

厚生科学研究費補助金
ヒトゲノム・再生医療等研究事業
脊髄小脳変性症の新規遺伝子の同定と治療法の開発
平成 13 年度 総括研究報告書

主任研究者 水澤英洋
平成 14 (2002) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告

脊髄小脳変性症の新規遺伝子の同定と治療法の開発

水澤英洋

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成 14 年 4 月 8 日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

住 所 〒113-8519 文京区湯島 1-5-45

フリガナ ミズサワ ヒデヒロ

研究者 氏 名 水 澤 英 洋

(所属施設 東京医科歯科大学)

平成 13 年度厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）に係わる研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名（課題番号）：脊髄小脳変性症の新規遺伝子の同定と治療法の開発（H12-ゲノム-017）

国庫補助金精算所要額：金 50,000,000 円也

1. 厚生科学研究費補助金研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク
2. 厚生科学研究費補助金研究報告書表紙
3. 厚生科学研究費補助金研究報告書目次
4. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書
5. 研究成果の刊行に関する一覧表
6. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
(総括研究報告書の中に書式に従って記入)
7. 健康危険情報
(総括研究報告書の中に記入)

研究費の名称=厚生科学研究費補助金

研究事業名=ヒトゲノム・再生医療等研究事業

研究課題名=脊髄小脳変性症の新規遺伝子の同定と治療法の開発（総括研究報告書）

国庫補助金精算所要額（円）=50,000,000

研究期間（西暦）=2000-2002

研究年度（西暦）=2001

主任研究者名=水澤英洋（東京医科歯科大学）

分担研究者名=石川欽也（東京医科歯科大学）、大和田潔（東京医科歯科大学）

研究目的=本研究の目的は、まず当該期間内でこれまでに同定した候補遺伝子領域についてポジショナルクローニングの最終的な段階である検索をすすめ、本邦に存在する原因不明の遺伝性脊髄小脳変性症のうち最も頻度が高いと思われる病型、すなわち 16q 連鎖常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症(16q-linked ADCCA)の原因遺伝子を同定することである。その後、この遺伝子の機能解析と本症の発症機序の解明を進め、それらの情報にもとづき新しい治療法の開発に努める。本研究の必要性は、本病型が現在のところ原因不明でかつ有効な治療法がない神経難病であることから明らかであるが、さらにこの病型の頻度が我々の統計では全優性遺伝型失調症の約 15%程度を占めるほど高いことからその重要性が明らかである。なお、本病型は同様な症候を呈する脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)を含め脊髄小脳変性症の中で最も高齢発症である。原因遺伝子が同定できれば、本疾患の正確な病態の解明と、ひいては発症機序にもとづいた治療法の確立に大きく寄与することと期待される。本疾患に類似した臨床像を呈する失調症の家系が海外からも記載されていることや、同じ領域に連鎖するも臨床症状の異なる家系が、脊髄小脳失調症 4 型(SCA4)として米国から報告されていることから、本研究により原因遺伝子が解明されれば、世界的にもこの分野の研究の推進に大きく貢献するものと期待される。

研究方法=昨年までに本遺伝子を含む約 5Mb の領域をカバーする様に、BAC クローンによる contig を構築し物理地図を完成させたが、まずデータベースからこの領域に存在する遺伝子の最新情報を取得する。すでに CAG リピートをプローブにハイブリダイゼーションを行い、陽性のシークエンスについては異常伸長変異の検索を終了したが、データベース上で明らかになった CAG を含む三塩基配列はもちろん二塩基配列、四塩基配列、五塩基配列などのリピートについても異常伸長変異の有無を検索する。神経系での発現が報告されているものや連鎖不平衡の高度なものから順に候補遺伝子の全エクソンについて変異の有無のスクリーニングを行う。全国から依頼される検索症例を含め、さらに家系を増やして候補領域をできる限り狭める努力も継続して行う。とくに倫理面への配慮については、平成 12 年 4 月の厚生科学審議会の指針にもとづき新設された遺伝子研究のための倫理審査委員会の審議を経て許可されており、動物の取り扱いも本学動物実験委員会の指針に基づいて行うなど十分な配慮がなされている。

結果と考察=これまで、まず候補領域約 10cM の領域に存在するマイクロサテライトマーカーを 20 個選択し、患者に共通のハプロタイプと有意な連鎖不平衡を認め候補領域を 16q13 上の約 2cM にまで絞り込むことに成功した (Takashima et al. J Hum Genet, 2001)。さらに我々独自で発見したマーカーを加え、かつ検索家系を増やして候補領域を狭める努力を行い、患者群にしか存在しない高度の連鎖不平衡を示すマーカーを同定した。さらに本遺伝子を含む約 5Mb の領域をカバーする様に、BAC クローンによる contig の構築を行い物理地図を完成し候補領域を確定した。ヒトゲノムデータベースの情報から、この候補領域内にはまだ非常に多数の遺伝子が存在していることが判明した。これらの遺伝子の中の二塩基、三塩基、四塩基、五塩基の反復配列（リピート）を全て検出し、それらの異常伸長を検索したが患者群にて有意に伸長している変異は認められなかった。さらに、連鎖不平衡の高度なマーカーを中心に、脳に発現している遺伝子の中から候補遺伝子を順次選出して全エクソンのシークエンスを決定したが、患者群にユニークな病的な変異は認められなかった。すなわち、まず連鎖解析により患者に共通のハプロタイプが存在することが認められており、これらの患者には共通の祖先が存在する可能性が高く、さらに独自に発見したマーカーを加えかつ家系を増やして連鎖解析を詳細に行うことで候補領域を絞り込むことに成功している。しかし、まだ不十分であり、継続的に努力することが必要である。また、遺伝子の検索も同時に並行して進めているが、これまで

に CAG を含むリピートの異常伸長の変異は患者にて見いだされていない。最も原因遺伝子に近いと思われるところに存在する遺伝子、あるいは機能や発現部位から可能性の高いと思われる遺伝子などの候補遺伝子についても順次、全てのエクソンの配列を比較して病的変異の有無を検索しているが、まだ原因遺伝子の同定には至っていない。現在までにかかなりの遺伝子の検索を完了しており、かつ新しい家系の連鎖解析も進んでいるためさらに領域が限定される可能性も高く、研究期間内には原因遺伝子の同定に成功するものと期待される。

結論=詳細な連鎖解析により 16q 連鎖常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の原因遺伝子をさらに絞り込みつつある。同時に、ゲノム情報から本遺伝子座の物理地図上に存在する候補遺伝子の検索を進め、CAG を含めた様々なリピートの異常伸長については否定的であることが判明した。すでに、他の変異についても順次候補遺伝子の検索を始めているが、さらに強力に推進する予定である。

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業） 総括研究報告書

脊髄小脳変性症の新規遺伝子の同定と治療法の開発

主任研究者 水澤英洋 東京医科歯科大学医歯学総合研究科脳神経機能病態学教授

研究要旨 詳細な連鎖解析により 16q13 上の候補領域を 10cM から約 2cM にまで絞り込むとともに、患者に共通のハプロタイプと患者にしか認められない非常に高い連鎖不平衡を示す有力なマーカーを同定した。この候補領域をカバーする様に、BAC クローンによる contig の構築を進め、約 5Mb 長の物理地図を完成させた。この領域は非常に遺伝子数が多いため、家系を増やしさらに領域を絞り込む努力とともに、この領域に存在する反復(リピート)配列を中心とする候補遺伝子について順次変異を有するかどうかの検索を行った。現在までのところ原因遺伝子の同定には至っていないが、さらに強力に研究を推進している。

分担研究者 石川欽也 東京医科歯科大学医学部
附属病院助手
大和田潔 東京医科歯科大学医学部
附属病院助手

クローンのシーケンスや遺伝子の最新情報を NCBI(National Center for Biotechnology Information)(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) や Ensembl(<http://www.ensembl.org/>) などから常時最新のものを取得する。

すでに CAG リピートをプローブにハイブリダイゼーションを行い、陽性の遺伝子(シーケンス)については異常伸長変異の検索を終了したが、データベース上で明らかになった CAG を含む三塩基配列はもちろん、二塩基配列、四塩基配列、五塩基配列などの反復配列(リピート)についても異常伸長変異の有無を検索する。この反復配列の同定には、塩基配列が解読され公表された BAC クローンについて NCBI データベースから塩基配列をダウンロードし、ソフトウェア RepeatMasker (<http://ftp.genome.washington.edu/cgi-bin/RepeatMasker>) を用いて解析する。この方法によって、内部に interruption sequence が挿入されたような複雑な反復配列でも検出が可能である。

A. 研究目的

本研究の目的は、まず当該期間内でこれまでに同定した候補遺伝子領域についてポジショナルクローニングの最終的な段階である遺伝子変異の検索を進め、本邦に存在する原因不明の遺伝性脊髄小脳変性症のうち最も頻度が高いと思われる病型である常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症(ADCCA)の中で第 16 番染色体長腕に連鎖する疾患(16q-linked ADCCA)の原因遺伝子を同定することである。その後、この遺伝子の機能解析と本症の発症機序の解明を進め、それらの情報にもとづき新しい治療法の開発に努める。

本研究の必要性は、本疾患を含む ADCCA が現在のところ原因不明でかつ有効な治療法がない神経難病であることから明らかであるが、さらに本疾患の頻度が我々の統計では全優性遺伝型失調症の約 15%程度を占めるほど高いことからその重要性が明らかである。なお、本疾患は同様な症候を呈する脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)を含め脊髄小脳変性症の中で最も高齢発症である。

原因遺伝子が同定できれば、本疾患の正確な病態の解明と、ひいては発症機序にもとづいた治療法の確立に大きく寄与することと期待される。本疾患に類似した臨床像を呈する失調症の家系が海外からも記載されていることや、同じ領域に連鎖するも臨床症状の異なる家系が、脊髄小脳失調症 4 型(SCA4)として米国から報告されていることから、本研究により原因遺伝子が解明されれば、世界的にもこの領域の研究の推進に大きく貢献するものと期待される。

B. 研究方法

昨年までに本遺伝子を含む約 5Mb の領域をカバーする様に、BAC クローンによる contig を構築し物理地図を完成させたが、この領域に存在する BAC

この方法によって同定した反復配列について逐次健常日本人での遺伝的多型性(genetic heterozygosity)を解析する。次に多型性の高いマーカーをさらに選定して患者家系でのハプロタイプ解析を行う。いずれの場合も反復配列を挟むように蛍光標識したプライマーをデザインし、PCR 法にて DNA を増幅後、ALF Automated DNA Sequencer II (Amersham Pharmacia Biotech)で遺伝子型(genotype)を決定する。

一方、遺伝子変異の検索については、先述の反復配列の異常伸長の有無を解析するだけでなく、遺伝子の塩基配列を直接解析し、患者での DNA に特異的な点変異などが無いかも検索する。先述の通りこの候補領域には多数の遺伝子が存在するため、まず神経系での発現が報告されているものや連鎖不平衡の高度なものから順に候補遺伝子の全エクソンについて変異の有無のスクリーニングを行う。

また全国から遺伝子診断などで依頼される検索症例を含め、さらに家系を増やして候補領域をできる限り狭める努力も継続して行う。

とくに倫理面への配慮については、平成 12 年 4 月の厚生科学審議会の指針にもとづき新設された遺伝子研究のための倫理審査委員会の審議を経て許可されており、動物の取り扱いも本学動物実験委員会の指針に基づいて行うなど十分な配慮がなされている。

C. 研究結果

これまで、まず候補領域約 10cM の領域に存在するマイクロサテライトマーカーを 20 個選択し、患者に共通のハプロタイプと有意な連鎖不平衡を認め候補領域を 16q13 上の約 2cM にまで絞り込むことに成功した (Takashima et al. *J Hum Genet*, 2001)。

次にこの領域内に存在する多型性 DNA マーカーを目印に BAC クローンをスクリーニングし、このマーカーを有する BAC クローン群を同定した。これらの BAC クローンの一部の塩基配列を DNA シーケンシングにより検定し、隣の BAC クローンを同定する、といった形で、最終的には 2cM 領域と想定された候補領域について BAC クローンによる contig を構築した。この領域の大きさは、複数のデータベースの情報から約 5Mb と想定された。この領域内の塩基配列は、NCBI データベースなどによると、少なくとも 80% 近くは既に塩基配列が決定されていると考えられる。

この候補領域について RepeatMasker を用いて反復配列を検索したところ、CAG リピートを含む合計 100 個以上の反復配列が同定された。このうち、くり返し回数の多いものが多型性が高いと予想されたため、逐次健常者での多型性の有無を解析した。その結果、10 個程度の多型性マーカーをこの候補領域内に同定した。

我々が独自で発見したこれらの多型性マーカーを加え、この領域内の有効な多型性マーカーについて患者家系でのハプロタイプ解析を行った。この際、家系数を増やして解析することができた。その結果、以前設定した候補領域内で家系間でハプロタイプが共通する領域がさらに狭まり、新たに 4Mb 程度の領域が候補領域であることが明らかになった。また、これらのマーカーのうち、健常者には認められず、患者群の全員に認める、極めて連鎖不平衡が高いマーカーを同定した。

ヒトゲノムデータベースの情報によると、原因遺伝子が最も高い確率で存在するこの 4Mb 領域にはまだ非常に多数の遺伝子が存在していることが判明した。この領域に存在する二塩基、三塩基、四塩基、五塩基の反復配列について、それらの異常伸長を遺伝子型を決定するのと同様に解析した。しかし、今までのところ患者群にて有意に伸長している変異は認められなかった。

さらに、連鎖不平衡の高度なマーカーを中心に、脳に発現している遺伝子の中から候補遺伝子を選出して順次全エクソンのシーケンスを決定したが、患者群にユニークな病的な変異は認められな

かった。

D. 考察

連鎖解析とハプロタイプ解析により患者に共通するいわゆる創始者ハプロタイプが存在することが認められた。我々の家系の出身者は半数が北関東であるが、九州地方の患者も含まれていることから、これらの患者には共通の祖先を示唆する創始者効果が認められるといえる。この結果は以前に我々が報告した創始者の存在を確認するものである。

我々は独自に発見したマーカーを加えかつ家系を増やして連鎖解析を詳細に行うことで候補領域を絞り込むことに成功した。しかし、この領域にはまだ多数の遺伝子が存在することから、候補領域をより狭い領域に限定する努力を継続する必要がある。

遺伝子の検索も同時に並行して進めているが、これまでに CAG を含むリピートの異常伸長の変異は患者には見い出されていない。最も連鎖不平衡が高い領域に存在する遺伝子、あるいは機能や発現部位から可能性の高いと思われる候補遺伝子についても順次、全てのエクソンの配列を比較して病的変異の有無を検索しているが、まだ原因遺伝子の同定には至っていない。現在までにかんがりの遺伝子の検索を完了しており、かつ新しい家系の連鎖解析も進んでいるためさらに領域が限定される可能性も高く、研究期間内には原因遺伝子の同定に成功するものと期待される。

E. 結論

詳細な連鎖解析により 16q 連鎖常染色体優性遺伝性皮膚質性小脳萎縮症の原因遺伝子座をさらに絞り込みつつある。同時に、ゲノム情報から本遺伝子座の物理地図上に存在する候補遺伝子の検索を進め、CAG を含めた様々なリピートの異常伸長については否定的であることが判明した。すでに、他の変異についても順次に候補遺伝子の検索を始めているが、さらに強力で推進する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Aomi Y, Chen CS, Nakada K, Ito S, Isobe K, Murakami H, Kuno SY, Tawata M, Matsuoka R, Mizusawa H, Hayashi J : Cytoplasmic transfer of platelet mtDNA from elderly patients with Parkinson's disease to mtDNA-less HeLa cell restores complete mitochondrial respiratory function . *Biochem Biophys Res Comm* 280, 265-273 (2001)

2) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H : Senile dementia of the neurofibrillary tangle type: a comparison with Alzheimer's disease. *Dementia Geriat Cognit Disord* 12, 117-126

(2001)

3) Irioka T, Yamada M, Yamawaki M, Saito Y, Mizusawa H, Yamada M, Miura H : Acute autonomic and sensory neuropathy after interferon α -2b therapy for chronic hepatitis J Neurol Neurosurg Psychiatry 70, 408-10 (2001)

4) Takashima M, Ishikawa K, Nagaoka U, Shoji S, Mizusawa H : A linkage disequilibrium at the candidate gene locus for 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia type III in Japan. J Hum Genet 46, 167-171 (2001)

5) Ishikawa K, Owada K, Ishida K, Fujigasaki H, Shun LM, Tsunemi T, Ohkoshi N, Toru S, Mizutani T, Hayashi M, Arai N, Hasegawa K, Kawanami T, Kato T, Makifuchi T, Shoji S, Tanabe T, Mizusawa H : Cytoplasmic and nuclear polyglutamine aggregates in SCA6 Purkinje cells. Neurology 56, 1753-1756 (2001)

6) Miura Y, Misawa N, Maeda N, Inagaki Y, Tanaka Y, Ito M, Kayagaki N, Yamamoto N, Yagita H, Mizusawa H, Koyanagi Y : Critical contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) to apoptosis of human CD4+ T cells in HIV-1-infected hu-PBL-NOD-SCID mice. J Exp Med 193, 651-659 (2001)

7) Zhao F, Kuroiwa T, Miyasaka N, Nagaoka T, Nakane M, Tamura A, Mizusawa H : Characteristic changes in T2-value, apparent diffusion coefficient, and ultrastructure of substantia nigra evolving exofocal postischemic neuronal death in rats. Brain Res 895, 238-244 (2001)

8) Takenoshita H, Shizuka IM, Mitoma H, Song S, Harigaya Y, Igeta Y, Yaguchi M, Ishida K, Shoji M, Tanaka M, Mizusawa H, Okamoto K : Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70, 386-389 (2001)

9) Zhang L, Miura Y, Ishida R, Saitoh Y, Mizusawa H, Shibuya H : Differentiating between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by brain perfusion SPECT. Nucl Med Comm 22, 767-772 (2001)

10) Ishida K, Takeuchi H, Takahashi R, Yoshimura K, Yamada M, Mizusawa H : A possible novel isoform of peripheral myelin P0 protein: a target antigen recognized by an autoantibody in a patient with malignant lymphoma and peripheral neuropathy. J Neurol Sci 188, 43-49 (2001)

11) Sodeyama N, Iwata T, Ishikawa K,

Mizusawa H : Very early onset Alzheimer's disease with spastic paraparesis associated with a novel presenilin 1 mutation (Phe237Ile). J Neurol Neurosurg Psychiatry 71, 556-567 (2001)

12) Inaba A, Yokota T, Saito Y, Ichikawa T, Mizusawa H : Proximal motor conduction evaluated by transcranial magnetic stimulation in acquired inflammatory demyelinating neuropathies. Clinical Neurophysiology 112, 1936-1945 (2001)

13) Fujigasaki H, Uchihara T, Takahashi J, Matsushita H, Nakamura A, Koyano S, Iwabuchi K, Hirai S, Mizusawa H : Preferential recruitment of ataxin-3 independent of expanded polyglutamine: an immunohistochemical study on Marinesco bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71, 518-520 (2001)

14) Sodeyama N, Orimo S, Oka T, Nagashima K, Ozawa E, Mizusawa H : A noble form of reversible subacute spongiform leuko-encephalopathy. Eur Neurol 46, 223-224 (2001)

15) Sodeyama N, Mizusawa H, Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Matsushita M : Lack of association of neprilysin polymorphism with Alzheimer's disease neuropathological changes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71, 817-824 (2001)

16) Yokota T, Igarashi K, Uchihara T, Jishage K, Tomita H, Inaba A, Li Y, Arita M, Suzuki H, Mizusawa H, Arai H : Delayed-onset ataxia in mice lacking α -tocopherol transfer protein: Model for neuronal degeneration caused by chronic oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA 98, 15185-15190 (2001)

17) Ishibashi S, Yokota T, Inaba A, Yamada M, Mizusawa H : Mexiletine is effective on segmental hyperhidrosis: report of two cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72, 122 (2002)

18) 水澤英洋 : 変性疾患 1 . 脊髄小脳変性症とイオンチャンネル異常. (柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明, 編集), Annual Review 神経, 中外医学社 (東京) p201-211 (2001)

19) 水澤英洋 : 2 . 遺伝性脊髄小脳変性症. (杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎 浩, 平井俊策, 山口武典, 金澤一郎, 田代邦雄, 糸山泰人, 小林祥泰, 祖父江元, 編集), 先端医療シリーズ 14 神経・筋疾患 神経・筋疾患の最新医療, 先端医療技術研究所 (東京) p169-174 (2001)

20) 水澤英洋 : 5 脊髄小脳変性症. (中井利昭, 奈良信雄, 登 勉, 野村文夫, 水澤英洋, 船渡忠男, 川上 康, 編集), 遺伝子検査早わかり事典, 中外医学社 (東京) p70-71 (2001)

21) 水澤英洋 : 脊髄小脳変性症と Ca チャネル異常 . 脳と神経 53, 14-24 (2001)

- 22) 平島富美子, 水澤英洋: 振戦. 総合リハビリテーション 29, 929-932 (2001)
- 23) 石川欽也, 水澤英洋 : 錐体外路症状. Clinical Neuroscience 19, 58-61 (2001)
- 24) 石川欽也, 水澤英洋: 脊髄小脳失調症 6 型. Clinical Calcium 11, 59-63 (2001)
- 25) 富満弘之, 水澤英洋: 反復発作性失調症 2 型. Clinical Calcium 11, 64-67 (2001)
- 26) 水澤英洋 : Spinocerebellar ataxia type 6. 内科 87, 678-681 (2001)
- 27) 水澤英洋 : 脊髄小脳変性症. 内科 87, 1488-1492 (2001)
- 28) 水澤英洋 : 脊髄小脳変性症 -SCA6, その他 -. 最新医学 56, 67-71 (2001)

G. 知的所有権の取得状況
とくになし

H. 健康危険情報
とくになし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
水澤英洋	IX 変性疾患1. 脊髄小脳変性症とイオンチャンネル異常	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明	Annual Review神経	中外医学社	2001	201-211
水澤英洋	2. 遺伝性脊髄小脳変性症	杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎 浩, 平井俊策, 山口武典, 金澤一郎, 田代邦雄, 糸山泰人, 小林祥泰, 祖父江 元	先端医療シリーズ14 神経・筋疾患 神経・筋疾患の最新医療	先端医療 技術研究所	2001	169-174
水澤英洋	5 脊髄小脳変性症	中井利昭, 奈良信雄, 登 勉, 野村文夫, 水澤英洋, 船渡忠男, 川上 康	遺伝子検査早わかり事典	中外医学社	2001	70-71

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Aomi Y, Chen CS, Nakada K, Ito S, Isobe K, Murakami H, Kuno SY, Tawata M, Matsuoka R, Mizusawa H, Hayashi J	Cytoplasmic transfer of platelet mtDNA from elderly patients with Parkinson's disease to mtDNA-less HeLa cell restores complete mitochondrial respiratory function	Biochem Biophys Res Comm	280	265-273	2001
Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H	Senile dementia of the neurofibrillary tangle type: a comparison with Alzheimer's disease	Dementia Geriat Cognit Disord	12	117-126	2001
Irioka T, Yamada M, Yamawaki M, Saito Y, Mizusawa H, Yamada M, Miura H	Acute autonomic and sensory neuropathy after interferon α -2b therapy for chronic hepatitis	J Neurol Neurosurg Psychiatry	70	408-410	2001
Takashima M, Ishikawa K, Nagaoka U, Shoji S, Mizusawa H	A linkage disequilibrium at the candidate gene locus for 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia type III in Japan	J Hum Genet	46	167-171	2001
Ishikawa K, Owada K, Ishida K, Fujigasaki H, Shun LM, Tsunemi T, Ohkoshi N, Toru S, Mizutani T, Hayashi M, Arai N, Hasegawa K, Kawanami T, Kato T, Makifuchi T, Shoji S, Tanabe T, Mizusawa H	Cytoplasmic and nuclear polyglutamine aggregates in SCA6 Purkinje cells	Neurology	56	1753-1756	2001
Miura Y, Misawa N, Maeda N, Inagaki Y, Tanaka Y, Ito M, Kayagaki N, Yamamoto N, Yagita H, Mizusawa H, Koyanagi Y	Critical contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) to apoptosis of human CD4+ T cells in HIV-1-infected hu-PBL-NOD-SCID mice	J Exp Med	193	651-659	2001

Zhao F, Kuroiwa T, Miyasaka N, Nagaoka T, Nakane M, Tamura A, Mizusawa H	Characteristic changes in T2-value, apparent diffusion coefficient, and ultrastructure of substantia nigra evolving exofocal postischemic neuronal death in rats	Brain Res	895	238-244	2001
Takenoshita H, Shizuka IM, Mitoma H, Song S, Harigaya Y, Igeta Y, Yaguchi M, Ishida K, Shoji M, Tanaka M, Mizusawa H, Okamoto K	Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia	J Neurol Neurosurg Psychiatry	70	386-389	2001
Zhang L, Miura Y, Ishida R, Saitoh Y, Mizusawa H, Shibuya H	Differentiating between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by brain perfusion SPET	Nucl Med Comm	22	767-772	2001
Ishida K, Takeuchi H, Takahashi R, Yoshimura K, Yamada M, Mizusawa H	A possible novel isoform of peripheral myelin P0 protein: a target antigen recognized by an autoantibody in a patient with malignant lymphoma and peripheral neuropathy	J Neurol Sci	188	43-49	2001
Sodeyama N, Iwata T, Ishikawa K, Mizusawa H	Very early onset Alzheimer's disease with spastic paraparesis associated with a novel presenilin 1 mutation (Phe237Ile)	J Neurol Neurosurg Psychiatry	71	556-567	2001
Inaba A, Yokota T, Saito Y, Ichikawa T, Mizusawa H	Proximal motor conduction evaluated by transcranial magnetic stimulation in acquired inflammatory demyelinating neuropathies	Clinical Neurophysiology	112	1936-1945	2001

Fujigasaki H, Uchihara T, Takahashi J, Matsushita H, Nakamura A, Koyano S, Iwabuchi K, Hirai S, Mizusawa H	Preferential recruitment of ataxin-3 independent of expanded polyglutamine: an immunohistochemical study on Marinesco bodies	J Neurol Neurosurg Psychiatry	71	518-520	2001
Sodeyama N, Orimo S, Oka T, Nagashima K, Ozawa E, Mizusawa H	A noble form of reversible subacute spongiform leukoencephalopathy	Eur Neurol	46	223-224	2001
Sodeyama N, Mizusawa H, Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Matsushita M	Lack of association of neprilysin polymorphism with Alzheimer's disease neuropathological changes	J Neurol Neurosurg Psychiatry	71	817-824	2001
Yokota T, Igarashi K, Uchihara T, Jishage K, Tomita H, Inaba A, Li Y, Arita M, Suzuki H, Mizusawa H, Arai H	Delayed-onset ataxia in mice lacking α -tocopherol transfer protein: Model for neuronal degeneration caused by chronic oxidative stress	Proc Natl Acad Sci USA	98	15185- 15190	2001
Ishibashi S, Yokota T, Inaba A, Yamada M, Mizusawa H	Mexiletine is effective on segmental hyperhidrosis: report of two cases	J Neurol Neurosurg Psychiatry	72	122	2001
水澤英洋	脊髄小脳変性症とCaチャネル異常	脳と神経	53	14-24	2001

平島富美子、水澤英洋	振戦	総合リハビリテーション	29	929-932	2001
石川欽也、水澤英洋	錐体外路症状	Clinical Neuroscience	19	58-61	2001
石川欽也、水澤英洋	脊髄小脳失調症 6 型	Clinical Calcium	11	59-63	2001
富満弘之、水澤英洋	反復発作性失調症 2 型	Clinical Calcium	11	64-67	2001
水澤英洋	Spinocerebellar ataxia type 6	内科	87	678-681	2001
水澤英洋	脊髄小脳変性症	内科	87	1488-1492	2001
水澤英洋	脊髄小脳変性症 II -SCA6, その他-	最新医学	56	67-71	2001