

C. 研究結果

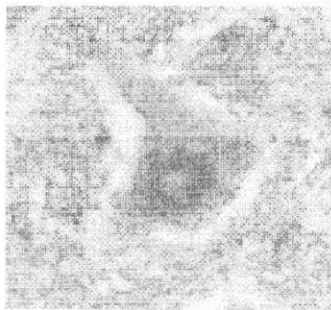
ヒト脊髄よりクローニングされた新規遺伝子 *Dorfin* cDNA は全長約 4.4kb で、838 アミノ酸残基からなる蛋白質をコードしていた。N 末側に C3HC4 タイプの RING-finger を 2 つ持つ蛋白質をコードすることから、この遺伝子を *Dorfin* (double RING-finger protein) と名付けた。2 つの RING-finger の間には、IBR (inbetween RING) モチーフ⁹⁾と呼ばれる C6HC のコンセンサス配列を持つ Cys/His-rich な領域が存在した。C 末側には、2 つの疎水性領域を有していた (図 1)。Dorfin タンパク質のアミノ酸配列は、データベース検索の結果、線虫・昆虫からマウスまで進化的によく保存されていた。

図 1 Dorfin タンパク質の一次構造



Dorfin タンパク質の C 末側 (アミノ酸残基 678~690) に対するウサギ特異抗血清を作成し、Dorfin の ALS 脊髄組織における局在を検討したところ、Dorfin は孤発性のみならず SOD1 変異を伴う ALS 脊髄前角においても残存運動ニューロン内に見られるユビキチン化された封入体内に局在していた (図 2)。正常対照組織においては Dorfin の局在性の染色は観察されなかった。

図 2 ALS 脊髄前角運動ニューロン内のユビキチン化封入体への Dorfin の局在 (抗 Dorfin 染色)



Dorfin が SOD1 変異を伴う ALS 脊髄前角においても封入体内に局在しており、SOD1 変異を伴う ALS においては SOD1 も封入体に局在している⁹⁾ことから、Dorfin と SOD1 が相互作用するかどうかを培養細胞を用いて検討した。HEK293 細胞に Xpress タグを付けた Dorfin

と Myc タグを付けた野生型および変異 SOD1 を共発現させ、免疫沈降法を用いて Dorfin と SOD1 の結合の有無を検討したところ、Dorfin は野生型 SOD1 には結合せず、種々の変異 SOD1 (G37R, G46R, G85R, G93A) と結合することが判明した。さらにプロテアソーム阻害剤処理下において、培養細胞内で野生型 SOD1 はユビキチン化を受けていないのに対し、変異 SOD1 は強くユビキチン化されていることを明らかにした。

次に Dorfin はユビキチンリガーゼ活性を有すると推定されるため、Dorfin が変異 SOD1 を実際にユビキチン化しうるかどうかを *in vitro* ユビキチン化アッセイを用いて検討した。免疫沈降法を用いて抽出した HEK293 細胞に発現させた Dorfin と別個に発現させたプロテアソーム阻害剤非存在下の野生型および変異 SOD1 を、*in vitro* で E1, E2 (UbcH7) とともに ATP 存在下で反応させたところ、Dorfin は野生型 SOD1 はユビキチン化せず、変異型 SOD1 のみをユビキチン化することを見出した。

Dorfin が変異 SOD1 による神経細胞死にどのように関わっているのかを明らかにするために、変異 SOD1 を発現させた Neuro2a に対する Dorfin の影響を検討した。PI 染色法および MTT アッセイのいずれにおいても、Dorfin は変異 SOD1 による細胞死に対し抑制的に機能した。Dorfin の E2 結合部位である RING-finger/IBR ドメインを欠失させたタンパク質では神経保護活性は消失した。従って、Dorfin は変異 SOD1 による神経毒性に対し、変異 SOD1 と結合し、ユビキチン化することによって、変異 SOD1 のプロテアソームによる分解を促進して神経保護作用を発揮すると考えられた。

D. 研究考察

ALS の病態に関わる分子の探索のために、分子インデックス法を用いた ALS 病変部位での発現遺伝子プロファイリングを行うことにより、新規分子 *neugrin* および *Dorfin* cDNA をクローニングした。特に *Dorfin* は、孤発性および変異 SOD1 を伴う家族性 ALS の脊髄運動ニューロン内に見られるユビキチン化封入体に局在しており、変異 SOD1 による神経毒性に対しては、変異 SOD1 をユビキチン化しプロテアソームによる分解を促進することにより、神経保護的に機能する分子である

ことを明らかにした。孤発性 ALS は、今だその原因が全く不明であるが、Dorfin が孤発性 ALS においてもユビキチン化封入体に存在することから、孤発性 ALS では、Dorfin の基質となる未知のタンパク質が蓄積することにより、運動ニューロンを死に至らしめている可能性がある。今後、Dorfin の神経細胞内における生理的な機能や孤発性 ALS で蓄積していると推定される Dorfin の基質を究明することにより、ALS の病態機序についての理解をより深めることができると考えられる。

E. 結論

発現遺伝子プロファイリングにより、ALS の病態に重要であると推定される新規遺伝子を含む多数の分子を同定可能であった。cDNA マイクロアレイおよび分子インデックス法を用いた ALS における発現遺伝子プロファイリングは ALS の分子病態解明のために有用であると考えられる。

F. 研究発表：別紙に記載

カベルゴリンのパーキンソン病の夜間運動緩慢への効果 ---wrist activity monitor による検討---

分担研究者 川井 充 国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部長

共同研究者 小川雅文、大矢 寧、山本敏之

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

研究要旨

パーキンソン病患者にみられる夜間運動緩慢にカベルゴリンを投与しその効果を検討した。対象は、夜間運動緩慢を訴えるパーキンソン病患者10名、女性7名男性3名、年齢 58.7 ± 8.5 歳。6例はカベルゴリン未投与で眠前に2-3mgを1回投与、残り4例はカベルゴリン投与済で投与量変更せず眠前1回投与に変更、カベルゴリン未投与の6例では4例で自覚症状の改善、wrist activity monitorの測定で5例に効果が確認できた。投与されていた4例は自覚的に1例の効果、wrist activity monitorでは著変なかった。カベルゴリンは夜間の運動緩慢に効果はあるが半減期が長いので特に眠前に投与しなくてもよいと考えた。

A. 研究目的

パーキンソン病患者にみられる夜間の運動緩慢や無動は、排尿や寝返りなどに支障を来しそのため睡眠障害も引き起こしその対策は治療上重要である。その一因として服薬間隔が長いことがあげられる。我々は、夜間運動緩慢に対して市販されているレボドパ製剤およびドパミンアゴニストの中で半減期が43時間ともっとも長いカベルゴリンが有用と考えその効果を検討した。効果判定には自覚症状の調査と、客観的な評価が可能なwrist activity monitorを用いた。

B. 研究方法

対象は、夜間運動緩慢を訴えるパーキンソン病患者10名、男性3名女性7名、年齢 58.7 ± 8.5 歳。Hohen-Yahrの重症度ではステージIIが4例ステージIIIが6例。パーキンソン病の診断は典型的な臨床症状と抗パーキンソン薬の効果、MRI画像で他の神経疾患を示唆する所見がないことをもとにおこなった。自覚症状を聞き取り調査し1)入

眠時や覚醒時の寝返りなどの体位変換の困難さ
2) 夜間に排尿している患者ではトイレまでの移動と排尿の困難さ
3) 夜間の運動緩慢や無動に起因すると思われる背部や四肢の痛みによる睡眠障害のうち1つ以上を訴える患者を今回の対象とした。投与方法は、10例のうち6例はカベルゴリン未投与であったので眠前に投与を開始し漸増して2-3mgを1回投与した。残りの4名はすでにカベルゴリンを投与されており投与量は変更せず投与時間を朝1回から眠前1回に変更、投与量は全て3mgであった。全ての症例でカベルゴリン以外の投薬は変更しなかった。

検討方法は、自覚症状を聞き取り調査で3項目のうち一つ以上の改善があれば効果ありと判定した。振戦の少ない側の手首にwrist activity monitor (IM System社製 ActiTrac) を装着し測定した。設定は、sensitivityを0.312mG、epoch lengthを30 secondsとし投与前からカベルゴリンを漸増し維持量に達するまで測定した。投与前と維持量に達したときの運動量の日内変動をグラ

フ化しさらに患者からの聞き取り調査した夜間の行動パターンと比較し検討した。wrist activity monitor による検討でも 1) 睡眠中の運動量, 2) 夜間の排尿時の運動量, 3) 睡眠障害と思われる夜間の覚醒 の 3 点に着目し 1 点でも改善すれば効果ありと判定した。

本研究では、目的、方法、起こりえる副作用等については事前に十分説明し承諾を得た。

C. 研究結果

カベルゴリン未投与の 6 例では 4 例に自覚的に症状の改善がみられ wrist activity monitor では日中の運動量は全例で増加していた。睡眠時は不眠や早期覚醒でも運動量は増えるので患者から聞き取り調査した行動パターンと照らし合わせ検討し 6 例中 5 例に効果ありと判定した。すでにカベルゴリンを投与されていた 4 例では眠前に投与を変更しても、自覚的には 1 例にしか効果はみられず wrist activity monitor では 4 例全例で著変なかった。

D. 考察

パーキンソン病患者には、夜間にも様々な症状が生じ運動緩慢や無動のために寝返りや夜間の用便が困難になり睡眠障害も引き起こしうる。睡眠のため服薬の間隔が長くなるので wearing off や on-off 現象が生じていない症例でも夜間の増悪がみられることもある。対策としては眠前に抗パーキンソン薬を投与するのが一般的だがレボドパ製剤は半減期は 1-3 時間と短いので、我々はドパミンアゴニストの中で半減期が 43 時間と最も長いカベルゴリンが夜間の運動緩慢に有効であるか検討した。

今回の検討では新たにカベルゴリンを投与した例では効果がみられ有効であった。朝投与されていた症例では眠前への投与変更でも効果はなかった。以上より我々は夜間の運動症状にカベルゴリンは有効であるが投与は眠前である必要はないと考えた。

今回効果の判定に、wrist activity monitor を

用いた。今回の検討では患者の生活状況に極めてよく一致した記録がえられ大変有用であると考えられる。しかし ActiTrac は単に運動量を記録するのみなので薬効の判定に利用するためには、患者の行動のパターンを充分聞き取る必要があった。

E. 結論

カベルゴリンは夜間の運動緩慢に有効だが眠前に投与する必要はない。

F. 研究発表

論文発表：別紙記載

研究成果の刊行に関する一覧表

研究発表（原著、症例報告、総説、著書）

英文発表

- Shinpo K, Kikuchi S, Ogata A, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K: ROS/RNS/dicarbonyl stress to spinal motor neurons in vitro, *Molecular Mechanism and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis* (Abe K eds), Keio University Symposium for Life Science and Medicine, Vol. 6, Springer-Verlag Tokyo, P87-93, 2001
- Kikuchi S, Shinpo K, Fujii J, Makita Z, Takeuchi M, Taniguchi N, Tashiro K. : Abnormal Glycation in ALS, in *Molecular Mechanism and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis* (Abe K eds), Keio University Symposium for Life Science and Medicine, Vol. 6, Springer-Verlag Tokyo,,2001, P255-263
- Suzuki T, Ogata A, Tashiro K, Nagashima K, Tamura M, Yasui K, Nishihira J : Japanese encephalitis virus up-regulates expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the mouse brain, *Biochi Biophys Acta* 1517:100-106, 2000
- Mizuno Y, Hattori N, Kitada T, Matsumine H, Mori H, Shimura H, Kubo S, Kobayashi H, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N. Familial Parkinson's disease α -synuclein and parkin. *Parkinson' Disease: Advanced in Neurology* vol. 86, Calne D, Clane S, eds, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp 13-21
- Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of parkin. *Cell* 105: 891-902, 2001
- Jeon BS, Kim JM, Lee DS, Hattori N, Mizuno Y. An apparently sporadic case with parkin gene mutation in a Korean woman. *Arch Neurol* 58: 988-989, 2001
- Kubo S, Kitami T, Noda S, Shimura H, Uchiyama Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Mizuno Y, Hattori N. Parkin is associated with cellular vesicles. *J Neurochem* 78: 42-54, 2001
- Lu CS, Wu JC, Tsai CH, Chen RS, Chou WYH, Hattori N, Yoshino H, Mizuno Y. Clinical and genetic studies on familial parkinsonism: The first report on a parkin gene mutation in a Taiwanese family. *Mov Disord* 16: 164-166, 2001
- Mochizuki H, Hayakawa H, Migita M, Shibata M, Tanaka R, Suzuki A, Shimo-Nakanishi Y, Urabe T, Yamada M, Tamayose K, Shimada T, Miura M, Mizuno Y. An AAV-derived apaf-1 dominant negative inhibitor prevents MPTP toxicity as antiapoptotic gene therapy for Parkinson's disease. *PNAS* 98: 10918-10923, 2001
- Mori H, Motoi Y, Kobayashi T, Hasegawa M, Yamamura A, Iwatsubo T, Mizuno Y. Tau accumulation in a patient with pallidonigroluysian atrophy. *Neurosci Lett* 309: 89-92, 2001
- Noda K, Okuma Y, Fukae J, Fujishima K, Sadamasa H, Yoshiike T, Mizuno Y. Sweet's syndrome associated with encephalitis. *J Neurol Sci* 188: 95-97, 2001
- Okuma Y, Tanaka R, Fujishima K, Kobayashi T, Mizuno Y. Cortical reflex action myoclonus in neurosyphilis. *Eur Neurol* 45: 193-194, 2001
- Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Frosch MP, Trockenbacher A, Schneider R, Mizuno Y, Kosik KS, Selkoe DJ. Ubiquitination of a new form of α -synuclein by parkin from human brain:

- Implications for Parkinson's disease. *Science* 293: 263-269, 2001
- Shimo-Nakanishi Y, Urabe T, Hattori N, Watanabe Y, Nagao T, Yokochi M, Hamamoto M, Mizuno Y. Polymorphism of the lipoprotein lipase gene and risk of atherothrombotic cerebral infarction in the Japanese. *Stroke* 32: 1481-1486, 2001
- Takanashi M, Mochizuki H, Yokomizo K, Hattori N, Mori H, Yamamura Y, Mizuno Y. Iron accumulation in the substantia nigra of autosomal recessive juvenile parkinsonism (ARJP). *Parkinsonism Related Disord* 7: 311-314, 2001
- Wang M, Suzuki T, Kitada T, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Tanaka K, Mizuno Y, Hattori N. Developmental changes in the expression of parkin and UbcR7, a parkin-interacting and ubiquitin-conjugating enzyme, in rat brain. *J Neurochem* 77: 1561-1568, 2001
- Mizuno Y, Hattori N, Mori H, Suzuki T, Tanaka K.: Parkin and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 14: 477-482, 2001
- Tanaka K, Suzuki T, Chiba T, Shimura H, Hattori N, Mizuno Y. : Parkin is linked to the ubiquitin pathway. *J Mol Med* 79: 482-494, 2001
- Okuma Y, Mizuno Y. Myoclonic tremor in patients with parkinsonian-type multiple system atrophy. *Mov Disord* 16: 378-379, 2001
- Okuma Y, Fujishima K, Machida Y, Inagaki N, Sugita Y, Mizuno Y. Propriospinal negative myoclonus. *Eur Neurol* 46: 99-101, 2001
- Nakamura S, Maruyama H, Toji H, Kawakami H, Yamada M, Mimori Y : Risk factors for dementia. *Neuroscientific Basis of Dementia*. (Tanaka C, McGeer PL, Ihara Y. eds), Birkhäuser, 2001, p.279-286
- Izumi Y, Kazuta T, Morino H, Nakamura S, Kawakami H : Association study in α -synuclein polymorphism in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Mechanism and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. (Abe K. eds), Keio University Symposium for Life Science and Medicine, Vol. 6, Elsevier Science, 2001, p.151-155
- Maruyama H, Izumi Y, Oda M, Torii T, Morino H, Toji H, Sasaki K, Terasawa H, Nakamura S, Kawakami H : Lack of an association of between cystatin C gene polymorphisms in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 337-339, 2001
- Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, Ishizu H, Kashihara K, Yamamoto M, Tsuchiya-Ikemoto K, Morimatsu M, Takashima M, Nakagawa M, Kurokawa K, Maruyama H, Kaseda Y, Nakamura S, Hasegawa K, Oono H, Hikasa C, Ikeda K, Yamagata K, Wakutani Y, Takeshima T, Nakashima K : Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 183: 95-98, 2001
- Nakamura T, Yamashita H, Takahashi T, Nakamura S : Activated Fyn Phosphorylates α -Synuclein at Tyrosine Residue 125. *Biochem Biophys Res Com* 280: 1085-1092, 2001
- Izumi Y, Morino H, Oda M, Maruyama H, Udaka F, Kameyama M, Nakamura S, Kawakami H : Genetic studies in Parkinson's disease with an α -synuclein/NACP gene polymorphism in Japan. *Neurosci Lett* 300: 125-127, 2001
- Yukawa M, Naka H, Murata Y, Katayama S, Kohriyama T, Mimori Y, Nakamura S : Folic Acid-

- Responsive Neurological Diseases in Japan. *J Nutrit Sci Vitaminol* 47: 181-187, 2001
- Oka M, Katayama S, Imon Y, Ohshita T, Mimori Y, Nakamura S :Abnormal signals on proton density-weighted MRI of the superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 104: 1-5, 2001
- Inoue K, Hashimoto I, Nakamura S :High-frequency oscillations in human posterior tibial somatosensory evoked potentials are enhanced in patients with parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurosci Lett* 297: 89-92, 2001
- Kitae S, Murata Y, Tachiki N, Okazaki M, Harada T, Nakamura S : Assessment of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *Clin Autonomic Res* 11: 39-44,2001
- Harada T, Ishizaki F, Murata Y, Mitsuoka T, Kumagai R, Nitta K, Nakamura S:Clinical characteristics of neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease and other neurological disorders. *International Medical Journal* 8: 249-257, 2001
- Harada T, Ishizaki F, Tachiki N, Nitta K, Horie N, Matsumoto T, Inoue K, Nakamura S : Evaluation of cardiovascular circadian rhythm in patients with Parkinson's disease. *International Medical Journal* 8: 263-268, 2001
- Harada T, Ishizaki F, Murata Y, Nitta K, Tachiki N, Okazaki M, Nakamura S : Circadian rhythm of blood pressure and pulse rate in diabetes mellitus. *International Medical Journal* 8: 281-288, 2001
- Nagano Y, Yamashita H, Nakamura T, Takahashi T, Kondo E, Nakamura S :Lack of binding observed between human α -synuclein and Bcl-2 protein family. *Neurosci Lett*: 316: 103-107, 2001
- Nakamura S, Takahashi T, Yamashita H, Kawakami H: Nicotinic acetylcholine receptors and neurodegenerative disease. *Alcohol* 24: 79-81,2001
- Kato M, Aoki M, Ohta M, Nagai M, Ishizaki F, Nakamura S, Itoyama Y : Maked reduction of the Cu/Zn superoxide dismutase polypeptide in a case of familial amyotrophic lateral sclerosis with the homozygous mutation. *Neurosci Lett* 312: 165-168, 2001
- Kuzuhara S, Sasaki R, Kokubo Y, Narita Y: Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism –dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Kii ALS/PDC) may be a familial tauopathy. *Epidemiological trends, clinical features, neuropathology and molecular genetics*. In: *Neuroscientific basis of dementia*, (Tanaka C, McGeer PL, Ihara Y, eds) Birkhaeuser, Basel, 2001, P85-93
- Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatubo T: Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 49:501-511, 2001
- Ito N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, Buerger K, Wiltfang J, Otto M, Kretzshmar H, Moeller H-J, Imagawa M, Kohno H, Nakashima K, Kuzuhara S, Sasaki H, Imahori K: Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 50:150-156, 2001
- Satoh M, Takeda K, Nagata K, Hatazawa J, Kuzuhara S: Activated brain regions in musicians during an ensemble: a PET study. *Cognitive Brain Res* 12:101-108, 2001
- Kuzuhara S: Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol* 248 [Suppl3]: III/28-III/31, 2001

- Ito U, Kuroiwa T, Hanyu S, Hakamata Y, Nakano I, Oyanagi K: Temporal profile of ischemic edema: comparison of ultrastructure, gravimetry, and Evans blue permeability. In: Fukuuchi Y, Tomita M, Koto A. (eds.) Keio University Symposium for Life Science and Medicine, Vol. 6, Springer-Verlag Tokyo, 2001, pp 76-82.
- Kuroiwa T, Yamada I, Hakamata Y, Ohno K, Endo S, Nakano I, Ito U: Time course of postischemic stroke symptoms and delayed infarction after transient cerebral ischemia in gerbils: effect of chemical preconditioning using 3-nitropropionic acid. In: Maturatin phenomenon in cerebral ischemia IV, Bazan N.G. et al. (eds), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2001, pp 141-146.
- Kato S, Nakashima K, Horiuchi S, Cleveland DW, Hirano A, Takikawa M, Kato M, Nakano I, Sakoda S, Asayama K, Ohama E: Formation of advanced glycation endproduct (AGE)-modified superoxide dismutase 1 (SOD1) is common to familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) patients with SOD1 gene mutation and G85R transgenic mice. In: Molecular Mechanism and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Abe K.(Ed), Elsevier Science B.V. Amsterdam, 2001, pp265-271.
- Nakano I: Pyramidal tract pathology in amyotrophic lateral sclerosis ---axon staining reveals degeneration undisclosed on myelin staining---. In: Molecular Mechanism and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Abe K.(Ed), Elsevier Science B.V. Amsterdam, 2001, pp3-11.
- Kato S, Nakashima K, Horiuchi S, Nagai R, Cleveland DW, Liu J, Hirano A, Takikawa M, Kato M, Nakano I, Sakoda S, Asayama K, Ohama E: Formation of advanced glycation end-product-modified superoxide dismutase-1 (SOD1) is one of the mechanisms responsible for inclusions common to familial amyotrophic lateral sclerosis patients with SOD1 gene mutation, and transgenic mice expressing human SOD1 gene mutation. *Neuropathology* 21: 67-81, 2001.
- Tsuchiya K, Matsunaga T, Aoki M, Haga C, Ooe K, Abe K, Ikeda K, Nakano I: Familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column degeneration and basophilic inclusion bodies: a clinical, genetic, and pathological study. *Clin Neuropathol.* 20: 53-59, 2001.
- Nakano I, Shiga J: Cerebral arteries from a 54-year-old man with recurrent cerebral bleeding. *Neuropathology* 21:94, 2001.
- Ogawa T, Taguchi T, Tanaka Y, Ikeguchi K, Nakano I: Intravenous immunoglobulin therapy for diabetic amyotrophy. *Internal Medicine* 40: 349-352, 2001.
- Ozawa K, Fan D.-S., Shen Y, Muramatsu S, Jujimoto K, Ikeguchi K, Ogawa M, Urabe M, Kume A, Nakano I: Gene therapy of Parkinson's disease using adeno-associated virus (AAV) vectors. *J Neural Transm [Suppl]* 58: 181-191, 2000.
- Tsuchiya K, Ikeda M, Haga C, Kobayashi T, Morimatsu Y, Nakano I, Matsushita M: Atypical amyotrophic lateral sclerosis with dementia mimicking frontal Pick's disease: a report of an autopsy case with a clinical course of 15years. *Acta Neuropathol* 101: 625-630, 2001.
- Tsuchiya K, Ishizu H, Nakano I, Kita Y, Sawabe M, Haga C, Kuyama K, Nishinaka T, Oyanagi K, Ikeda K, Kuraoda S: Distribution of basal ganglia lesions in generalized variant of Pick's disease: a clinicopathological study of four autopsy cases. *Acta Neuropathol.* 102: 441-448, 2001.
- Tsuchiya K, Ikeda M, Hasegawa K, Fukui T, Kuroiwa T, Haga C, Oyanagi S, Nakano I, Matsushita M, Yagishita S, Ikeda K: Distribution of cerebral cortical lesions in Pick's disease with Pick bodies: a clinicopathological study of six autopsy cases showing unusual clinical presentations. *Acta Neuropathol* 102:553-571, 2001.

- Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G: Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cord of a mutant SOD 1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*, in press, 2002
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G: Progression and prognosis in multiple system atrophy: An analysis of 230 Japanese patients. *Brain*, in press, 2002
- Kobayashi Y, Sobue G: Protective effect of chaperones on polyglutamine diseases. *Brain Res Bull*, 56(3-4): 165-8, 2001
- Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, Kita Y, Kawasumi M, Kouyama K, Doyu M, Sobue G, Koide T, Tsuji S, Lang J, Kurokawa K, Nishimoto I: A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and A_β. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(11): 6336-41, 2001
- Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, Do J, Sang C, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G: Transgenic mice with an expanded CAG repeat controlled by the human AR promoter show polyglutamine nuclear inclusions and neuronal dysfunction without neuronal cell death. *Hum Mol Genet*, 10(10): 1039-1048, 2001
- Doyu M, Sawada K, Mitsuma N, Niwa J, Yoshimoto M, Fujii Y, Sobue G, Kato K: Gene expression profile in Alzheimer's brain screened by molecular indexing. *Brain Res, Mol Brain Res*, 87(1): 1-11, 2001
- Qiao S, Iwashita T, Furukawa T, Yamamoto M, Sobue G, Takahashi M: Differential effects of leukocyte common antigen-related protein on biochemical and biological activities of RET-MEN2A and RET-MEN2B mutant proteins. *J Biol Chem*, 276(12): 9460-7, 2001
- Ishigaki S, Niwa J, Yoshihara T, Mitsuma N, Doyu M, Sobue G: Two novel genes, human neugrin and mouse m-neugrin, are upregulated with neuronal differentiation in neuroblastoma cells. *Biochem Biophys Res Com*, 279: 526-533, 2000

日本語発表

- 大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人、中野今治、祖父江 元、中村重信、角野修司、柳澤信夫：筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂 ALS Functional rating scale の検討。 *脳神経* 53:346-355, 2001
- 東 琢哉、田代邦雄：Parkinson 病治療薬の動向と投与方針、*医学のあゆみ*、197:55-59,2001
- 菊地誠志、蔭山博司、田代邦雄：多系統萎縮症、*Clin. Neurosci.* 19:671-674, 2001
- 田代邦雄：WFM(El Escorial)の改訂診断基準、*神経内科* 54:1-6,2001
- 森若文雄、田代邦雄：神経変性疾患薬物療法の試み、*Clin. Neurosci.* 19:188-189,2001
- 菊地誠志、田代邦雄：Parkinson 病、本邦臨床統計集(2) *日本臨床* 59:495-503,2001
- 森若文雄、田代邦雄：運動ニューロン疾患の治療の進歩、*神経治療学*、18(4): 353-355,2001
- パーキンソン病ハンドブック、水野美邦編、中外医学社、東京、2001
- 服部信孝、水野美邦、遺伝性パーキンソン病の発症機構。先端医療シリーズ 14 神経・筋疾患 神経・筋疾患の最新医療、杉田秀夫・福内靖男・柴崎 浩監修、糸山泰人・小林祥泰・祖父江元編集、(株)寺田

- 国際事務所/先端医療技術研究所, 東京, 2001, pp 23-28
- 池邊紳一郎, 水野美邦. パーキンソン病とミトコンドリア障害. 新ミトコンドリア学, 内海耕慥・井上正康
監修, 共立出版, 東京, 2001, pp 358-363
- 水野美邦. I 臨床編 10.治療 I. アルゴリズム. パーキンソン病ハンドブック, 水野美邦編, 中外医学
社, 東京, 2001, pp 167-173
- 水野美邦. Parkinson 徴候. ダイナミック神経診断学, 柴崎 浩, 田川皓一, 湯浅龍彦編, 西村書店,
東京, 2001, pp 518-525
- 服部信孝, 久保紳一郎, 北見聡章, 王 梅, 佐藤健一, 水野美邦. parkin 遺伝子とその異常. Clinical
Neuroscience 別刷 19: 656-659, 2001
- 服部信孝, 水野美邦. パーキンソン病の病態解明に向けて今ここまで原因がわかった. Molecular Medicine
38: 1236-1246, 2001
- 金澤 章, 水野美邦. パーキンソン病治療の進歩. GERONTOLOGY-NEW HORIZON 13 増刊号: 32-38,
2001
- 金澤 章, 水野美邦. 歩行失行. 総合リハビリテーション 11: 1035-1038, 2001
- 金澤 章, 水野美邦, 楢林博太郎. パーキンソン病における Executive Function (遂行機能) の障害
-Hoehn & Yahr の重症度分類, 加齢との関連-. 臨床神経学 41:167-172, 2001
- 久保紳一郎, 服部信孝, 水野美邦. Parkinson 病研究の最前線. 最新医学 56: 1588-1594, 2001
- 水野美邦. Parkinson 病の治療の進歩. 神経治療学 18: 343-347, 2001
- 三輪英人, 水野美邦. 眼瞼スパズム. CLINICAL NEUROSCIENCE 19: 848-849, 2001
- 望月秀樹, 高梨雅史, 水野美邦. Parkinson 病とフリーラジカル. Clin. Neurosci. 19: 566-570, 2001
- 望月秀樹, 水野美邦. 遺伝子が変わる 21 世紀の医療現場-第 9 回次世代の遺伝子治療: 神経疾患の遺伝子治
療-. 治療 83: 2493-2497, 2001
- 望月秀樹, 水野美邦. ミトコンドリアと変性疾患. 医学のあゆみ 199: 263-267, 2001
- 下 由美, 高梨雅史, 太田 聡, 寺嶋一夫, 森 秀生, 白井俊一, 三輪英人, 水野美邦. Neurological CPC ・
86, 母親にパーキンソン病を持ち, パーキンソニズムを呈した 56 歳女性. 脳神経 53:495-505, 2001
- 鈴木明日香, 池邊紳一郎, 小松崎八寿子, 高梨雅史, 森 秀生, 服部信孝, 水野美邦. Neurological CPC ・
89, パーキンソニズムで発症し, 高度の行動異常を伴う痴呆を呈した 64 歳男性. 脳神経 53:1075-1087,
2001
- 田中亮太, 小林智則, 高梨雅史, 田所洋行, 森 秀生, 須田耕一, 金澤 章, 水野美邦. Neurological CPC ・
87, 言語障害で発症し, 動作緩慢, 痴呆を呈した 68 歳男性. 脳神経 53:585-597, 2001
- 中村重信: 老人性痴呆症と治療薬. 脳機構に影響を与える生体内物質. (朝長正徳, 齋藤 洋・編) シーエ
ムシー, 東京: 2001, p.83-94
- 中村重信: 線条体黒質変性症. 難病の診断と治療指針 2 改訂版. (疾病対策研究会・編) 六法出版社, 東京:
2001, p.244-249
- 中村重信, 中村 毅: 痴呆. ハムレットの治療学. (田村康二・編) 永井書店, 大阪: 2001, p.302-311
- 中村重信: MEDICAL DIGEST 特集医療の最前線-21 世紀のキーワード-, アルツハイマー病 50:38-41
2001
- 北 徹, 鍋島陽一, 大内尉義, 中村重信, 三木哲郎: 21 世紀の老化研究, 日本老年医学会雑誌 38:11-21, 2001
- 中村重信: 痴呆疾患, 臨床と研究 78: 55-61, 2001

- 中村重信 :アルツハイマー病の治療 Modern Physician21: 451-454, 2001
- 中村重信:タウパシー、内科 87: 1460-1463, 2001
- 中村重信、中村 毅 :アルツハイマー病治療薬、先端医療シリーズ 14: 342-346, 2001
- 中村重信、本淨貴絵、中村 毅 :パーキンソン病における睡眠障害とその治療、老年精神医学雑誌 12:
1454-1457, 2001
- 勝岡宏之、三森康世、檜垣雅裕、原田 暁、中村重信 :長期経管栄養により血清銅・亜鉛欠乏を生じた筋萎縮性側索硬化症の高齢女性例、広島県立病院医誌 32:73-77, 2000
- 藤本健一、中野今治 :抗 Parkinson 病薬により睡眠発作を呈した Parkinson 病の 1 例. 神経内科 55 : 41-44,
2001
- 中野今治 :運動ニューロン疾患. CLINICAL NEUROSCIENCE 19: 804-806, 2001.
- 中野今治 :老年期痴呆の鑑別診断. 内科 88 : 146-151, 2001.
- 滑川道人、上野直子、中野今治 :神経疾患における咽頭摘出術の適応と効果. 神経進歩 45 : 627-635, 2001.
- 澤田幹雄、園生雅弘、中野今治 :筋萎縮. Clin. Neurosci. 19: 1294-1295, 2001.
- 中野今治、志賀淳治 : What can we see in a single picture? モヤモヤ病. Brain Medical 13: 323-325, 2001.
- 丸山健二、大矢寧、重藤寛史、小川雅文、川井 充:下腿前面筋に萎縮の部位差をみとめた腰仙髄梗塞、
臨床神経 41:325-328,2001
- 山本敏之、松田博史、川井 充:進行性核上性麻痺の画像診断、神経内科 (印刷中)