

C. 研究結果

平成 19、20 年の 2 年間で発症者 17 名、保因者 21 名、発症前 ALD 患者 9 名を極長鎖脂肪酸分析と遺伝子解析により診断するとともに、発症前患者のフォローアップに関する以下のフローチャートを作成して、各主治医の先生に提供している。

発症前ALD患者のフローチャート【発症者の診断・治療】



引き続き、本研究班において各専門分野の先生の意見を反映して ALD 発症前患者に関するフォローアップのためのガイドラインを整備して、運動失調研究班における副腎白質ジストロフィーのホームページへの掲載等により、全国医療機関に情報を提供していきたいと考えている。

D. 研究発表

1. 論文発表

Kuratsubo I, Suzuki Y, Shimozawa N, et al: Parents of Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy : High Risk for Depression and Neurosis. Brain & Development 30: 477-482, 2008

Morita M, Kanai M, Shimozawa N, et al: Bicaiein 5,6,7- trimethyl ether activates peroxisomal but not mitochondrial fatty acid beta-oxidation. J Inher Metab Dis 31: 442-449, 2008.

Al-Dirbashi OY, Santa T, Shimozawa N, et al. Rapid UPLC-MS/MS method for routine analysis of plasma pristanic, phytanic and very-long chain fatty acid markers of peroxisomal disorders. J Lipid Res.49: 1855-1862, 2008.

Saito M, Yamashita S, Shimozawa N, et al. Changes in the amounts of myelin lipids and molecular species of plasmalogen PE in the brain of an autopsy case with d-bifunctional protein deficiency. Neuroscience let 442: 4-9, 2008

下澤伸行: 副腎白質ジストロフィーの造血幹細胞移植療法の現状と問題点 -疾患の克服に向けて- 日本先天代謝異常学会雑誌 24: 20-24, 2008.

下澤伸行: Zellweger 症候群. 小児科学 第3版 大関武彦, 近藤直実編. Pp481-484 医学書院, 東京, 2008.

2. 学会発表

中村和幸, 加藤光広, 松永 明, 他. ペルオキシソーム形成異常症と Sandhoff 病を合併した 1 女児例. 第 50 回日本先天代謝異常学会, 米子, 2008

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

(特許取得・実用新案登録・その他)

なし

F. 健康危険情報

なし

発症前小児ALD患者への対応

発端者



遺伝カウンセリング
遺伝子解析 + 脂肪酸分析



発症前患者の発見



定期的診察と検査(6か月毎)
MRI、視力・視野、
神経心理・生理学的検査
極長鎖脂肪酸

移植準備
施設/ドナー

+

オプションとして
ロレンゾオイル

異常所見の出現



小児/思春期大脳型



造血幹細胞移植 (HSCT)へ

異常所見なし



成人以降もフォローアップ



AMN/成人大脳型に注意

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

運動失調症に関する調査研究

小児大脳型副腎白質ジストロフィー患者脳の経時的評価:高磁場 MRI 装置を用いた拡散テンソル画像法と¹H-MR スペクトロスコピー画像法解析

分担研究者	中田 力	新潟大学脳研究所	統合脳機能研究センター
研究協力者	五十嵐 博中	新潟大学脳研究所	統合脳機能研究センター
	松澤 等	新潟大学脳研究所	統合脳機能研究センター
	鈴木 雄治	新潟大学脳研究所	統合脳機能研究センター
	山田 謙一	新潟大学脳研究所	統合脳機能研究センター
	大久保 真樹	新潟大学医学部	保健学科

研究要旨

小児大脳型副腎白質ジストロフィーにおいて、発症極早期の病変部位の検出は効果的な治療法である造血幹細胞移植の速やかな導入を可能にし、治療成績に大きく貢献する。微細構造や神経機能の変化に敏感な画像法である拡散テンソル画像(DTI)や¹H-MRSI (SI)を用いることにより、極早期の病変部を FA の低下や tNAA/Cre 勾配パターンの平坦化として検出可能であることが本研究で示唆され、今後治療効果の評価を含めその有用性につき更なる検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

小児大脳型副腎白質ジストロフィー(CCALD)の脳保護においては、発症極早期における機能的異常の検出が、造血幹細胞移植(HSCT)の効果的な導入を可能にする。構造画像解析によるリスク評価(Loes score)は一定の有用性をみているが、更に早期の微細な神経機能・組織構造の変化を検出しうる方法が求められている。加えて、小児期特有の脳成熟過程の定量的評価は HSCT の開始時期を決定する重要な要素となる。高磁場 MRI 装置(3.0Tesla)を用いた

拡散テンソル画像法(DTI) および¹H-MR スペクトロスコピー画像法(SI)は、それらすべての解析を非侵襲的に反復して可能にする。本研究では、臨床経過との相関を把握する目的で、DTI と SI を用いて、CCALD 患者脳の経時的変化を観察した。

B. 研究方法

(対象)

CCALD 患者 2 名。対照は健常成人 5 名、小児 5 名。(症例 1)10 歳男児。8 歳 9 ヶ月時に確定診断。神経学的に明らかな退行を認めない。(症例 2)8 歳男児。5 歳時に確定

診断。7歳時にHSCTを施行し経過良好。

(方法)

GE Signa 3.0 Tesla MRI, 8ch phased array coil 使用し、半卵円中心レベルの軸位断面にてDTIとSIを施行した。[DTI] Spin Echo-EPIシーケンスを使用し、断面厚5.0 mm、FOV 200 mm、Matrix 128、TE/TR 64.3 / 5000 ms、NEX 8、b-value 1000、MPG 6 comb. of directionsのパラメータで撮像し、頭頂葉・前頭葉白質に設定した複数の関心領域(ROI)について、トレース値(Tr)とFractional anisotropy(FA)を算出して比較した。[SI] PRESS-GSI、CHESS法による水抑制とOVSを用いて、スライス厚10.0 mm、FOV 120 mm、Matrix 16、TE/TR 144 / 1500 msで撮像しtNAA/Cre mapを得た。頭頂葉・前頭葉白質に設定したROI毎に、peak area比を算出して比較した。症例1は発症前3時点、症例2は発症前3時点(6~8ヶ月間隔)とHSCT後1時点(10ヶ月時)に撮影した。

C. 研究結果

経過早期には両症例とも、DTIでは殆どのROIでTr低下、FA上昇を認め、SIではtNAA/Cre勾配パターン(Grad)が保たれていた。しかし移植症例では、経過中SIにてGradが平坦化し、その後DTIにてTr上昇、FA低下が観察された。HSCT後には、SIでのGradは変わらず、頭頂葉白質ではTrとFAが共に低下していた。Gradの経時的変化は、発症極早期における大脳白質の神経機能異常を反映している可能性がある。一方TrとFAの変化は、生理的な脳成熟過程としての神経組織変化に加えて、移植術による影響も観察可能であることを示唆している。これらの結果より、DTI・SIは、

CCALDの発症前・極早期診断、さらに、治療前後の脳成熟過程を非侵襲的に定量評価する方法として有用であると言える。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第21回 臨床MR脳機能研究会

(平成21年2月28日)

「拡散テンソル画像法および¹H-MRSIを用いた小児大脳型副腎白質ジストロフィー患者脳の経時的評価」

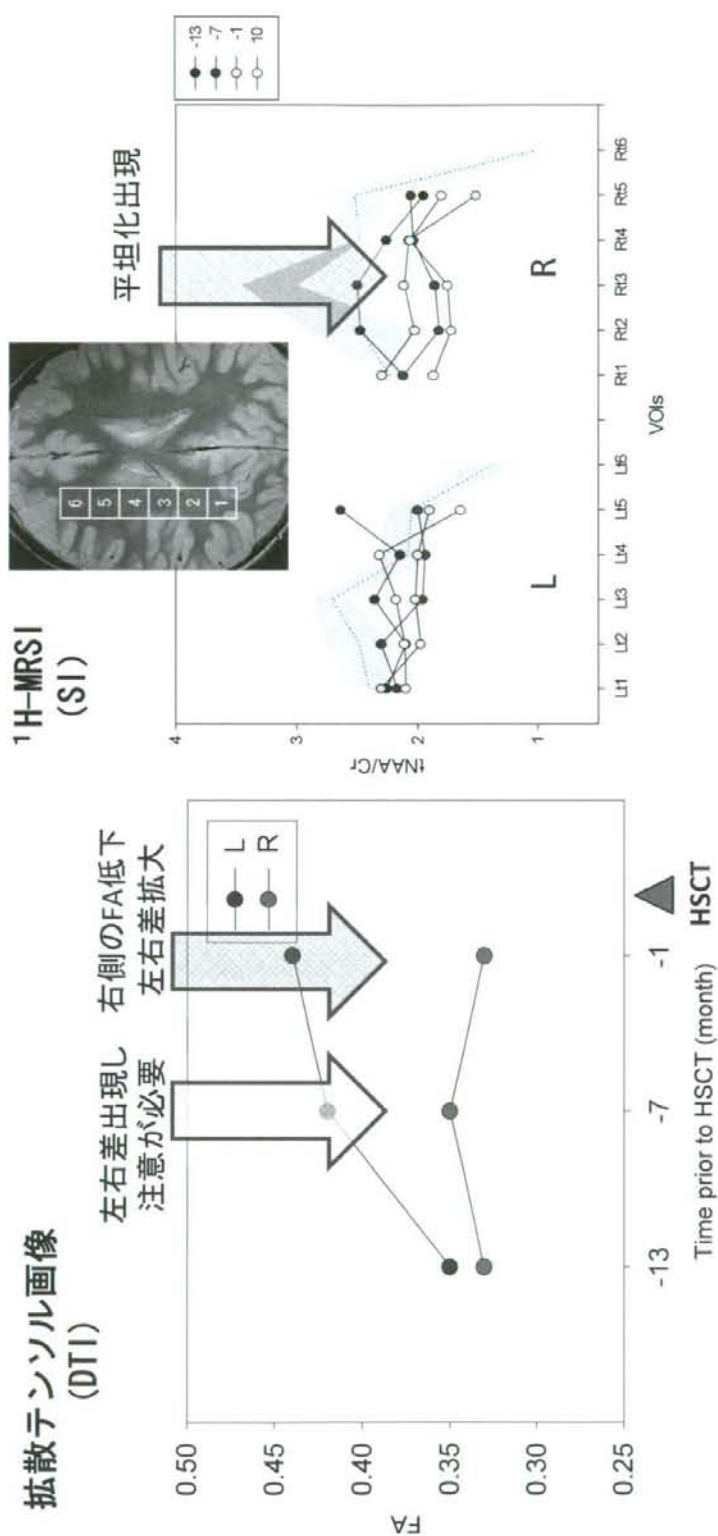
E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報

なし

小児大脳型副腎白質シストロフィー



FA 低下

tNAA/Cr 勾配パターン 平坦化

発症前・
極早期診断

幹細胞移植治療の
効果的導入

Ⅲ 研究成果の刊行に 関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugeno N, Takeda A, Hasegawa T, Kobayashi M, Kikuchi A, Mori F, Wakabayashi K, Itoyama Y.	Serine 129 phosphorylation of alpha-synuclein induces unfolded protein response-mediated cell death.	J Biol Chem.	283	23179-88	2008
Takano R, Misu T, Takahashi T, Izu miyama M, Fuji hara K, Itoyama Y.	A prominent elevation of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid during relapse in neuromyelitis optica.	Tohoku J Exp Med.	215	55-9	2008
Dagvajantsan B, Aoki M, Warita H, Suzuki N, Itoyama Y.	Up-regulation of insulin-like growth factor-II receptor in reactive astrocytes in the spinal cord of a myotrophic lateral sclerosis transgenic rats.	Tohoku J Exp Med.	214	303-10	2008
Mizuno H, Warita H, Aoki M, Itoyama Y.	Accumulation of chondroitin sulfate proteoglycans in the microenvironment of spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis transgenic rats.	J Neurosci Res	86	2512-23	2008
Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, Tobita M, Itoyama Y.	Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of a cute exacerbations.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	79	1075-8	2008
Inoue J, Ueno Y, Kogure T, Nagasaki F, Kimura O, Obara N, Kido O, Nakagome Y, Kakazu E, Matsuda Y, Fukushima K, Segawa H, Nakajima I, Itoyama Y, Takahashi M, Okamoto H, Shimosegawa T.	Analysis of the full-length genome of hepatitis B virus in the serum and cerebrospinal fluid of a patient with acute hepatitis B and transverse myelitis.	J Clin Virol.	41	301-4	2008

Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Watanabe S, Takahashi T, Itoyama Y.	Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study.	J Neurol.	255	163-70	2008
--	--	-----------	-----	--------	------

池田 佳生

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
Ikeda Y, Daughters RS, Ranum LP.	Bidirectional expression of the SCA8 expansion mutation: one mutation, two genes.	Cerebellum	7	150-158	2008
Watanabe M, Monai N, Jackson M, Yamamoto-Watanabe Y, Ikeda Y, Suzuki C, Tomiyama M, Kawarabayashi T, Kimura T, Seo Y, Wakasaya Y, Miki Y, Matsuura E, Shoji M.	A small trinucleotide expansion in the TBP gene gives rise to a sporadic case of SCA17 with abnormal putaminal findings on MRI.	Intern. Med.	47	2179-2182	2008
Saito T, Amakusa Y, Kimura T, Yahara O, Aizawa H, Ikeda Y, Day JW, Ranum LP, Ohno K, Matsuura T.	Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families.	Neurogenetics	9	61-63	2008
池田佳生、阿部康二	脊髄小脳変性症	モダンフィジシャン	28	621-628	2008

岡澤 均

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	出版地	出版年	ページ
岡澤 均	神経変性疾患における非アポトーシスの関与	清水重臣	実験医学	羊土社	東京	2008	3025-3029

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
Inagaki R, Tagawa K, Qi ML, Enokido Y, Ito H, Tamura T, Shimizu S, Oyanagi K, Arai N, Kanazawa I, Wanker E.E, and Okazawa H.	Omi/HtrA2 is relevant to the selective vulnerability of striatal neurons in Huntington's disease.	Eur. J. Neurosci.	28	30-40	2008
Enokido Y, Yoshitake A, Ito H, Okazawa H	Age-dependent Change of HMGB1 and DNA Double-strand Break Accumulation in Mouse Brain.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	376	128-133	2008
Morimoto N, Nagai M, Miyazaki K, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Kamiya T, Okazawa H, and Abe K.	Progressive decrease in the level of YAPdeltaCs, pro-survival isoforms of YAP, in the spinal cord of transgenic mouse carrying a mutant SOD1 gene	J. Neurosci. Res.	Epub ahead of print		2008
Takahashi K, Yoshina S, Masashi M, Ito W, Inoue T, Shiwaku H, Arai H, Mitani S, Okazawa H.	Nematode homologue of PQBP1, a mental retardation causative gene, is involved in lipid metabolism.	PLoS One	4	e4104	2009
Tamura T, Sone M, Yamashita M, Wanker EE, and Okazawa H	Glial cell lineage expression of mutant ataxin-1 and huntingtin induces developmental and late-onset neuronal pathologies in Drosophila models.	PLoS One	In press		2009

Sone M, Uchida A, Komatsu A, Suzuki E, Ibuki I, Asada M, Shiwaku H, Tamura T, Hoshino M, Okazawa H, and Nabeshima Y	Loss of yata, a novel gene regulating the subcellular localization of APPL, induces deterioration of neural tissues and lifespan shortening.	PLoS One	In press		2009
---	--	----------	----------	--	------

今中 常雄

雑誌

1. Morita M., Kanai M., Mizuno S., Iwashima M., Hayashi T., Shimozawa N., Suzuki Y., and Imanaka T.: Baicalein 5, 6, 7-trimethyl ether activates peroxisomal but not mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 31(3), 442-449, 2008.
2. 守田雅志, 今中常雄: 極長鎖脂肪酸代謝と疾患. *生化学* 80(5), 434-439, 2008.
3. Kashiwayama Y., Seki M., Yasui A., Murasaki Y., Morita M., Yamashita Y., Sakaguchi M., Tanaka Y., and Imanaka, T.: 70-kDa peroxisomal membrane protein related protein (P70R/ABCD4) localizes to endoplasmic reticulum not peroxisomes, and NH₂-terminal hydrophobic property determines the subcellular localization of ABC subfamily D proteins. *Exp. Cell Res.* 315(2), 190-205, 2009.

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>加藤俊一</u>	臍帯血移植の今後.	総合臨床	Vol.57, No.4	632- 638	2008
Yabe M, Ishiguro H, Yasuda Y, Takakura I, Matsuda S, Shimamura K, <u>Kato S</u> , Yabe H.	Fatal giant cell myocarditis after allogeneic bone marrow transplantation.	Bone Marrow Transplant	Vol.41 No.1	93-4	2008
Yasuda Y, Yabe H, Inoue H, Shimizu T, Yabe M, Yogo Y, <u>Kato S</u> .	Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome.	Pediatr Int	Vol.50, No.2	238-40	2008
Narimatsu H, Miyakoshi S, Yamaguchi T, Kami M, Matsumura T, Yuji K, Murashige N, Kusumi E, Kodama Y, Komatsu T, Sakamaki H, Kouzai Y, Okada M, Osugi Y, Kobayashi R, Inoue M, Takahashi S, Kai S, Kato K, Inoue-Nagamura T, Taniguchi S, <u>Kato S</u> .	Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1072 patients in Japan.	Blood	Vol.11 2 No.6	2579- 82	2008
Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, Takanashi M, Isoyama K, Kato K, Takahashi S, Taniguchi S, Miyamura K, Aoki K, Hidaka M, Nagamura F, Tojo A, Fang X, <u>Kato S</u> .	Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis.	Bone Marrow Transplant	Vol.42 No.4	241-51	2008
Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, Hara J, Matsui T, Takahashi Y, Azuma H, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, <u>Kato S</u> .	Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia.	Biol Blood Marrow Transplant	Vol.14 No.9	1057- 63	2008
Yahata T, Muguruma Y, Yumino S, Sheng Y, Uno T, Matsuzawa H, Ito M, <u>Kato S</u> , Hotta T, Ando K.	Quiescent human hematopoietic stem cells in the bone marrow niches organize the hierarchical structure of hematopoiesis.	Stem Cells	Vol.26 No.12	3228- 36	2008
Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, <u>Kato S</u> , Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y.	HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: Implications for molecular mechanism.	<u>Blood</u>	Nov 7.	Epub ahead of print	2008

加我 牧子

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	出版地	出版年	ページ
加我牧子	視力・視覚障害	日本発達障害学会	発達障害基本用語事典	金子書房	東京	2008	p30
古島わかな, 加我牧子	乳幼児の精神運動発達とその異常	鈴木康夫	よくわかる病態生理(15)小児疾患	日本医事新報社	東京	2008	pp188-197

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
古島わかな, 稲垣真澄, 軍司敦子, 加我牧子, 山崎広子, 堀口寿広	小児大脳型白質ジストロフィーの超早期発症診断に関する研究. - 視覚系心理検査および視覚誘発電位の有用性 -	脳と発達	40	pp301-306	2008
古島わかな	行動異常をきたしたAddison病の10歳男児	脳と発達	40	pp357-358	2008

鈴木 康之

書籍

該当なし

雑誌

Kuratsubo I, Suzuki Y, Shimosawa N, Kondo N: Parents of Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy : High Risk for Depression and Neurosis. Brain & Development 30: 477-482, 2008

Morita M, Kanai M, Shimosawa N, Suzuki Y et al: Bicalcain 5,6,7- trimethyl ether activates peroxisomal but not mitochondrial fatty acid beta-oxidation. J Inher Metab Dis 31: 442-449, 2008.

1. Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, **Sobue G**: Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A study with tractography and diffusion-tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler*, 29: 1-8, 2009. [Epub ahead of print]
2. Tokui K, Adachi H, Waza M, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Tanaka K, Hamazaki J, Murata S, Tanaka F, **Sobue G**: 17-DMAG ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration through well-preserved proteasome function in a SBMA model mouse. *Hum Mol Genet*, 2008. [Epub ahead of print]
3. Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Takamori M, Ito M, Nakamura T, Matsuo K, Yamada S, Oki Y, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Atsuta N, Watanabe H, Fujimoto Y, Nakashima T, Tanaka F, Doyu M, **Sobue G**: Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol*, in press, 2008.
4. Okada Y, Matsumoto A, Shimazaki T, Enoki R, Koizumi A, Ishii S, Itoyama Y, **Sobue G**, Okano H: Spatio-Temporal Recapitulation of Central Nervous System Development By Murine ES Cell-Derived Neural Stem/Progenitor Cells. *Stem Cells*, in press, 2008.
5. Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Ito M, Kato K, Ito K, Tanaka F, **Sobue G**: Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Sci*, 271: 68-74, 2008.
6. Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, **Sobue G**: Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 271: 40-46, 2008.
7. Takeuchi Y, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Kawashima M, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, **Sobue G**: Walking capacity evaluated by the 6-minute walk test in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 38: 964-971, 2008.
8. Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, **Sobue G**: Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 1040-1043, 2008.
9. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, **Sobue G**: Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*, 70: 1390-1396, 2008.
10. Suenaga M, Kawai Y, Watanabe H, Atsuta N, Ito M, Tanaka F, Katsuno M, Fukatsu H, Naganawa S, **Sobue G**: Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 496-469, 2008.
11. Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, **Sobue G**: CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain*, 131: 229-239, 2008.
12. Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Adachi H, Tanaka F, **Sobue G**: Molecular Genetics and Biomarkers of Polyglutamine Diseases. *Current Mol Med*, 8: 221-234, 2008.
13. Oki Y, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Shiraishi M, Yazaki S, Nokura K, Yamamoto H, **Sobue G**: Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology*, 69: 564-72, 2007.
14. Adachi H, Waza M, Tokui K, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Doyu M, **Sobue G**: CHIP overexpression reduces mutant androgen receptor protein and ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model. *J Neurosci*, 27: 5115-5126, 2007.
15. Niwa J, Yamada S, Ishigaki S, Sone J, Takahashi M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, **Sobue G**: Disulfide bond mediates aggregation, toxicity, and ubiquitylation of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1. *J Biol Chem*, 282: 28087-28095, 2007.
16. Tanaka KI, Namba T, Arai Y, Fujimoto M, Adachi H, **Sobue G**, Takeuchi K, Nakai A, Mizushima T: Genetic evidence for a protective role for heat shock factor 1 and heat shock protein 70 against colitis. *J Biol Chem*, 282: 23240-23252, 2007.
17. Ito M, Watanabe H, Yoshinari K, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, **Sobue G**: Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78: 722-728, 2007.
18. Adachi H, Waza M, Tokui K, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Doyu M, **Sobue G**: CHIP overexpression reduces mutant androgen receptor protein and ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model. *J Neurosci*, 27(19): 5115-26, 2007.
19. Jiang YM, Yamamoto M, Tanaka F, Ishigaki S, Katsuno M, Adachi H, Niwa J, Doyu M, Yoshida M, Hashizume Y, **Sobue G**: Gene Expressions Specifically Detected in Motor Neurons (Dynactin 1, Early Growth Response 3, Acetyl-CoA Transporter, Death Receptor 5, and Cyclin C) Differentially Correlate to Pathologic Markers in

- Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66: 617-627, 2007.
20. Yang Z, Chang YJ, Yu IC, Yeh S, Wu CC, Miyamoto H, Merry DE, **Sobue G**, Chen LM, Chang SS, Chang C: ASC-J9 ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy phenotype via degradation of androgen receptor. *Nat Med*, 13: 348-353, 2007.
 21. Ishigaki S, Niwa J, Yamada S, Takahashi M, Ito T, Sone J, Doyu M, Urano F, **Sobue G**: Dorsfin-chip chimeric proteins potently ubiquitylate and degrade familial ALS-related mutant SOD1 proteins and Reduce their cellular toxicity. *Neurobiol Dis*, 25: 331-341, 2007.
 22. Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tokui K, Banno H, Suzuki K, Onoda Y, Tanaka F, Doyu M, **Sobue G**: Reversible disruption of dynactin 1 - mediated retrograde axonal transport in polyglutamine - induced motor neuron degeneration. *J Neurosci*, 26: 12106-12117, 2006.
 23. Huang Y, Niwa J, **Sobue G**, Breitwieser GE: Calcium-sensing receptor ubiquitination and degradation mediated by the E3 ubiquitin ligase dorsfin. *J Biol Chem*, 281: 11610-11617, 2006.
 24. Banno H, Adachi H, Katsuno M, Suzuki K, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G: Mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy scrotal skin: a pathogenic marker. *Ann Neurol*, 59: 520-526, 2006.
 25. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Tamakoshi A, **Sobue G**: Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain*, 129: 1446-1455, 2006.
 26. Yamada S, Niwa J, Ishigaki S, Takahashi M, Ito T, Sone J, Doyu M, **Sobue G**: Archaeal proteasomes effectively degrade aggregation-prone proteins and reduce cellular toxicities in mammalian cells. *J Biol Chem*, 281: 23842-23851, 2006.
 27. Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Doyu M, **Sobue G**: Modulation of Hsp90 function in neurodegenerative disorders: a molecular-targeted therapy against disease-causing protein. *J Mol Med*, 84: 635-646, 2006.

書籍

1. Takiyama, Y: Machado-Joseph disease/Spinocerebellar ataxia type 3. *Advances in spinocerebellar degeneration and spastic paraplegia 2008*, eds by Takiyama, Y and Nishizawa, M, Research Signpost, Kerala, India: 7-30, 2008.
2. Takiyama, Y: Sacsinopathies. *Advances in spinocerebellar degeneration and spastic paraplegia 2008*, eds by Takiyama, Y and Nishizawa, M, Research Signpost, Kerala, India: 99-112, 2008.
3. Shimazaki, H and Takiyama, Y: Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Advances in spinocerebellar degeneration and spastic paraplegia 2008*, eds by Takiyama, Y and Nishizawa, M, Research Signpost, Kerala, India: 31-45, 2008.
4. Shimazaki, H and Takiyama, Y: Early-onset ataxia with oculomotor apraxia and hypoalbuminemia (EAOH)/Ataxia oculomotor apraxia type 1 (AOA1). *Advances in spinocerebellar degeneration and spastic paraplegia 2008*, eds by Takiyama, Y and Nishizawa, M, Research Signpost, Kerala, India: 81-98, 2008.
5. Sakoe, K, Namekawa, M, and Takiyama, Y: Spastic paraplegia type 4 (SPG4). *Advances in spinocerebellar degeneration and spastic paraplegia 2008*, eds by Takiyama, Y and Nishizawa, M, Research Signpost, Kerala, India: 131-153, 2008.
6. Sakoe, K and Takiyama, Y: Heat shock proteins and neurodegenerative diseases. *Heat-Shock Proteins: International Research*, eds by Morel, E and Vincent C, Nova Science Publishers, Inc., NY, USA: 265-273, 2008.
7. 瀧山嘉久: 神経難病 多発性硬化症・脊髄小脳変性症 運動リハビリ実践マニュアル, 伊藤博元・岩本幸英・岩谷 力・越智光夫・立花新太郎・星野雄一編 (日本整形外科学会・日本リハビリテーション学会監修), 全日本病院出版会, 東京: 277-282, 2008.
9. 瀧山嘉久: 遺伝性器生対麻痺, Annual Review 神経 2008, 柳澤言夫・篠原幸人・岩田 誠・清水輝夫・寺本 明編 中外医学社, 東京: 198-211, 2008.

雑誌

1. Ouyang Y, Segers K, Bouquiaux O, Wang FC, Janin N, Andris C, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I, and Takiyama Y: Novel SACS mutation in a Belgian family with saccin-related ataxia. *J Neurol Sci* 264: 73-76, 2008.
2. Kirito, K., Sakoe, K., Shinoda, D., Takiyama, Y., Kaushansky, K. and Komatsu, N.: A novel RUNX1 mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Hematologica* 93: 155-156, 2008.
3. Craig K, Takiyama Y, Soong BW, Jardim LB, Saraiva-Pereira ML, Lythgow K, Morino H, Maruyama H, Kawakami H and Chinnery PF: Pathogenic expansions of the SCA6 locus are associated with a common CACNA1A haplotype across the globe: founder effect or predisposing chromosome? *Eur J Hum Genet* 16: 841-847, 2008.
4. Breckpot J, Takiyama Y, Thienpont B, Ortibus E, Devriendt K: A novel genomic disorder: a deletion of the SACS gene leading to spastic ataxia of Chairlevoix-Saguenay. *Eur J Hum Genet* 16: 1050-1054, 2008.
5. Shimazaki H, Reza V, Hassan HM, Reza KKH, Sassan S, Shamsodin H, Fatemeh AM, Ouyang Y, Honda J, Nakano I, and Takiyama Y: A large family with spinocerebellar ataxia type 6 in Iran: a clinical and genetic study. *Archives of Iranian Medicine* 11: 459-462, 2008.

高嶋 博

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	出版地	出版年	ページ
荒田 仁 ら	Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome	柳沢信夫 ら	Annual Review 神経 2008	中外医学社	東京	2008	116-123
高嶋 博	常染色体性劣性遺伝形式の末梢神経障害および小脳失調症を示す疾患—Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1)	柳沢信夫 ら	Annual Review 神経 2007	中外医学社	東京	2007	208-213

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
高嶋 博	基礎医学的に見たCMT病の病態と治療	難病と在宅ケア	114(6)	40-44	2008
Hirano et al.	Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy: consequence of a Tdp1 r excessive neomorphic mutation?	EMBO J	26(22)	2732-43	2007
Hayashi D, et al.	Reduced Foxp3 expression with increased cytomegalovirus-specific CTL in HTLV-I-associated myelopathy.	J Neuroimmunol	200(1-2)	115-124	2008
Elizondo LI, et al.	Schimke immuno-osseous dysplasia: SMARCAL1 loss-of-function and phenotypic correlation	J Med Genet.	46(1)	49-59	2009
Yuan J et al.	Genetically confirmed patients with merosin-deficient congenital muscular dystrophy in China	Neuropediatrics	In press		2009

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
Tomita K., Popiel H.A., *Nagai Y., Toda T., Yoshimitsu Y., Ohno H., Oishi S., Fujii N.	Structure-activity relationship study on polyglutamine binding peptide QBP1.	Bioorg Med Chem	17 (3)	1259-1263	2009
Okamoto Y., *Nagai Y., Fujikake N., Popiel H.A., Yoshioka T., Toda T., Inui T.	Surface plasmon resonance characterization of specific binding of polyglutamine aggregate inhibitors to the expanded polyglutamine stretch.	Biochem Biophys Res Commun	378 (3)	634-639	2009
Kanagawa M., Nishimoto A., Chiyonobu T., Takeda S., Miyagoe-Suzuki Y., Wang F., Fujikake N., Taniguchi M., Lu Z., Tachikawa M., Nagai Y., Tashiro F., Miyazaki J., Tajima Y., Takeda S., Endo T., Kobayashi K., Campbell K.P., Toda T.	Residual laminin-binding activity and enhanced dystroglycan glycosylation by LARGE in novel model mice to dystroglycanopathy.	Hum Mol Genet	18 (4)	621-631	2009
Popiel H.A., *Nagai Y., Fujikake N., Toda T.	Delivery of the aggregate inhibitor peptide QBP1 into the mouse brain using PTDs and its therapeutic effects on polyglutamine disease mice.	Neurosci Lett	449 (2)	87-92	2009
*Nagai Y., Popiel H.A.	Conformational changes and aggregation of expanded polyglutamine proteins as therapeutic targets of the polyglutamine diseases: Exposed β -sheet hypothesis	Curr Pharm Des	14 (30)	3267-3279	2008
Nakayama H., Hamada M., Fujikake N., Nagai Y., Zhao J., Hatano O., Shimoke K., Isosaki M., Yoshizumi M., Ikeuchi T.	ER stress is the initial response to polyglutamine toxicity in PC12 cells.	Biochem Biophys Res Commun	377 (2)	550-555	2008
Fujikake N., *Nagai Y., Popiel H.A., Okamoto Y., Yamaguchi M., Toda T.	Heat shock transcription factor 1 (HSF1)-activating compounds suppress polyglutamine-induced neurodegeneration through induction of multiple molecular chaperones.	J Biol Chem	283 (38)	26188-26197	2008
Kaminosono S., Saito T., Oyama F., Ohshima T., Asada A., Nagai Y., Nukina N., Hisanaga S.	Suppression of mutant huntingtin aggregate formation by Cdk5/p35 through the effect on microtubule stability.	J Neurosci	28 (35)	8747-8755	2008
永井義隆、藤掛伸宏	神経疾患と分子シャペロン	Clinical Neuroscience			印刷中

永井義隆、ポビエル明子	脊髄小脳変性症-What's new? 「遺伝子治療」	Clinical Neuroscience	27 (1)	95-98	2009
永井義隆	ポリグルタミン蛋白質の毒性構造 体の発見	蛋白質・核酸 ・酵素	53 (3)	235-241	2008

中島 健二

和田健二ほか、【神経内科疾患と高次脳機能の障害】 多系統萎縮症. 老年精神医学雑誌(0915-6305)19巻8号 Page848-855(2008.08)

北山通朗ほか、神経疾患における123I-MIBG心筋シンチグラフィの臨床的意義について. 分子精神医学(1345-9082)8巻2号 Page157-159(2008.04)

福田弘毅ほか、脊髄小脳変性症に対するマシントレーニングを用いたリハビリテーション. 神経治療学(0916-8443)25巻2号 Page163-167(2008.03)

中田 力

論文発表

1. Terajima K, Matsuzawa H, Shimohata T, Akazawa K, Nishizawa M, Nakada T. Tract-by-Tract Morphometric and Diffusivity Analyses In Vivo of Spinocerebellar Degeneration .J. Neuroimaging. 2008 Oct 2
2. Terajima K, Igarashi H, Hirose M, Matsuzawa H, Nishizawa M, Nakada T. Serial Assessments of Delayed Encephalopathy after Carbon Monoxide Poisoning Using Magnetic Resonance Spectroscopy and Diffusion Tensor Imaging on 3.0T System. Eur Neurol 2008; 59(1): 55-61.
3. Nakada T, Matsuzawa H, Kwee IL. High-resolution imaging with high and ultra high-field magnetic resonance imaging systems. Neuroreport. 2008 Jan 8; 19(1): 7-13

貫名 信行

雑誌

1. Kaminosono, S., Saito, T., Oyama, F., Ohshima, T., Asada, A., Nagai, Y., Nukina, N. & Hisanaga, S. Suppression of mutant Huntingtin aggregate formation by Cdk5/p35 through the effect on microtubule stability. *J Neurosci* **28**, 8747-55 (2008).
 2. Wong, H.K., Bauer, P.O., Kurosawa, M., Goswami, A., Washizu, C., Machida, Y., Tosaki, A., Yamada, M., Knopfel, T., Nakamura, T. & Nukina, N. Blocking acid-sensing ion channel 1 alleviates Huntington's disease pathology via an ubiquitin-proteasome system-dependent mechanism. *Hum Mol Genet* **17**, 3223-35 (2008).
 3. Yamanaka, T., Miyazaki, H., Oyama, F., Kurosawa, M., Washizu, C., Doi, H. & Nukina, N. Mutant Huntingtin reduces HSP70 expression through the sequestration of NF-Y transcription factor. *EMBO J* **27**, 827-39 (2008).
 4. Khan, L.A., Yamanaka, T. & Nukina, N. Genetic impairment of autophagy intensifies expanded polyglutamine toxicity in *Caenorhabditis elegans*. *Biochem Biophys Res Commun* **368**, 729-35 (2008).
- Doi, H., Okamura, K., Bauer, P.O., Furukawa, Y., Shimizu, H., Kurosawa, M., Machida, Y., Miyazaki, H., Mitsui, K., Kuroiwa, Y. & Nukina, N. RNA-binding protein TLS is a major nuclear aggregate-interacting protein in huntingtin exon 1 with expanded polyglutamine-expressing cells. *J Biol Chem* **283**, 6489-500 (2008).

平井 宏和

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
Takayama K, Torashima T, Horiuchi H, Hirai H	Purkinje-cell-preferential transduction by lentiviral vectors with the murine stem cell virus promoter	Neuroscience letters	443(1)	7-11	2008
Shiba K, Torashima T, Hirai H, Ogasawa K, Akhter N, Nakajima K, Kinuya S, Mori H	Potential usefulness of D2R reporter gene imaging by IBF as gene therapy monitoring for cerebellar neurodegenerative diseases	J Cereb Blood Flow Metab	In press		2008

二村 直伸

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	出版地	出版年	ページ
二村直伸	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症	神戸市保健福祉局健康部地域保健課	難病ヘルスノート 平成19年度版	兵庫身体障害者定期刊行物協会	神戸市	2008	1-24

水澤英洋

研究業績(原著論文のみ; 2008)

水澤英洋 (東京医科歯科大学)

1. Tsunemi T, Ishikawa K, Jin H, Mizusawa H. Cell-type-specific alternative splicing in spinocerebellar ataxia type 6. *Neurosci Lett*. 2008 Dec 5;447(1):78-81.
2. Watake K, Barrett CF, Miyazaki T, Ishiguro T, Ishikawa K, Hu Y, Unno T, Sun Y, Kasai S, Watanabe M, Gomez CM, Mizusawa H, Tsien RW, Zoghbi HY. Spinocerebellar ataxia type 6 knockin mice develop a progressive neuronal dysfunction with age-dependent accumulation of mutant CaV2.1 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Aug 19;105(33):11987-92.
3. Jiang X, Lin K, Ishikawa M, Sakamoto T, Tsunemi T, Ishiguro T, Amino S, Toru I, Kondo H, Mizusawa H. Direct and accurate measurement of CAG repeat configuration in the *ataxin-1 (ATXN-1)* gene by "dual-fluorescence labeled PCR-restriction fragment length analysis". *J Hum Genet* 2008;53(4):287-95.
4. K. Ishikawa, K. Flanigan, H. Mizusawa. 16q-ADCA and SCA4, the two distinct disorders linked to the same locus. In, *Spinocerebellar ataxias*. Y. Takiyama, M. Nishizawa, editors. Research Signpost Publishers, 2008: 57-68.

宮井 一郎

書籍

1. Miyai I. Longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after ischemic stroke. State-of-the-art-imaging in stroke. The present state and implication on future. Schaller B ed., Nova Science Publisher, NY, 2008, 41-74.
2. 宮井一郎. リハビリテーション研究の動向 神経系の可塑性とリハビリテーション. 最新整形外科学大系 4. リハビリテーション, 527-531, 中山書店, 2008
3. 宮井一郎. 脳血管障害による運動麻痺のリハビリテーション, 709-710. 今日の治療指針, 医学書院, 2009.

雑誌

1. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fNIRS study. *NeuroImage* 2008;39:600-607.
2. Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Kubota K. Role of the prefrontal cortex in human balance control. *NeuroImage*, 2008;43:329-336
3. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Cortical activation during locomotion in the elderly. *Exp Brain Res*, in press.
4. 三原雅史, 畠中めぐみ, 矢倉一, 宮井一郎. 歩行運動時の大脳活動. *臨床脳波* 2008;50(3):142-146.
5. 矢倉一, 宮井一郎. 高齢者へのリハビリテーション. *臨床精神医学* 2008;37(5):677-681.
6. 畠中めぐみ, 宮井一郎. 片麻痺の分布特性に合わせてリハビリテーション介入を工夫した脳卒中の1例. *総合リハビリテーション* 2008;36(9):904-907.
7. 服部憲明, 宮井一郎. リハビリテーションと脳循環代謝. *脳と循環* 2008;13(3):235-238.
8. 畠中めぐみ, 宮井一郎. リハビリテーション医学 -医療の現状と今後の展望 代表的疾患へのアプローチ. *脳卒中. カレントセラピー* 2009, 27 (1) 9-14.