat may also affect pathogenesis.

---

## IV 研究成果の刊行に関する一覧表

---

研究成果の刊行に関する一覧表

発表業績 : 著者氏名・発表論文名・学協会誌名・発表年・(西暦)・巻号(最初と最後の頁)

Yamada, M. Piao, Y.-S. Toyoshima, Y. Tsuji, S. and Takahashi, H.: Ubiquitinated filamentous inclusions in cerebellar dentate nucleus neurons in dentatorubral-pallidoluysian atrophy contain expanded polyglutamine stretches. *Acta Neuropathol.* 99:615-618, 2000

Shibasaki, Y. Tanaka, H. Iwabuchi, K. Kawasaki, S. Kondo H. Uekawa, K. Ueda, M., Kamiya, T. Katayama, Y. Nakamura, A. Takashima, H. Nakagawa, M. Masuda, M. Utsumi, H. Nakamuro, T. Tada, K. Kurohara, K. Inoue, K. Koike, F. Sakai, T. Tsuji, S. and Kobayashi, H.: Linkage of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum to chromosome 15q13-15. *Ann. Neurol.* 48:108-112, 2000

Yamashita, I. Sasaki, H. Yabe, I. Fukazawa, T. Nogoshi, S. Komeichi, K. Takada, A. Shiraishi, K. Takiyama, Y. Nishizawa, M. Kaneko, J. Tanaka, H., Tsuji, S. and Tashiro, K.: A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann. Neurol.* 48:156-163, 2000

Shimohata, T. Nakajima, T. Yamada, M. Uchida, C. Onodera, O. Naruse, S. Kimura, T. Koide, R. Nozaki, K. Sano, Y. Ishiguro, H. Sakoe, K. Ooshima, T. Sato, A. Ikeuchi, T. Oyake, M. Sato, T. Aoyagi, Y. Hozumi, I. Nagatsu, T. Takiyama, Y. Nishizawa, M. Goto, J. Kanazawa, I. Davidson, I. Tanese, N. Takahashi, H. and Tsuji, S.: Expanded polyglutamine stretches associated with CAG repeat diseases interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. *Nature Genet.* 26:29-35, 2000

Ohara, K., Ikeuchi, T., Suzuki, Y., Ohtani, M., Ohara, K. and Tsuji, S.: A CAG trinucleotide repeat expansion and familial schizophrenia. *Psychiat. Res.* 94:257-262, 2000

Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K, Fukushima Y, Yamada K, Sadamatsu M, Masui A, Konishi T, Matsuishi T, Aihara M, Shimizu K, Hashimoto K, Mineta H, Matsushima M, Tsujita T, Saito M, Tanaka H, Tsuji S. Takagi T, Nakamura Y, Nanko S, Kato N, Nakane Y and Niikawa N, Paroxysmal kinesigenic chorcoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am J Hum Genet* (in press).

Sasaki R, Ichiyasu H, Ito N, Ikeda T, Takano H, Ikeuchi T, Kuzuhara S, Uchino M, Tsuji S and Uyama E, Novel CLCN1 mutations in two unrelated Japanese families with Becker's autosomal recessive generalized myotonia. *Neuromusc Disord* (in press).

Tanaka M, Tanaka K, Nakano R, Inuzuka T, Tsuji S. Shinozawa K, Kojo T, Matsui T, Kumamoto T and Suzumura A, HLA antigens in Japanese patients with anti-Hu antibodies. *Neurology* (in press).

Tanaka M, Tanaka K, Shinozawa K, Idezuka J and Tsuji S. Cytotoxic T cells repeat with recombinant Yo protein from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibody. *J Neurol Sci* (in press).

Aida H, Takakuwa K, Nagata H, Tsuneki I, Takano M, Tsuji S, Takahashi T, Sonoda T, Hatae M, Takahashi K, Hasegawa K, Mizunuma H, Toyoda N, Kamata H, Torii Y, Saito N, Tanaka K, Yakushiji M, Araki T and Tanaka K, Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germline mutations of BRCA1. Clin Cancer Res (in press).

矢部一郎、佐々木秀直、田代邦雄 (2000) 北海道における遺伝性脊髄小脳変性症の特異性. 神経内科 53, 91-98.

Takeichi, N., Fukushima, K., Sasaki, H., et al. (2000) Dissociation of smooth pursuit and vestibulo-ocular reflex cancellation in SCA-6. Neurology, 54, 860-866.

Yamashita, I., Sasaki, H., Yabe, I., et al. (2000) Recessively inherited spastic paraplegia associated with ataxia, congenital cataracts, thin corpus callosum and axonal neuropathy. Acta Neurol Scand, 101, 1-5.

Sasaki, H., Yabe, I., Yamashita, I., et al. (2000) Prevalence of triplet repeat expansion in ataxia patients in Hokkaido, the northernmost island of Japan. J. Neurol. Sci., 175, 45-51.

武井麻子、矢部一郎、深澤俊行、他(2000) 脊髄小脳変性症の電気生理学的検討. 神経内科52, 301-308.

○Yamashita, I., Sasaki, H., Yabe, I., et al. (2000) A Novel Locus for Dominant Cerebellar Ataxia (SCA14) Maps to a 10.2-cM Interval Flanked by D19S 206 and D19S605 on Chromosome 19q13.4-qter. Ann. Neurol., 48,156-163.

武井麻子、大川匡子、佐々木秀直、他 (2000) メラトニンが不眠に有効であったマシヤド・ジョセフ病の1例. 臨床神経 40, 736-740

Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Fukazawa T, Nogoshi S, Komeichi K, Takada A, Shiraishi K, Takiyama Y, Nishizawa M, Kaneko J, Tanaka H, Tsuji S, Tashiro K: A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA 14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. Ann Neurol 2000, 48: 156-163

Shimohata T, Nakajima T, Yamada M, Uchida C, Onodera O, Naruse S, Kimura T, Koide R, Nozaki K, Sano Y, Ishiguro H, Sakoe K, Ooshima T, Sato A, Ikeuchi T, Oyake M, Sato T, Aoyagi Y, Hozumi I, Nagatsu T, Takiyama Y, Nishizawa M, Goto J, Kanazawa I, Davidson I, Tanese N, Takahashi H, Tsuji S: Expanded polyglutamine stretches interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. Nat Genet 2000, 26: 29-36

Yoshizawa T, Yamagishi Y, Koseki N, Goto J, Yoshida H, Shibasaki F, Shoji S, & Kanazawa I.: Cell cycle arrest enhances the in vitro cellular toxicity of the truncated Machado-Joseph disease gene product with an expanded polyglutamine stretch. Hum Mol Genet. 2000 Jan 1;9(1):69-78.

Jeong SY, Goto J, Hashida H, Suzuki T, Ogata K, Masuda N, Hirai M, Isahara K, Uchiyama Y, & Kanazawa I.: Identification of a novel human voltage-gated sodium channel alpha subunit gene, SCN12A. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Jan 7;267(1):262-270.

Ogata K, Jeong SY, Murakami H, Hashida H, Suzuki T, Masuda N, Hirai M, Isahara K, Uchiyama Y, Goto J, Kanazawa I.: Cloning and expression study of the mouse tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel alpha subunit NaT/Scn11a. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jan 7;267(1):271-277.

Waragai M, Junn E, Kajikawa M, Takeuchi S, Kanazawa I, Shibata M, Mouradian MM, Okazawa H.: PQBP-1/Npw38, a nuclear protein binding to the polyglutamine tract, interacts with U5-15kD/dim1p via the carboxyl-terminal domain. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jul 5;273(2):592-595.

Suzuki T, Nishiyama K, Yamamoto A, Inazawa J, Iwaki T, Yamada T, Kanazawa I & Sakai Y. Molecular cloning of a novel apoptosis-related gene, human Nap 1 (NCKAP1), and its possible relation to Alzheimer disease. *Genomics*(2000)63:246-254

Wang GH, Sawai N, Kotliarova S, Kanazawa I, Nukina N.: Ataxin-3, the MJD1 gene product, interacts with the two human homologs of yeast DNA repair protein RAD23, HHR23A and HHR23B. *Hum Mol Genet.* 2000 Jul 22;9(12):1795-1803.

U. Nagaoka, M. Takashima, K. Ishikawa, K. Yoshizawa, T. Yoshizawa, M. Ishikawa, T. Yamawaki, S. Shoji, H. Mizusawa. : A gene on SCA4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology* (2000) 54: 1971-1975

S. Toru, T. Murakoshi, K. Ishikawa, H. Saegusa, H. Fujigasaki, T. Uchihara, M. Osanai, H. Mizusawa, T. Tanabe. : Spinocerebellar ataxia type 6 mutation alters P-type calcium channel function. *J. Biol. Chem.* (2000) 275: 10893-10898

H. Fujigasaki, T. Uchihara, S. Koyano, K. Iwabuchi, S. Yagishita, T. Makifuchi, A. Nakamura, K. Ishida, S. Toru, S. Hirai, K. Ishikawa, T. Tanabe, H. Mizusawa. :Ataxin-3 is translocated into the nucleus for the formation of intranuclear inclusions in normal and Machado-Joseph disease brains. *Experimental Neurology* (2000) 165: 248-256

M. Takashima, K. Ishikawa, U. Nagaoka, S. Shoji, H. Mizusawa. : A linkage disequilibrium at the candidate gene locus for the 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia type III in Japan. *Journal of Human Genetics* (in press)

Maeda, H., Segawa, T., Kamoto, T., Yoshida, H., Kakizuka, A., Ogawa, O., & Kakehi, Y. Rapid detection of candidate metastatic foci in the orthotopic inoculation model of androgen-sensitive prostate cancer cells introduced with green fluorescent protein. *The Prostate*, 45:335-340., 2000

Kakizuka, A. Molecular mechanisms underlying neuronal cell death in polyglutamine diseases. *Neurochemical Research*, 25: 990, 2000.

Yasuda, S, Hori, S., Maeda, H., Maeda, R., Gotoh, Y., Nishitoh, H., Ichijo, H., & Kakizuka, A. As2O3 treatment recruits Daxx and ASK1 to re-organized PML bodies and activates the SEK1-JNK cell death kinase cascade in APL cells. (in press)

Hirabayashi, M., Inoue, K, Nakadate, K., Higashiyama, H., Kamei, Y., Sinohara, A., Iwamatsu, A., Kimura, Y., Hori, S., & Kakizuka, A. Identification of PIP-1 as an effector of neurodegenerative phenotypes in polyglutamine-expressing neuronal cells. (in revision)



Yamamoto, Y., Hasegawa, H., Tanaka, K., & Kakizuka, A. Isolation of neuronal cells with high processing activity for the Machado-Joseph disease protein. (in revision)

垣塚 彰 :「ヒト疾患の遺伝的解析からのアプローチ:神経変性疾患」蛋白質・核酸・酵素 45: 792-797, 2000

垣塚 彰 :「ポリグルタミン病発症の分子機構」脳21 3: 165-170, 2000

垣塚 彰 :「遺伝性神経変性疾患の分子解析」北野紀要 45: 42-60, 2000

垣塚 彰 :「優性遺伝性運動失調症の発症機構」神経研究の進歩 44: 993-998, 2000

垣塚 彰 :「ポリグルタミン病とポリグルタミン凝集の分子メカニズム」神経難病の分子機構 (石浦章一編)183-191, 2000

H. Yanagisawa, M. Bundo, T. Miyashita, Y. Okamura-Oho, K. Tadokoro, K. Tokunaga & M. Yamada. : Protein binding of a DRPLA family through arginine-glutamic Acid dipeptide repeats is enhanced by extended polyglutamine. Hum. Mol. Genet. 9, 1433-1442, 2000.

K. Komatsu, T. Miyashita, H. Hang, K. M. Hopkins, W. Zheng, S. Cuddeback, M. Yamada, H. B. Lieberman & H.-G. Wang. : Human homologue of *S. pombe* Rad9 interacts with BCL-2/BCL-XL and promotes apoptosis. Nature Cell Biol., 2, 1-6, 2000.

N. Azuma, A. Hirakiyama, T. Inoue, A. Asaka, & M. Yamada. : Mutations of a human homologue of the *Drosophila* eyes absent gene (*EYA1*) detected in patients with congenital cataracts and ocular anterior segment anomalies. Hum. Mol. Genet. 9, 363-366, 2000.

M. Kosuga, S. Takahashi, K. Sasaki, X-K. Li, M. Fujino, H. Hamada, S. Suzuki, M. Yamada, N. Matsuo & T. Okuyama. : Adenovirus-mediated gene therapy for mucopolysaccharidosis VII : Involvement of cross-correction in wide-spread distribution of the gene-products and long-term effects of CTLA-4lg co-expression. Mol. Therapy 1, 406-413, 2000.

M. Kosuga, S. Enosawa, X-K. Li, S. Suzuki, N. Matsuo, M. Yamada, J. R. Chowdhury, O. Koiwai & T. Okuyama. : Strong, long-term transgene expression in rat liver using chicken b-actin promoter associated with cytomegalovirus immediate-early enhancer (CAG promoter). Cell Transplant., 9: 675-680, 2000.

M. Kosuga, S. Takahashi, K. Sasaki, S. Enosawa, X-K. Li, S. Okuyama, M. Fujino, S. Suzuki, M. Yamada, N. Matsuo, N. Sakuragawa & T. Okuyama. : Phenotype correction in murine mucopolysaccharidosis type VII by transplantation of human amniotic epithelial cells after adenovirus-mediated gene transfer. Cell Transplant. 9: 687-692, 2000.

M. Kosuga, K. Sasaki, X-K. Li, H. Ohkawa, I. Ogino, O. Okuda, H. Arai, N. Sakuragawa, Y. Kamata, N. Azuma, S. Suzuki, M. Yamada & T. Okuyama. : Engraftment of genetically-engineered amniotic epithelial cells corrects lysosomal storage in multiple areas of the brain in mucopolysaccharidosis type VII mice. Mol. Therapy (in press)

M. U, T. Miyashita, Y. Ohtsuka, Y. Okamura-Oho, Y. Shikama & M. Yamada. : Extended polyglutamine selectively interacts with caspase-8 and -10 in nuclear aggregates. Cell Death and Differ. (in press).

Y. Shikama, M. U. T. Miyashita and M. Yamada. : Comprehensive studies on subcellular localizations and cell death-inducing activities of GFP-tagged eight apoptosis-related caspases. *Exp. Cell Res.* (in press)

Yamada, M., Wood, J.D., Shimohata, T., Hayashi, S., Tsuji, S., Ross, C.A. and Takahashi, H.: Widespread occurrence of intranuclear atrophin-1 accumulation in the central nervous system neurons of patients with dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Ann Neurol* 2000, 49: 14-23.

Yamada, M., Tsuji, S. and Takahashi, H.: Pathology of CAG repeat diseases. *Neuropathol* 2000, 20: 319-325.

Yamada, M., Piao, Y.S., Toyoshima, Y., Tsuji, S. and Takahashi, S.: Ubiquitinated filamentous inclusions in cerebellar dentate nucleus neurons in dentatorubral-pallidoluysian atrophy contain expanded polyglutamine stretches. *Acta Neuropathol* 2000, 99: 615-618.

Shimohata, T., Nakajima, T., Yamada, M., Uchida, C., Onodera, O., Naruse, S., Kimura, T., Koide, R., Nozaki, K., Sano, Y., Ishiguro, H., Sakoe, K., Ooshima, T., Sato, A., Ikeuchi, T., Oyake, M., Sato, T., Aoyagi, Y., Hozumi, I., Nagatsu, T., Takiyama, Y., Nishizawa, M., Goto, J., Kanazawa, I., Davidson, I., Tanese, N., Takahashi, H. and Tsuji, S.: Expanded polyglutamine stretches interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. *Nat Genet* 2000, 26: 29-36.

Abe, T., Tsuda, T., Yoshida, M., Wada, Y., Kano, T., Itoyama, Y. and Tamai, M.: Macular degeneration associated with aberrant expansion of trinucleotide repeat of the SCA7 gene in 2 Japanese families. *Archives of Ophthalmology* (2000) 118: 1415-1421

Onodera, H., Okabe, S., Kikuchi, Y., Tsuda, T. and Itoyama, Y.: Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease. *The Lancet* (2000) 356: 739-740

Onodera, H., Okabe, S., Kikuchi, Y., Tsuda, T. and Itoyama, Y.: Parkinson's disease and impaired chemosensitivity to hypoxia. *The Lancet* (2000) 356: 2099

Onodera, Y., Aoki, M., Tsuda, T., Kato, H., Nagata, T., Kameya, T., Abe, K. and Itoyama, Y.: High prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) in an isolated region of Japan. *Journal of the Neurological Sciences* (2000) 178: 153-158

Sato, N., Imaizumi, K., Manabe, T., Taniguchi, M., Hitomi, J., Katayama, T., Yoneda, T., Morihara, T., Yasuda, Y., Takagi, T., Kudo, T., Tsuda, T., Itoyama, Y., Makifuchi, T., Fraser, P.E., St. George-Hyslop, P.H. and Tohyama, M.: Increased production of  $\alpha$ -amyloid and vulnerability to ER stress by an aberrant spliced form of presenilin-2. *The Journal of Biological Chemistry* (2000) Oct 12 (on-line version)

小野寺宏、津田丈秀、岡部慎一、菊池喜博: パーキンソン病の呼吸異常の原因について — どうやって呼吸不全と突然死を防げるか —. *難病と在宅ケア* (2001) 6: 43-47

小野寺好明、津田丈秀、糸山泰人: 東北地方における遺伝性脊髄小脳変性症の特異性. *神経内科* (2000) 53: 99-103

津田丈秀、糸山泰人: 脊髄小脳変性症の臨床遺伝学 — 臨床と分子遺伝学の概説 —. *Molecular Medicine* (2000) 臨時増刊号ゲノム時代の脳神経医学 37: 16-22

津田丈秀、小野寺好明、糸山泰人： Spinocerebellar ataxia type7 (SCA7). 脳と神経 (2001) 1: 25-33

Koyano, S., Uchihara, T., Fujigasaki, H., Nakamura, A., Yagishita, S., Iwabuchi, K., Neuronal intranuclear inclusions in spinocerebellar ataxia type 2 (Letter)., Ann Neurol, , 47(4) (2000) 550

Uchihara, T. Fujigasaki, H., Koyano, S., Nakamura, A., Yagishita, S. and Iwabuchi, K. : Non-expanded polyglutamine proteins into intranuclear inclusions of hereditary ataxias-Triple labeling immunofluorescent study- Acta Neuropathol. (in press)

Fujigasaki, H., Uchihara, T., Koyano, S., Iwabuchi, K., Yagishita, S., Makifuchi, T., Nakamura, A., Ishida, K., Toru, S., Hirai, S., Ishikawa, K., Tanabe, T., Mizusawa, H., Ataxin-3 is translocated into the nucleus for the formation of intranuclear inclusions in normal and Machado-Joseph disease brains., Exp Neurol, , 165(2) (2000) 248-256

Shimohata T, Nakajima T, Yamada M, Uchida C, Onodera O, Naruse S, Kimura T, Koide R, Nozaki K, Sano Y, Ishiguro H, Sakoe K, Ooshima T, Sato A, Ikeuchi T, Oyake M, Sato T, Aoyagi Y, Hozumi I, Nagatsu T, Takiyama Y, Nishizawa M, Goto J, Kanazawa I, Davidson I, Tanese N., Takahashi H, & Tsuji S : Expanded polyglutamine stretches interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. Nat Genet. (2000) Sep;26(1):29-36. [MEDLINE record in process] PMID: 10973244; UI: 20428177

下畑光輝、小野寺理、辻 省次 : 信越・北陸地方における遺伝性脊髄小脳変性症の特異性. 神経内科 (2000) 53 : 111-115

Nagaya M, Kachi T, Yamada T: Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease. Scand J Rehab Med 32: 11-15, 2000.

Nagaya, M., Kachi, T., Yamada, T., Examination of aspiration prevention in patients with dysphagia due to neurodegenerative disease. Dysphagia. (In print)

Kumagai R, Kaseda Y, Kawakami H, Nakamura S. Electrophysiological studies in spinocerebellar ataxia type 6: a statistical approach. Neuroreport (2000) 11:969-972.

丸山博文、川上秀史、中村重信 : 中国・四国地方における遺伝性脊髄小脳変性症の特異性 神経内科 (2000) 53:127-129

川上秀史、丸山博文、森野豊之、宮地隆史、中村重信 : 神経疾患の遺伝子学 臨床遺伝子学 2000年 9月増刊号 最新医学 55:2142-2154

Kazuta T, Hayashi M, Shimizu T, Iwasaki A, Nakamura S, Hirai S. : Related Articles Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease assessed by iodine123-labeled metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy Clin Auton Res. 2000 Jun;10(3):111-5.

Wang L, Kuroiwa Y, Li M, Kamitani T, Wang J, Takahashi T, Suzuki Y, Ikegami T, Matsubara S: The correlation between P300 alterations and regional cerebral blood flow in in non-demented Parkinson's disease. Neuroscience Lett 2000 282:133-136.

Yamazaki T, Kamijo K, Kenmochi A, Fukuzumi S, Kinuya T, Takaki Y, Kuroiwa: Multiple equivalent current dipole source: Localization of visual event-related potentials during oddball paradigm with motor response. *Brain Topography* 2000 12:159-175.

Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Li M, Takahashi T, Suzuki Y, Shimamura M Hasegawa O: Visual event-related potentials in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, striatonigral degeneration, and Parkinson's disease. *J Neurol* 2000 247:356-363.

Omoto S, Kuroiwa Y, Li M, Kamitani T: The hemispherical laterality of the visual evoked potentials during simple dot stimulus in normal human subjects. *Neurosc Lett* 2000 292:89-92.

Sakai T: Effects of tetrahydrobiopterin on ataxia in Machado-Joseph disease (MJD) may be based upon the theory of "cerebellar long-term depression". *Medical Hypotheses* (in press).

Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Riku S, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. (2000) Differential somatic CAG repeat instability in variable brain cell lineage in dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA): a laser-captured microdissection (LCM)-based analysis. *Hum Genet.* 107: 452-457

池田賢一, 中川正法, 納 光弘. 南九州・沖縄地方における遺伝性脊髄小脳変性症の特異性. *神経内科* 2000:53:130-133

Sato Y, Nakagawa M, Higuchi I, Osame M, Naito E, Oizumi K. Mitochondrial myopathy and familial thiamine deficiency. *Muscle Nerve* 2000:23:1069-1075

Yamada H, Nakagawa M, Higuchi I, Horikiri T, Osame M. Detection of DNA fragmentation of myonuclei in myotonic dystrophy by double staining with anti-emerin antibody and by nick end-labeling. *Journal of Neurological Sciences* 2000:173:97-102

Mori M., Adachi Y., Kusumi M., Nakashima K. (2001) : A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori prefecture, Japan. *Neuroepidemiology*, in press.

Mori M., Adachi Y., Kusumi M., Nakashima K. : Spinocerebellar ataxia type6: Founder effect in Western Japan. *J.Neurol.Sci.*, in press. (2001)

足立芳樹、中島健二. : 脊髄小脳変性症と脊椎脊髄疾患. *脊椎脊髄ジャーナル*13: 357-363.(2000)

Yasui K., Kowa H., Nakaso K., Takeshima T., Nakashima K. : Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopatreated patients with PD. *Neurology* 55: 437-440.(2000)

Nakaso K., Kitayama M., Fukuda H., Kimura K., Yanagawa T., Ishii T., Nakashima K., Yamada K. : Oxidative stress-related proteins A170 and heme oxygenase-1 are differently induced in the rat cerebellum under kainate-mediated excitotoxicity. *Neuroscience Letters* 282: 57-60.(2000)

Araga S., Xu L., Nakashima K., Villain M., Blalock E. J. : A peptide vaccine that prevents experimental autoimmune myasthenia gravis by specifically blocking T cell help. The FABES Journal 14: 185-196.(2000)

森 昌忠、竹島多賀夫、結城伸泰、中島健二 : 抗GQ1b抗体陽性で外眼筋麻痺をみとめず、内眼筋麻痺、腱反射消失と小脳性運動失調を呈した非典型的Fisher症候群。臨床神経学 40: 7-10, 2000 (掲載予定)

堀川 楊、中島 孝、後藤清恵、厚生省保健医療局エイズ疾病対策課担当官 : 難病の基礎知識 I、難病の基礎知識 II .難病患者等ホームヘルパー養成研修テキスト 第2章、第3章 p14-p36. 2000

#### 原著

辻俊一、長谷川一子、三富哲郎、古和久幸 : Taltirelin hydrate(TA-0910)の脊髄小脳変性症に対する臨床試験－異常眼球運動および副腎皮質に及ぼす影響－。神経治療学17:137-145. 2000

横山照夫、楠 淳一、長谷川一子: argatroban投与により麻痺の改善を認めた脊髄梗塞例。日本パラプレジア医学界雑誌13:118-119, 2000

K. Hasegawa, F. Sakai, H. Kowa: The phenomenon of nocturnal dystonia in Parkinson's disease. Eur Neurol 8:(suppl 1) 1-5, 2001

K.Hasegawa, M Funnayama, N Matsuura, F Sakai, H Kowa, F Obata : A nalysis of á-synuclein, parkin, tau, and UCH-L1 In a Japanese family of autosomal dominant parkinsonism. Eur Neurol (In press.)

#### 総説

長谷川一子: L-DOPA長期使用の問題点と対策. 155-164.パーキンソン病－診断と治療－ 柳澤信夫編. 金原出版. 2000

長谷川一子: パーキンソン病の診断と鑑別. 薬の知識51:362-65. 2000

長谷川一子: 視床手. Clinical Neuroscience 18:69, 2000

長谷川一子: パーキンソン病治療における総合的アプローチ. medical tribune33:no30 28-29. 2000.

長谷川一子: パーキンソン病長期治療の問題点と対策～ドパミンアゴニストの役割～ 症例報告 難治性パーキンソン病患者の治療. 夜間の諸問題への対応. Gerontology 13:78-83,2000.

長谷川一子: Lドーパ長期投与における問題点をどう克服するか. 日経メディカル2000年3月号58-59.

長谷川一子: 家族がパーキンソン病と診断されたら. マックス15:1-8,2000

長谷川一子, 三富哲郎: Morquio病における頸椎病変. 神経内科53(suppl 2):472-473, 2000.

長谷川一子: 脳の伝達物質とその働き, 病態生理. brainnursing17:193-199.2001

折笠秀樹, 久野貞子, 長谷川一子, 水野義邦: Parkinson病の重症度を図る日本語版 unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) の信頼性評価. 神経治療17:577-591, 2000

朝比奈正人、山口美香、福武敏夫、服部孝道 :多系統萎縮症における睡眠時呼吸障害,  
日本臨床 2000: 58(8):1722-1727.

服部孝道、榊原隆次 : 神経変性疾患, 総合リハ 2000: 28(10):929-934.

---

V 班 構 成 員 名 簿

---

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
班 長	辻 省 次	新潟大学脳研究所神経内科	教 授
班 員	佐々木 秀 直 西 澤 正 豊 金 澤 一 郎 水 澤 英 洋 垣 塚 彰 山 田 正 夫 山 田 光 則	北海道大学医学部神経内科 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 東京大学医学部附属病院神経内科学 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学講座 (財)大阪バイオサイエンス研究所第4研究部 国立小児病院小児医療研究センター先天代謝異常研究部 新潟大学脳研究所神経病理学	講 師 教 授 教 授 教 授 部 長 部 長 助 教
研究協力者	岩 淵 潔 小野寺 理 加 知 輝 彦 川 上 秀 史 神 田 武 政 黒 岩 義 之 酒 井 徹 雄 祖父江 元 中 川 正 法 中 島 健 二 中 島 孝 子 長谷川 一 子 服 部 孝 道 湯 浅 龍 彦	神奈川総合リハビリテーションセンター精神神経科 新潟大学脳研究所神経内科 国立療養所中部病院神経内科 広島大学医学部第3内科 東京都立神経病院神経内科 横浜市立大学医学部神経内科 国立療養所筑後病院神経内科 名古屋大学医学部神経内科 鹿児島大学医学部第3内科 鳥取大学医学部脳神経内科 国立療養所犀潟病院神経内科 国立相模原病院神経内科 千葉大学医学部神経内科 国立精神・神経センター国府台病院神経内科	部 長 助 手 医 長 助 手 部 長 部 長 教 授 医 長 教 授 師 授 講 授 教 授 医 長 講 師 教 授 部 長
難病特別研究員	津 田 丈 秀	東北大学医学部神経内科	助 手
(事 務 局)	辻 省 次	新潟大学脳研究所神経内科 〒 951-8585 新潟県新潟市旭町通1-757 TEL 025-227-0664 , 0663 FAX 025-227-0820	教 授



厚生労働省 特定疾患対策研究事業  
運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班  
平成12年度研究報告書

発行 平成13年 3月31日  
発行所 新潟市旭町通 1番町757番地  
新潟大学脳研究所神経内科  
厚生労働省 特定疾患対策研究事業  
運動失調症研究班事務局  
印刷所 株式会社 第一印刷所