

Ishikawa K, Niimi Y, Sato N, Amino T, Matsuo H, Ishiguro T, Takahashi M, Obayashi M, Mizusawa H. Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is a common late-onset purely cerebellar ataxia. The 62<sup>nd</sup> American Academy of Neurology Annual Meeting. カナダ, トロント, 2010 年 4 月 14 日

佐藤望, 石川欽也, 網野猛志, 新美祐介, 石黒太郎, 高橋真, 水澤英洋. 脊髄小脳失調症 31 型(SCA31)の発症機序についての検討～RNA 機能獲得の立場から. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010 年 5 月 20 日

大林正人, Rachel Brookes, 高橋真, 石黒太郎, 新美祐介, 石川欽也, 水澤英洋. 脊髄小脳変性症 6 型におけるプルキンエ細胞内凝集体に非筋細胞ミオシン II B が含まれる. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010 年 5 月 22 日

新美祐介, 高橋真, 大林正人, 佐藤望, 網野猛志, 石黒太郎, 石川欽也, 水澤英洋. SCA31 の細胞モデルの確立. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010 年 5 月 22 日

**E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)**

なし

**F. 健康危険情報**

なし

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

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

## Machado-Joseph 病において CAG リピート数は疾患進行速度と相関する

分担研究者	桑原 聡	千葉大学医学研究院 神経内科
研究協力者	金井 数明	千葉大学医学研究院 神経内科
	新井 公人	国立病院機構 千葉東病院
	平野 成樹	千葉大学医学研究院 神経内科
	安井 健一	鳥取大学 神経内科
	中嶋 健二	鳥取大学 神経内科

### 研究要旨

ポリグルタミン病では疾患進行速度と CAG リピート長との関連について、疾患によって報告が異なる。脊髄小脳変性症(SCD)では、ICARS 等の半定量的評価指標を用いた研究で、疾患進行速度と CAG リピート長との間の相関に関して結論の異なる報告がされている。これを明らかとするために本邦で最も頻度の高い Machado-Joseph 病(MJD)を対象に調査を行った。本研究班の「MJD・SCA6 の自然史研究」に参加の同意が得られ、千葉大学に診療情報のある MJD 患者 21 名を対象とし、2000 年より半年おきに評価している ICARS スコアを診療録から抽出し、CAG リピート数との相関を解析した。また ADL の変化も情報を抽出しスコアとの関連を解析した。その結果、MJD では ICARS スコアはほぼ直線的に変化し、個々の患者の 1 ヶ月あたりの平均 ICARS スコア変化量は CAG リピート数と有意な正の相関を示した。ADL の変化と ICARS のスコアについては、車いす使用となった時の ICARS スコアがほぼ一定の値を示し、またこの値は、個々の患者の ICARS スコア変化の近似直線から推定できるスコア値とよく一致していた。本研究により MJD では疾患進行速度は CAG リピート長と有意な正の相関があることが示された。また一定期間 ICARS スコア変化の観察により、将来の ADL 悪化時期を予測できる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

本邦の遺伝性脊髄小脳変性症(SCD)のうちの多くをポリグルタミン病が占めている。ポリグルタミン病では疾患に関わらず CAG リピート長と発症年齢との間に強い負の相関関係を認めるが、疾患進行速度と CAG リピート長との相関では疾患によって報告が異なる。脊髄小脳変性症においては、かつて ADL の推移と CAG リピート長との間に弱い相関があることが報告されていた。しかしながら ICARS といった半定量的評価指標を用いた研究では、疾患進行速度と CAG リピート長との相関に関し関連があるとするものとならないとするものという結論の異なる報告がされている。

SCD では現時点では対症療法すら効果が

限られる。その中で、疾患の予後のより正確な把握は同病の遺伝子診断の中で重要な位置を占めること、また今後予想される同病を対象とした臨床試験のデザインの観点からも、ポリグルタミン病をバックグラウンドとする SCD において CAG リピート長が疾患進行に有意な影響を与えるのか否かを明らかにすることは重要な意義がある。このため、本邦で最も頻度が高い SCD である Machado-Joseph 病(MJD)患者を対象として、これまで当院で評価された ICARS のスコアをレトロスペクティブにしかし長軸的に解析することにより、MJD において CAG リピート長が病勢進行に対して有意な関係を持つのか否かを調査することとする。

## B. 研究方法

対象は千葉大神経内科に1)2000年以降、3年以上の通院歴があり、かつ「マチャド・ジョセフ病、脊髄小脳失調症6型の自然史に関する多施設共同研究」への参加を文書での説明の上同意を得たMJD患者21名(男性11名、女性10名;初回評価時平均年齢51.7歳(27-73歳))。当科ではほぼ半年おきにSCD患者に対して臨床評価としてICARSの評価を行っている。このため対象患者の医療記録からICARSの評価記録を抽出し、ICARSの総スコアならびに各サブスケールのスコアの推移と、CAGリピート長のほか、発症年齢や評価開始年齢などとの相関の有無を検討し、またADLの指標との関連も検討した。

### (倫理面への配慮)

当施設の生命倫理委員会に置いて承認を受けた「マチャド・ジョセフ病、脊髄小脳失調症6型の自然史に関する多施設共同研究」への参加を文書での説明の上同意をいただいたMJD患者を対象としている。

## C. 研究結果

評価期間は平均で70.4±6.9ヵ月(±SEM: 35-116ヵ月)であった。観察期間中、ADLスケール上の変化がのべ14回観察され、また1名の患者が寡動の進行のためICARS評価が不能となった。観察開始時の平均ICARSスコアは38.1±4.0であった。得られたICARSスコアを経時的に評価したところ、ICARSスコアの1ヵ月あたりの変化量は、ICARSスコアと時間との間で線形回帰をとった場合の直線の傾き(回帰係数)とほぼ一致した。このことから、MJDではICARSスコアはほぼ一次的に変化することが明らかになった。このICARSスコアの一ヵ月あたりの変化量はCAGリピート長と有意な正の相関関係にあり、MJDではCAGリピート長は病勢進行の速さと有意に相関することが示された。ADLスケール上の変化に関しては、歩行障害の出現時の平均ICARSスコアが10、歩行に何らかの補助が必要となった際の平均スコアが42.00±6.24、車いすレベルとなった際の平均スコアが65.25±2.35であった(それぞれ±SEM)。一方、ICARSスコア変化の経時的変化から得られた患者各自の回帰直線から推定されるADLスケール上の変化時の推定ICARS値は、歩行障害出現時

が8.85、歩行に介助が必要となった時が40.32±6.14、車いすレベル時で65.21±2.75であり、また死亡時点での推定ICARS値は94.69±3.72であり(それぞれ±SEM)、実際の観察されたICARSスコアとよく一致していた。このため、一定期間ICARSの経時的評価を行うことにより、各患者ごとのADL上のイベントの発生時期、特に車いすレベルとなる時期をかなりの精度で推定できる可能性が示された。ただし、患者1名ではICARSスコアの頭打効果が認められ、病勢の進行によりスコアが少なくなる場合もあることが示された。

MJDにおいては疾患進行の速さとCAGリピート長の間には有意な正の相関関係があることが示された。MDJにおいてはICARSのスコアはかなり直線的に変化するため、一定期間のICARSの経時的変化の評価により、各患者ごとのADL上のイベントの発生時期を推定できる可能性が示された。

## D. 研究発表

### 1. 論文発表

Pelvic organ dysfunction is more prevalent and severe in MSA-P compared to Parkinson's disease. Yamamoto T et al. *Neurourol Urodyn.* 201; 30: 102-7.

Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. Hirano S et al. *Brain* 2010; 133: 2058-68.

他 英文 1 編

### 2. 学会発表

右優位のジストニア、振戦、嚔声、高次機能障害を呈した19歳女性例. 金井 数明、藤沼好克、澤井 摂、朝比奈 正人、桑原 聡. 第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2010.10.8.

## 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

# Machado-Joseph病においてCAGリピート数は疾患進行速度と相関する

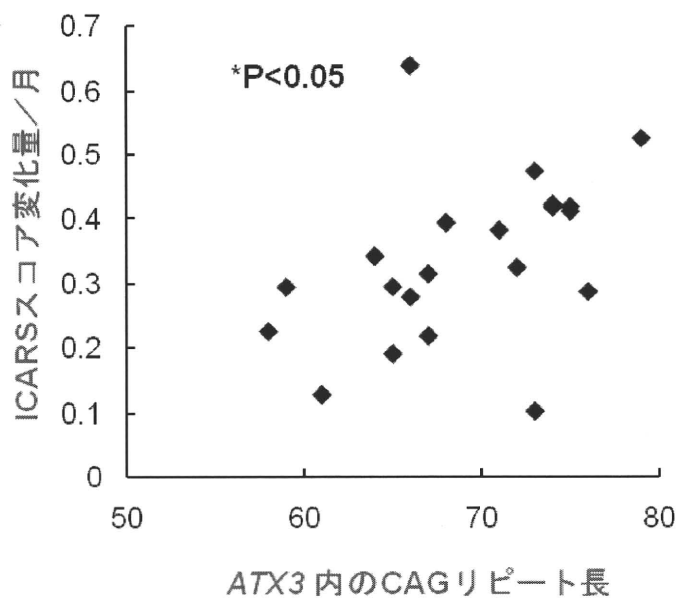
所属: 千葉大学大学院医学研究院 神経内科  
氏名: 桑原 聡

**目的:** 本邦で最も頻度が高い遺伝性脊髄小脳変性症であるSCDであるMachado-Joseph病(MJD)患者を対象としてCAGリピート長が疾患進行に対して影響を持つのか検討する。

**方法:** MJD患者21名について診療録からICARSの評価記録を抽出しスコアの推移とCAGリピート長との相関の有無を解析した。

**結果:** ICARSスコアの一か月当りの変化量はCAGリピート長と有意な正の相関関係にあり、MJDではCAGリピート長は病勢進行の速さと有意に相関することが示された。

## MJDにおける疾患進行とCAGリピート長の相関



## 結論:

1ヶ月あたりのICARSスコア変化量はCAGリピート長と有意な相関することから、MJDでは疾患進行速度はCAGリピート長と有意な正相関があることが示された

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

運動失調症に関する調査研究班

Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史に関する多施設共同研究

2010 年度報告

<b>分担研究者</b>	中島健二	鳥取大学脳神経内科		
	安井建一	鳥取大学脳神経内科		
<b>研究協力者</b>	矢部一郎、佐々木秀直	北海道大学神経内科	新井公人	千葉東病院神経内科
	金井数明、服部孝道	千葉大学神経内科	吉田邦広	信州大学第三内科
	伊藤瑞規、祖父江元	名古屋大学神経内科	磯崎英治	都立神経病院神経内科
	児矢野繁、黒岩義之	横浜市立大学神経内科	足立芳樹	NHO 松江病院神経内科
	小野寺理、西澤正豊	新潟大学神経内科		

**研究要旨**

遺伝性脊髄小脳失調症の代表的疾患である Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史を把握することを目的に特定疾患調査個人票を有効利用し、多施設共同で自然史調査研究を行った。H15 年以降の過去の現行個票を集計した後ろ向き調査を解析し、H19 年度特定疾患申請にあわせて前向き調査を開始し、4 年目となった。その調査結果を報告し、進行に関わる因子を検討した。

**A. 研究目的**

脊髄小脳変性症 (SCD) の新規治療、新薬開発を見据えて、SCD の現状と運動失調症状、日常生活動作を中心とした自然経過 (自然史) を把握する。本邦で頻度が高い Machado-Joseph 病 (MJD) と純粋小脳型である脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) を対象に多施設共同で自然史を調査する。

**B. 研究方法**

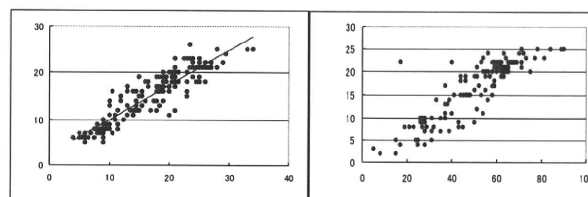
厚生労働省特定疾患研究事業の特定疾患調査個人票 (個票) を最大限利用する形をとり、個票に調査票を加えた。H19 年度の特定疾患申請にあわせて調査を開始した。調査は、H15 年以降の個票集計解析 (後ろ向き調査) と個票に加え、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、International cooperative ataxia rating scale (ICARS) などを含む調査票を用いた前向き調査である。主な抽出データは、前向き調査として、ICARS (SCA6 では SARA)、バーテルスコア (BI)、後ろ向き調査では個票内の部分 ICARS (pICARS :

0・26)、部分バーテルスコア (pBI:0-55) とした。(倫理面への配慮)

調査は匿名符号化を用いて個人情報削除したデータを解析し、事務局である鳥取大学医学部の倫理委員会の承認を得たのち、各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施した。

**C. 研究結果**

個票内 p-ICARS は SARA、ICARS と良好な相関を認めた。



SARA (SCA6)

ICARS (MJD)

[SCA6]

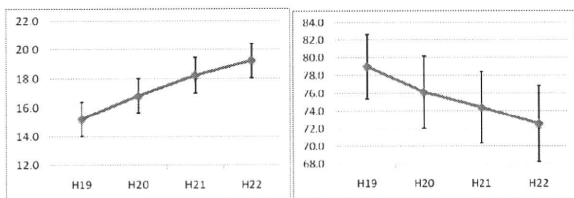
(1) 連続過去 5 年調査

登録 50 例中、過去 5 年分のデータが揃った 40 例 (登録時年齢 64.3±8.9 才、罹病期間 16.1

±8.0年)を対象とし、登録時から5年さかのぼる形で個票上のスコアを評価した。p-ICARSは登録時15.6±5.6に対して、-4年時には12.7±6.2であり、4年間で3.0±3.9の変化が認められた。この変化は、1年ごとに有意な変化として観察され、重回帰分析では、p-ICARSを規定する因子はリピート数(p=0.044、t=2.106)と年齢(p=0.024、t=2.381)で、 $\Delta$ p-ICARSは罹病期間(p=0.014、t=-2.616)、p-ICARS(p=0.007、t=2.917)に影響を受けていた。

(2) 前向き調査

連続4年間の追跡が可能であった症例(H19~H22完全登録)は50例中35例(その他、死亡2例、follow中断4例、H20年以降登録8例)であった。35例のSARAの推移は15.2±7.0、16.8±7.0、18.2±7.2、19.2±7.0と有意な変化を認め、平均して1.3点/年の悪化を認めた。BIの推移は79.0±19.8、76.1±22.4、74.4±22.0、72.6±23.6であった。集団としては、いずれも線形の推移を得ることが出来た。重回帰分析では、SARAを規定する因子はリピート数(p=0.017、t=2.547)で、 $\Delta$ SARAはSARA(p=0.031、t=-2.281)に影響を受けていた。



SARA 推移

BI 推移

[MJD]

(1) 連続過去5年調査

登録44例中、過去5年の追跡ができた38例(登録時年齢55.4±12.8才、罹病期間14.3±6.1年)を対象とした。p-ICARSは登録時16.2±6.6に対して、-4年時に12.8±6.4であり、4年間で3.3±3.7の変化が認められた。重回帰分析では、p-ICARSを規定する因子は罹病期間(p=0.001、t=3.708)であった。 $\Delta$ p-ICARSに影響する有意な因子は認めなかった。

(2) 前向き調査

連続4年間の追跡が可能であった症例(H19~H22完全登録)は44例中20例(その他、死亡2例、follow中断12例、H20年以降登録10例)であった。20例のICARSの推移は46.9±17.3、52.2±15.7、56.1±15.4、59.3±14.7と有意な変化を認め、平均して4.2点/年の悪化を認めた。

重回帰分析では、ICARSを規定する因子は有意なもの認めず、 $\Delta$ ICARSはrepeat数(p=0.037、t=2.307)、発症年齢(p=0.034、t=2.345)、ICARS(p=0.004、t=-3.383)がそれぞれ影響を与えていた。

(まとめ)

個票内のp-ICARSはわずか5項目であるが、自然史研究をする上で有用で、前向き研究との連続性も良好な本邦独自のデータ収集法であることが後ろ向き研究から分かった。個票を有効利用する方法での自然史研究としては、集団として、もしくは分類した集団としてある程度の予測因子と悪化幅を把握することが出来た。SCA6とMJDでは異なった予測因子が挙がるが、いずれもある程度リピート数に影響を受ける。

D. 研究発表

1. 論文発表

Nomura T, Inoue Y, Hogg B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, Namba K, Nakashima K. Comparison of the clinical features of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. Psychiatry ClinNeurosci 2011 in press.

2. 学会発表

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

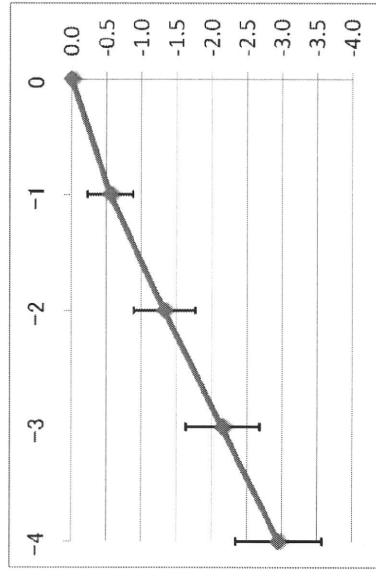
F. 健康危険情報

なし

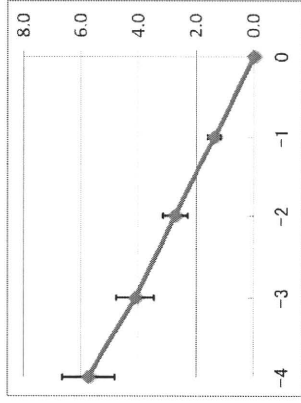


# 【MJD-SCA6の多施設共同自然史研究】

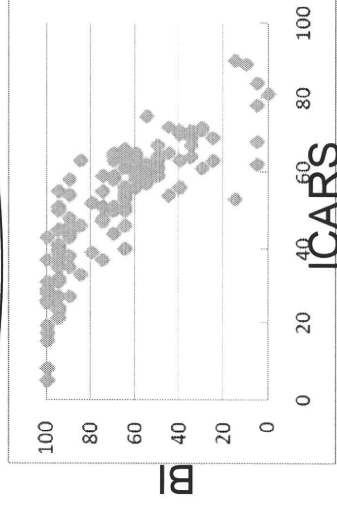
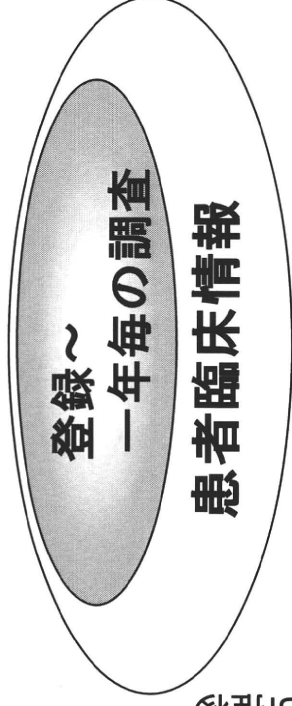
小脳変性症の自然経過を後向き、前向きに縦断的調査。



pICARS推移

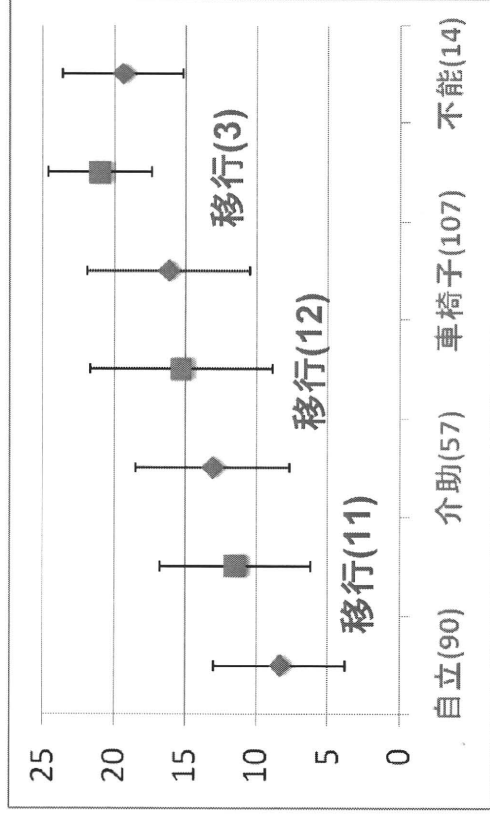


pBI推移



## 臨床情報データベース

罹病期間



歩行能力 (BI)

過去の調査票を利用し、症状予測データを解析。

疾患の実態把握、将来の新薬開発に有用なデータを収集しています。

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

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

多系統萎縮症における REM 睡眠行動障害の経過

分担研究者	中島 健二	鳥取大学脳神経内科
研究協力者	野村 哲志	鳥取大学脳神経内科
	安井 建一	鳥取大学脳神経内科
	井上 雄一	神経研究所附属睡眠学センター

### 研究要旨

REM 睡眠期行動異常症 (RBD) は睡眠時異常行動とポリソムノグラフィー (PSG) での筋放電の抑制を欠く REM 睡眠 (REM sleep without atonia ; RWA) が特徴である。多系統萎縮症 (MSA) 患者には RWA を高率に認めたが、MSA 発症前に RBD 症状が多く、疾患の進行と共に徐々に消失する傾向があった。PSG を含めた追跡調査では RWA は増加するが、RBD 症状は進行とともに消失する傾向があった。これらの特徴は、脳幹の病変進展とともに RWA 出現率が増加するのに対して、運動症状悪化により RBD 症状が認められなくなっていると考えられた。

### A. 研究目的

REM 睡眠期行動異常症 (RBD) は夜間不快な夢体験に一致して、暴力的な異常行動を示す病態であり、その生理学的背景として、筋放電の抑制を欠く REM 睡眠 (REM sleep without atonia ; RWA) の存在が知られている。また、RBD の責任病変として、REM 睡眠や線条体、黒質、辺縁系との関係を調節する脳幹部の障害が重要視されているが、この部位は多系統萎縮症 (MSA) の病変に含まれるため、MSA の初期症状として RBD が生じる可能性が指摘されており、MSA で高頻度あるとの報告がある<sup>1)</sup>。しかし、MSA の経過で RBD 症状の変化に対する検討はない。そこで、MSA 患者の RBD 症状の経過を検討した。さらに、ポリソムノグラフィ (PSG) を施行し、RWA を含めた睡眠パラメーターの変化を検討した。

### B. 研究方法

当科入院精査を行った 16 人の MSA 患者 (年齢: 60.2±6.9 歳, 男性 8 人, 女性 8 人, 罹病期間: 4.7±2.4 年) に PSG 検査を施行し、RBD 症状の診断マーカーである RWA の有無と出現頻度、RBD 症状の経過を評価し、パーキンソン病 (PD) 患者 49 人と比較した。

PSG の追跡検査を行えた 12 人 (年齢: 61.3±9.1 歳, 男性 5 人, 女性 7 人, 罹病期間: 3.4±2.8 年) には PSG の睡眠パラメーターと RBD 症状の経過を評価した。

### C. 研究結果

RWA に関しては MSA 16 人中 11 人 (68.8%) と高率に認めた。RWA の出現頻度は PD 49 人中 27 人 (55.1%) と有意な差はなく、両疾患で高頻度であった。RWA を有す MSA 例の内、8 人には RBD 症状の経験があり、その内、7 人が MSA 発症前に RBD 症状が出現しており、1 例のみ MSA 発症後に RBD 症状が出現していた。しかし、その後 4 例は RBD 症状が消失し、4 例は RBD 症状が残存していた。PD では発症後に増える傾向があり、両疾患で RBD の経過に相違があった。

PSG の追跡検査 (17.9±10.4 カ月) において RBD 症状は 3 例に認めたものが、1 例のみに減少傾向を示した (P=0.07)。しかし、RWA は 9 例有したものが 11 例に増大する傾向にあった (P=0.07)。全般としても REM 睡眠中の RWA の割合は 18.6±23.3% から 32.1±29.8% に増大していた (P=0.016)。

### D. 考察

RWA 量の増大は MSA における脳幹病変の拡大を表していると考えられるが、臨床的な RBD 症状は反対に消失する傾向にあった。MSA における RBD は発症前に症状が出現し、病変の進行と共に RBD 症状が消失することが特徴と考えられた。これらは脳幹の病変によるとともに運動症状が関わっていると考えられた。



## E. 結論

MSA は RWA の出現が多いと共に経過中に一過性に RBD 症状を呈する例が多く、経過中に RWA の増加する傾向があるが、RBD 症状は進行とともに消失する傾向であった。これらの特徴は、脳幹の病変進展とともに RWA 出現率が増加するのに対して、運動症状悪化により RBD 症状が認められなくなっていると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Nomura T, Inoue Y, Hogg B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, Namba K, Nakashima K. Comparison of the clinical features of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy.

Psychiatry Clin Neurosci 2011 in press.

### 2. 学会発表

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 参考文献

- 1) Iranzo A, Santamaria J, et al. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative disease. Sleep Med Rev 2009; 13: 385-401.

### Ⅲ 研究成果の刊行に 関する一覧表

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
Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Hikichi M, Ikeda Y, Jackson M, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Kannari K, Shoji M.	Prevalence of autosomal dominant cerebellar ataxia in Aomori, the northernmost prefecture of Honshu, Japan.	<i>Intern Med</i>	49	2409-2414	2010
Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Okamoto K, Fujita Y, Jackson M, Ikeda M, Nakazato Y, Ikeda Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M.	A Japanese ALS6 family with mutation R521C in the FUS/TLS gene: a clinical, pathological and genetic report.	<i>J NeurolSci</i>	296	59-63	2010
Morimoto N, Nagai M, Miyazaki K, Ohta Y, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Matsuura T, Asanuma M, Abe K.	Induction of parkinsonism-related proteins in the spinal motor neurons of transgenic mouse carrying a mutant SOD1 gene.	<i>J Neurosci Res</i>	88	1804-1811	2010

今中 常雄

- 1) Kashiwayama Y., Tomohiro T., Narita K., Suzumura M., Glumoff T., Hiltunen J. K., Van Veldhoven P. P., Hatanaka Y., and Imanaka T.: Identification of a substrate-binding site in a peroxisomal $\beta$ -oxidation enzyme by photoaffinity labeling with a novel palmitoyl derivative. *J. Biol. Chem.* 285, 26315-26325, 2010.
- 2) Woudenberg J., Rembacz P. K, Hoekstra M., Pellicoro A., van den Heuvel F. A. J., Heegsma J., van IJzendoorn S. C. D., Holzinger A., Imanaka T., Moshage H., and Faber K. N.: Lipid rafts are essential for peroxisome biogenesis in HepG2 cells. *Hepatology*52, 623-633, 2010.

- 3) Iwashita S., Tsuchida M., Tsukuda M., Yamashita Y., Emi Y., Kida Y., Komori M., Kashiwayama Y., Imanaka T., and Sakaguchi M.: Multiple organelle-targeting signals in the N-terminal portion of peroxisomal membrane protein PMP70. *J. Biochem.* 147, 581-590, 2010.
- 4) Sato Y., Shibata H., Nakatsu T., Nakano H., Kashiwayama Y., Imanaka T., and Kato H.: Structural basis for docking of peroxisomal membrane protein carrier Pex19p onto its receptor Pex3p. *EMBO J.* 29, 4083-4093, 2010.
- 5) Morita M, Shimozawa N, Kashiwayama Y, Suzuki Y, and Imanaka T.: ABC Subfamily D proteins and very long chain fatty acid metabolism as novel targets in adrenoleukodystrophy. *Curr. Drug Targets.* (*in press*)

## 岡澤 均

### 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
Enokido, Y., Tamura, T., Itano, H., Arumughan, A., Komuro, A., Shiwaku, H., Sone, M., Foulle, R., Sawada, H., Ishiguro, H., Ono, T., Murata, M., Kanazawa, I., Tomilin, N., Tagawa, K., Wanker, E.E., and <u>Okazawa, H</u>	Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair.	The Journal of Cell Biology	189	425-443	2010
Takahashi, M., Mizuguchi, M., Shinoda, H., Aizawa, T., Demura, M., <u>Okazawa, H.</u> , and Kawano, K.	Polyglutamine tract-binding protein-1 binds to U5-15kD via a continuous 23-residue segment of the C-terminal domain.	Biochimica et Biophysica Acta	1804	1500-1507	2010
Shiwaku, H., Yoshimura, N., Tamura, T., Sone, M., Oogishima, S., Watase, K., Tagawa, K., and <u>Okazawa, H</u>	Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergmann glia contributes to non-cell-autonomous toxicity.	The EMBO Journal	29	2446-2460	2010

Honda, S., Hayashi, S., Imoto, I., Toyama, J., <u>Okazawa, H.</u> , Nakagawa, E., Goto, Y., and Inazawa, J.	Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization analysis	Journal of Hum Genet ics	55	590-599	2010
Konno, M., Hamazaki, T. S., Fukuda, S., Tokuhara, M., Uchiyama, H., <u>Okazawa, H.</u> , Okochi, H., and Asashima, M.	Efficiently differentiating vascular endothelial cells from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in serum-free culture.	Biochemical and Biophysical Research Communications	400	461-465	2010
Tamura, T., Horiuchi, D., Chen, Y. C., Sone, M., Miyashita, T., Saitoe, M., Yoshimura, N., Chiang, A. S., and <u>Okazawa, H.</u>	Drosophila PQBP1 regulates learning acquisition at projection neurons in aversive olfactory conditioning.	The Journal of Neuroscience	30	14091-14101	2010
Aoki, Y., Nakamura, A., Yokota, T., Saito, T., <u>Okazawa, H.</u> , Nagata, T., and Takeda, S.	In-frame Dystrophin Following Exon 51-Skipping Improves Muscle Pathology and Function in the Exon 52-Deficient mdx Mouse.	Molecular Therapy	18	1995-2005	2010



小野寺 理

1. Ozawa T, Saji E, Yajima R, Onodera O, Nishizawa M. Reduced bowel sounds in Parkinson's disease and multiple system atrophy patients. *Clin Auton Res*. 2010 Dec 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21181426.
2. Tada M, Yokoseki A, Sato T, Makifuchi T, Onodera O. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia/ataxia with oculomotor apraxia 1. *Adv Exp Med Biol*. 2010;685:21-33. Review. PubMed PMID: 20687492.
3. Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozawa N, Takano H, Onodera O, Nishizawa M, Aubourg P, Tsuji S. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3, and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenetics*. 2011 Feb;12(1):41-50. Epub 2010 Jul 27. PubMed PMID: 20661612.
4. Hasegawa A, Ikeuchi T, Koike R, Matsubara N, Tsuchiya M, Nozaki H, Homma A, Idezuka J, Nishizawa M, Onodera O. Long-term disability and prognosis in dentatorubral-pallidoluysian atrophy: a correlation with CAG repeat length. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1694-700. PubMed PMID: 20589872.
5. Ozawa T, Tada M, Kakita A, Onodera O, Tada M, Ishihara T, Morita T, Shimohata T, Wakabayashi K, Takahashi H, Nishizawa M. The phenotype spectrum of Japanese multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Nov;81(11):1253-5. Epub 2010 Jun 22. PubMed PMID: 20571046.
6. Shimizu H, Yamada M, Toyoshima Y, Ikeuchi T, Onodera O, Takahashi H. Involvement of Onuf's nucleus in Machado-Joseph disease: a morphometric and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol*. 2010 Oct;120(4):439-48. Epub 2010 May 26. PubMed PMID: 20503052.
7. Takahashi T, Katada S, Onodera O. Polyglutamine diseases: where does toxicity come from? what is toxicity? where are we going? *J Mol Cell Biol*. 2010 Aug;2(4):180-91. Epub 2010 Apr 21. Review. PubMed PMID: 20410236.
8. Toyoshima Y, Onodera O, Yamada M, Tsuji S, Takahashi H. Spinocerebellar Ataxia Type 17. 2005 Mar 29 [updated 2007 Aug 1]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=sca17> PubMed PMID: 20301611.

加我 牧子  
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
Inoue Y et al	Altered effect of preceding response execution on inhibitory processing in children with AD/HD: An ERP study	Int J Psychophysiol	77	118-125	2010
Kita Y et al	Scanning strategies do not modulate face identification: Eye-tracking and near-infrared spectroscopy study	PLoS ONE <a href="http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0011050">http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0011050</a>			
Matsuda Y et al	Fewer GABAergic interneurons, heightened anxiety and decreased high-frequency electroencephalogram components in Bronx waltzer mice, a model of hereditary deafness	Brain Res.	1373	202-210	2011

桑原 聡

雑誌

1: Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Nomura F, Ito T, Yanagisawa M, Yano M, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S. Pelvic organ dysfunction is more prevalent and severe in MSA-P compared to parkinson's disease. *NeuroUrol Urodyn*. 2011. (in press)

2: Kuwabara S. Inward rectifying channels as new targets for treatment. *J Physiol* 2010 Jul 15;588(Pt 14):2523.

3: Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, Ota T, Sato K, Ito H, Kuwabara S, Fukushi K, Irie T, Suhara T. Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):2058-68.

4: Asahina M, Katagiri A, Yamanaka Y, Akaogi Y, Fukushima T, Kanai K, Kuwabara S. Spectral analysis of heart rate variability in patients with Machado-Joseph disease. *Auton Neurosci*. 2010 Apr 19;154(1-2):99-101.

鈴木 康之

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
Morita M, Shimozawa N, Kashiwayama Y, Suzuki Y, Imanaka T	ABC subfamily D proteins and very long chain fatty acid metabolism as novel targets in adrenoleukodystrophy.	Current Drug Targets	Epub		2010
Shimozawa N, Honda A, Kajiwara N, Kozawa S, Nagase T, Takemoto Y, Suzuki Y.	Diagnostic and follow-up system of patients with X-linked adrenoleukodystrophy in Japan.	J Hum Genet	Epub		2010

佐々木 秀直

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
Ishiguro T, Ishikawa K, Takahashi M, Obayashi M, Aminomino T, Sato N, Sakamoto M, Fujigasaki H, Tsuruta F, Dolmetsch R, Arai T, Sasaki H, Nagashima K, Kato T, Yamada M, Takahashi H, Hashizume Y, Mizusawa H	The carboxy-terminal fragment of $\alpha_{1A}$ calcium channel preferentially aggregates in the cytoplasm of human spinocerebellar ataxia type 6 Purkinje cells	Acta Neuropathol	119	447-464	2010
Tha KK, Terae S, Yabe I, Miyamoto T, Soma H, Zaito Y, Fujima N, Kudo K, Sasaki H, Shirato H	Microstructural white matter abnormalities of multiple system atrophy: in vivo topographic illustration by using diffusion-tensor MR imaging	Radiology	255	563-569	2010
Sato K, Yabe I, Fukuda Y, Soma H, Nakahara Y, Tsuchi S, Sasaki H	Mapping of Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia Without the Pathogenic <i>PPP2R2B</i> Mutation to the Locus for Spinocerebellar Ataxia 12	Arch Neurol	67	1257-1262	2010
Yabe I, Tha KK, Yokota T, Sato K, Soma H, Takei A, Terae S, Okita K, Sasaki H	Estimation of skeletal muscle energy metabolism in Machado-Joseph disease using $(^{31}\text{P})\text{-MR}$ spectroscopy	MovDisord		(In press)	2010

山海 嘉之

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
K.Suzuki, G.Mito,H.Kawamoto, Y.Hasegawa, Y.Sankai	Intention-Based Walking Support for Paraplegia Patients with Robot Suit HAL	Advanced Robotics	Vol.21, No.13	pp.1441 - 1469	2007
佐藤帆紡, 川畑共 良, 田中文英, 山海 嘉之	ロボットスーツ HAL による 移乗介助動作の支援	日本機械学会 誌(C編)	76巻, 762号	pp.227-235	2010
AtsushiTsukahara, RyotaKawanishi, Yasuhisa Hasegawa, Yoshiyuki Sankai	Sit-To-Stand and Stand-To-Sit Transfer Support for Complete Paraplegic Patients with Robot Suit HAL	Advanced Robotics	Vol.24, No. 11	pp.1615-1638	2010
Hiroaki Kawamoto,Stefan Taal, HafidNiniss, TomohiroHayashi, KiyotakaKamibayash i, Kiyoshi Eguchi, Yoshiyuki Sankai	Voluntary Motion Support Control of Robot Suit HAL Triggered by Bioelectrical Signal for Hemiplegia	Annual International Conference of the IEEE EMBS	Proc. of 32st	pp.462-466	2010

祖父江 元

1. Putaminal magnetic resonance imaging features at various magnetic field strengths in multiple system atrophy. Watanabe H, Ito M, Fukatsu H, Senda J, Atsuta N, Kaga T, Kato S, Katsuno M, Tanaka F, Hirayama M, Naganawa S, **Sobue G.***MovDisord.* 2010 Sep 15;25(12):1916-23.
2. Pupillary autonomic dysfunction in multiple system atrophy and Parkinson's disease: an assessment by eye-drop tests.Yamashita F, Hirayama M, Nakamura T, Takamori M, Hori N, Uchida K, Hama T, **SobueG.***ClinAuton Res.* 2010 Jun;20(3):191-7. Epub 2010 Feb 3.



3. Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. Senda J, Kato S, Kaga T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, **Sobue G.** *Amyotroph Lateral Scler.* 2011 Jan;12(1):59–69.
4. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. Koike H, Atsuta N, Adachi H, Iijima M, Katsuno M, Yasuda T, Fukada Y, Yasui K, Nakashima K, Horichi M, Shiomi K, Fukui K, Takashima S, Morita Y, Kuniyoshi K, Hasegawa Y, Toribe Y, Kajiura M, Takeshita S, Mukai E, **Sobue G.** *Brain.* 2010 Oct;133(10):2881–96. Epub 2010 Aug 23.
5. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Morita M, Nakano I, Kanai K, Ito S, Ishikawa K, Mizusawa H, Yamamoto T, Tsuji S, Hasegawa K, Shimohata T, Nishizawa M, Miyajima H, Kanda F, Watanabe Y, Nakashima K, Tsujino A, Yamashita T, Uchino M, Fujimoto Y, Tanaka F, **Sobue G;** Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group. *Lancet Neurol.* 2010 Sep;9(9):875–84. Epub 2010 Aug 4.
6. Clinical features and molecular mechanisms of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Adachi H, Tanaka F, **Sobue G.** *Adv Exp Med Biol.* 2010;685:64–74.
7. Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease. Nakamura T, Hirayama M, Yamashita F, Uchida K, Hama T, Watanabe H, **Sobue G.** *Mov Disord.* 2010 Jul 15;25(9):1183–9.
8. Slowly progressive autonomic neuropathy with antiganglionic acetylcholine receptor antibody. Koike H, Koyano S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Hattori N, Vernino S, **Sobue G.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 May;81(5):586–7.
9. Disrupted transforming growth factor-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Doi H, Kondo N, Mizoguchi H, Nitta A, Yamada K, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, **Sobue G.** *J Neurosci.* 2010 Apr 21;30(16):5702–12.
10. The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy. Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Hashizume A, Hama T, Uchida K, Yamashita F, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, **Sobue G.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 May;81(5):567–71.

## 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
Walton C, Interthal H, Hirano Ryuki, Salih MA, Takashima Hiroshi, Boerkoel CF	Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy.	Ahmad, Shamim	Diseases of DNA Repair	Springer	Heidelberg	2010	75-83
高嶋 博	ゲルストマン・シュ トロイスラー・シャ インカー病	プリオン病 および遅発 性ウイルス 感染症に関 する調査研 究班	プリオン病と 遅発性ウイル ス感染症	金原出版	東京	2010	124-131

### 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、荒田仁、 納光弘、有村公良	Gerstmann-Sträussler-Sch einker 症候群の臨床像と 早期診断	老年期認知症 研究会誌	16	11-13	2010
高嶋博	地域の脊髄小脳変性症 への取り組み-ローカル な問題を解明し、世界へ 向けて発信-	全国脊髄小脳 変性症・多系統 委縮症友の会 ニュース	185	10-13	2010