

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
戸田達史	福山型先天性筋ジストロフィー	Clin Neurosci	26	163-167	2008
戸田達史	福山型筋ジストロフィー	ビジュアル疾患解説 眼で見える遺伝病とターナー症候群	2	6-7	2008
戸田達史	孤発性パーキンソン病のゲノムワイドスクリーニング	ゲノム医学	8	21-26	2008
小林千浩 戸田達史	認知と遺伝子	Cognition and Dementia	7	35-43	2008
谷口真理子 戸田達史	筋ジストロフィー	小児内科	40	1308-1314	2008
水田依久子 戸田達史	孤発性パーキンソン病のメカニズム	成人病と生活習慣病	38	887-892	2008
戸田達史	Alzheimer病と遺伝	成人病と生活習慣病	38	1205-1210	2008
戸田達史	福山型筋ジストロフィーの発見とその類縁疾患における病態	蛋白質 核酸 酵素	53	1771-1780	2008
久野貞子	病期によるパーキンソン病の薬物治療	カレントセラピー	26(12)	17-21	2008
久野貞子	パーキンソン症候群の分類と原因疾患	老年精神医学雑誌	19(11)	1167-1170	2008
長谷川一子	パーキンソン病の臨床診断および鑑別診断	医学の歩み	225	365-372	2008
長谷川一子	わが国におけるジストニアの現況. 特集ジストニアのABCとボツリヌス治療の展開	Progress in Medicine	28	1087-1091	2008
長谷川一子	L-DOPAのトピックス	臨床成人病	38	944-949	2008
長谷川一子	パーキンソン病と便秘	マックス	720:00:00	9~10	2008
長谷川一子	舞踏運動, バリスム, アテトーシス	brain medical	20	227-231	2008
長谷川一子	パーキンソン病治療ガイドラインの役割と課題	Progress in Medicine	28	109-114	2008
葛原茂樹, 内海裕也, 長谷川一子, 山本光利	パーキンソン病薬物治療を考えるーベネフィットとリスクのバランスとは？	Progress in medicine	28	117-124	2008
長谷川一子	パーキンソン病運動症状の薬物療法.	Modern Physician	28	1751-56	2008
長谷川一子	パーキンソン症状の理解と対応, パーキンソン病の自律神経症状	老年精神医学会雑誌	19	1084-1089	2008
葛原茂樹, 山本光利, 長谷川一子	パーキンソン病の今日的治療ー2002学会ガイドライン以後どう変化したか	カレントセラピー	26	1108-1116	2008
長谷川一子	パーキンソン病の非運動性症候ー在宅指導にいかす取り組み 自律神経症状	Journal of Clinical Rehabilitation	17	227-233	2008
長谷川一子	パーキンソン病診断のコツとPitfall 多系統萎縮症	Frontiers in Parkinson Disease	1	26-29	2008

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
久保寺隆行, 横田隆徳, 水澤英洋	ALSの遺伝子治療	Clinical Neuroscience	Vol.26 No.3	337-339	2008
齋場郁子	他の変性性パーキンソニズムの病態、診断と治療	カレントセラピー	26(12)	36-41	2008
阿部康二	脳梗塞 病態変遷に即した診断・治療の進歩 脳卒中の遺伝子治療と再生医療の最前線	治療学	42	1141-1148	2008
阿部康二	脳卒中急性期管理Q&A チーム医療実践のために 脳卒中の治療戦略 脳梗塞の治療 脳保護療法と抗脳浮腫療法(Q&A/特集)	救急・集中治療	20	1021-1125	2008
阿部康二	ALS治療 最近の知見(解説)	日本医事新報	4401	49-55	2008
阿部康二	免疫性神経疾患Update 重症筋無力症 治療研究動向 治療アルゴリズム(解説/特集)	日本臨床	66	1155-1157	2008
阿部康二	高齢者神経疾患のトータルマネージメント 個々の症状対策と行政サービス利用 特定疾患と介護保険の活用(解説/特集)	Modern Physician(0913-7963)28巻5号 Page764-767	28	764-767	2008
阿部康二	【処方計画法】 神経・筋疾患 脊髄血管障害(解説/特集)	総合臨床	57	1377-1378	2008
阿部康二	【ALS 臨床と研究の最新情報】 孤発性ALSの発症機序 孤発性ALSと酸化ストレス(解説/特集)	Clinical Neuroscience	26	306-307	2008
岡本幸市	ALS-Dとユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-U)	Clinical Neuroscience	26	286-288	2008
岡本幸市	TDP-43 proteinopathy	Current Insights in Neurological Science	16	8-9	2008
日下山拓人、郭 伸	孤発性ALSと興奮性アミノ酸	Clinical Neuroscience	26	303-305	2008
高松直子, 松本真一, 佐藤健太, 和泉唯信, 梶龍兒	【Neurosonology】 筋疾患の超音波検査	神経内科	69巻5号	437-445	2008
梶龍兒	ジストニアの病因 DYT3を中心として	MDSJ Letters	1巻1号	Page4-5	2008
向井洋平, 梶龍兒	【症例から学ぶ新しい痙縮の治療】 ボツリヌス毒素	Journal of Clinical Rehabilitation	17巻11号	1042-1048	2008
向井洋平, 浅沼光太郎, 森敦子, 鎌田正紀, 川畑佳子, 野寺裕之, 中根俊成, 三ツ井貴夫, 和泉唯信, 梶龍兒	銅欠乏によりスモン類似の多彩な神経症状・大球性貧血をきたした1例(原著論文/症例報告/抄録あり)	日本内科学会雑誌	97巻8号	1876-1878	2008
梶龍兒	肩こりに潜む頸部ジストニア	Progress in Medicine	28巻9号	2187-2190	2008
片山泰朗, 上田雅之, 永山寛, 岡本幸市, 大澤美喜雄, 林明人, 仲村雄作, 梶龍兒, 目崎高弘, 田草川豊	標準的神経治療 片側顔面痙攣	神経治療学	25巻4号	477-493	2008
三ツ井貴夫, 黒田由紀子, 梶龍兒	パーキン蛋白とミトコンドリア	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	60巻8号	923-929	2008
野寺裕之, 梶龍兒	【免疫性神経疾患Update】 Guillain-Barre症候群 新知見Overview	日本臨床	66巻6号	1181-1183	2008
浅沼光太郎, 梶龍兒	【高齢者神経疾患のトータルマネージメント】 身体症状のマネージメント 不随意運動・ハンチントン病	Modern Physician	28巻5号	652-655	2008
川畑佳子, 野寺裕之, 梶龍兒	【処方計画法】 神経・筋疾患 神経痛	総合臨床	57巻増刊	1414-1417	2008

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
辻貞俊, 橋本隆男, 岡田和将, 山本侑司, 坂本崇, 梶龍兒, 林明人	標準的神経治療 Bell麻痺	神経治療学	25巻2号	169, 171-185	2008
梶龍兒	【しびれと痛み 患者の“何か変な感じ”をどう受け止め, 応じていくか】 しびれ・痛みの基礎知識 しびれ・痛みの機能解剖学 これだけはおさえておきたい機能解剖	Medicina	45巻2号	199-201	2008
高松直子 松本真一 和泉唯信 梶龍兒	頸部ジストニアの病態と治療	脊椎脊髄ジャーナル	VOL. 21 NO. 12	1199-1206	2008
小久保康昌	パーキンソン認知症複合 (グアム島, 紀伊半島)	日本臨床			2009
小久保康昌	TDP-43	Modern Physician	28	1794-1797	2008
小久保康昌	線条体黒質変性症の治療とその具体的臨床事例	難病と在宅ケア	14	33-36	2008
近藤智善, 石口 宏	特集: 神経変性疾患の病態抑止治療 (分子標的治療) への展望, Parkinson病.	神経治療学	25	25-30	2008
近藤智善, 石口 宏	Parkinson病の治療の進歩.	神経治療学	25	397-399	2008
近藤智善, 石口 宏	Continuous dopaminergic stimulation.	成人病と生活習慣病	8	975-978	2008
近藤智善	パーキンソン病	日経ドラッグインフォメーション	127	Premium Edition 8-11	2008
近藤智善	Overview-パーキンソン病治療の変遷と将来展望-	Progress in Medicine	28	9-12	2008
斎藤加代子, 伊藤万由里	脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断	神経内科	69	528-532	2008
黒野裕子, 園生雅弘	頸椎症による根症、脊髄症の電気生理学的検索	医学のあゆみ	226	1101-1106	2008
譚 春鳳, 高橋 均	孤発性 ALS 特殊型 - ALS は広汎なスペクトラムを持つ、原発性側索硬化症.	Clin Neurosci	26	283-285	2008
譚 春鳳, 横関明男, 小野寺 理, 西澤正豊, 高橋 均	家族性 ALS と TDP-43.	神経内科	68	558-564	2008
竹内啓喜, 高橋良輔	パーキンソン病の成因	日本老年医学会雑誌	44	415-421	2008
松井秀彰, 高橋良輔	パーキンソン病	蛋白質 核酸 酵素	53	981-981	2008
山門穂高, 高橋良輔	α シヌクレイン	蛋白質 核酸 酵素	53	1102-1102	2008
小林芳人, 高橋良輔	Pakin遺伝子	蛋白質 核酸 酵素	53	1076-1076	2008
江川齊宏, 高橋良輔	Pael受容体	蛋白質 核酸 酵素	53	1075-1075	2008
高橋良輔	神経変性疾患研究の進歩	日本内科学会雑誌	97	2243-2249	2008

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
高橋良輔	神経変性疾患研究の課題	臨床神経学	48	903-905	2008
高橋良輔	神経変性疾患とゲノム	ゲノム医学	8	88-89	2008
吉田誠克、中川正法	Alexander病の遺伝子診断	神経内科	69	215-219	2008
中川正法	神経疾患“難病”診療の最前線～ALSの研究と診療の進歩～	京都府立医科大学雑誌	117	621-632	2008
中川正法、吉田誠克、滝 智彦	神経疾患の遺伝カウンセリング	神経内科	69	533-541	2008
中島健二、楠見公義、和田健二、植村佑介、山脇美香、古和久典	日本におけるパーキンソン病の現状	成人病と生活習慣病	38	882-886	2008
安井建一、中島健二	身体症状のマネージメント パーキンソン病（類縁疾患含む）	モダンフィジシャン	28	617-620	2008
竹島多賀夫(中島健二)	パーキンソン病の疫学研究	医学のあゆみ	225	361-364	2008
野元正弘	中毒性疾患	今日の治療指針	50	115-116	2008
野元正弘	治験担当医の研修	臨床薬理	39(2)	45-50	2008
野元正弘	パーキンソン病	総合臨床	57	600-603	2008
大橋京一、内田英二、熊谷雄治、野元正弘、稲野彰洋、森本卓哉、笹栗俊之、栗原千絵子	J-CLIPNET欧州視察事業に関する報告	臨床評価	35(3)	451-485	2008
大橋京一、内田英二、梅村和夫、熊谷雄治、小林真一、野元正弘、渡邊裕司、栗原千絵子、齋尾武郎、高石勝、伊藤勝彦	J-CLIPNET第1相臨床試験関連翻訳資料	臨床評価	35(3)	499-592	2008
矢部勇人、野元正弘	ドパミン作動薬の効果と安全性に関する最近の知見	PROGRESS IN MEDICINE	28(10)	49-52	2008
野元正弘	COMT阻害薬とドパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)	Current Therapy	26(12)	72-80	2008
服部信孝、松山学、江口博人、関根威、富山弘幸	遺伝性パーキンソン病の病態と診断	MDSJ Letters	1	38510	2008
服部信孝	パーキンソン病治療の変遷と今後の展望 出口の見えないパーキンソン病治療 最近の動向と問題点	Progress in Medicine	28	2319-2324	2008
波田野琢、服部信孝	【日常よく遭遇するパーキンソン病 パーキンソン病はここまでわかった】 家族性パーキンソン病	成人病と生活習慣病	38	893-899	2008
服部信孝	遺伝性パーキンソン病の遺伝子産物の機能解析から黒質神経変性のメカニズムを探る	脳21	11	372-376	2008
関根威、服部信孝	【神経変性疾患とゲノム】 家族性パーキンソン病	ゲノム医学	8	99-103	2008
清徳保雄、服部信孝	Meet the Patient	Frontiers in Parkinson Disease	1	40-43	2008
藤本健一	パーキンソン病の非運動症候；精神症状	Journal of Clinical Rehabilitation	17	234-240	2008

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
藤本健一	神経内科疾患と高次脳機能の障害；パーキンソン病	老年精神医学雑誌	19	841-847	2008
藤本健一	COMT阻害薬	成人病と生活習慣病	38	963-966	2008
藤本健一	病的賭博とパーキンソン病	Brain and Nerve	60	1039-1046	2008
藤本健一	振戦（外科的治療）	Brain Medical	20	221-226	2008
藤本健一	姿勢異常	日本臨床（増刊）パーキンソン病，基礎と臨床研究のアップデート		印刷中	2009
吉田眞理	ALS/FTLDのTDP-43による再評価	神経内科	68	548-557	2008
葛原茂樹	パーキンソン病治療の現状と展望	臨床神経学	48	835-843	2008
葛原茂樹	パーキンソン病の病態生理	老年精神医学雑誌	19	1171-1177	2008
葛原茂樹	ALS患者の脳と脊髄へのTDP-43蛋白の異常蓄積とTDP-43遺伝子変異の発見	難病と在宅ケア	14	31-33	2008
葛原茂樹	ALS研究の最近の進歩：ALSとTDP-43	臨床神経学	48	625-633	2008
葛原茂樹	認知症 原因にはどのような疾患があるか	治療学（ライフサイエンス出版）	42	625-628	2008
葛原茂樹	TDP-43と神経変性疾患 紀伊半島ALS/PDCとTDP-43	神経内科	68	565-570	2008
葛原茂樹	紀伊・西ニューギニアのALS	Clinical Neurosci 中外医学社	26	292-297	2008
葛原茂樹	（特集：アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム—） アルツハイマー病の概念と分類	日本臨床	66	18-22	2008
葛原茂樹	パーキンソン病治療の最新知識—運動症状と非運動症状への対応—	カレントセラピー	26	1003	2008
望月秀樹、早川英樹	パーキンソン病の動物モデル	CRJ letters		1-8	2008
繁田雅弘、浦上克哉、松本光央、木之下徹、坂田増弘、望月秀樹	アルツハイマー型認知症の実地診療にかかわる課題を考える	老年精神医学雑誌	19	7-20	2008
望月秀樹	神経新生とパーキンソン病	クリニカルニューロサイエンス	26	869-872	2008

Ⅱ. 総括研究報告と研究成果に関する一覧表

2. 平成 21 年度 (2009 年度)

総括研究報告

研究代表者 中野 今治

自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

研究分担者：28 名 研究協力者：5 名 班友：1 名

I. はじめに

当研究班(当班)の活動は、厚生労働省が実施している難治性疾患克服研究事業の一環である。当班の研究対象は、従来から含まれている運動ニューロン疾患関連の 3 疾患(筋萎縮性側索硬化症 ALS、球脊髄性筋萎縮症 SBMA、脊髄性筋萎縮症 SMA)、パーキンソン病関連の 3 疾患(パーキンソン病 PD、進行性核上性麻痺 PSP、大脳皮質基底核変性症 CBD)、ハンチントン病 HD および脊髄空洞症 SM の 8 疾患に、2009 年度から新に加えられた原発性側索硬化症と有棘赤血球舞踏病を合わせた総勢 10 疾患である。

難治性疾患克服研究事業対象疾患のうち、医療費が補助される特定疾患治療研究事業対象疾患(公費対象疾患)として2009年度に新に11疾患が承認された。その中には当班関連のSBMAとSMAの2疾患が含まれており、画期的な出来事と言える。

下位運動ニューロン疾患は、これまで成人に発症する脊髄性進行性筋萎縮症SPMAと小児に発症する脊髄性筋萎縮症SMAに大別されてきたが、難治性疾患克服研究事業の対象はSPMAのみであった。SMAの大多数例の原因として*SMN2*遺伝子変異が1995年に同定された結果、本遺伝子変異を有する成人発症例の存在が明らかにされ、SPMAとSMAの境界が曖昧になった。また、SPMAには通念として小児期発症のSMAは包含されず、医療行政上も整合性を欠く嫌いが有った。一方、海外に於いてはSPMAなる病名は使用されておらず、疾患命名の点でも国際性を欠いていた。そこで、今般、新たな公費対象疾患として下位運動ニューロン疾患が候補に挙げられた時点で、この2点を一挙に解決すべく、従来のSPMA及びSMAの両疾患を含む新しい概念としてのSMAという名称を用いることを提唱し、厚生労働省健康局疾病対策課の担当官の協力、および特定疾患懇談会委員の理解を得て、この形で公費対象疾患として承認されることになった。ここに至るには斎藤加代子班員の尽力が有ったことを追記しておく。

II. 研究目標

1. 1)治療法の開発：当班の最終目標は関連疾患の根治療法の開発である。とは言え、遺伝子異常が同定された疾患を除いてはその原因は不明であり、原因遺伝子の同定された疾患に於いてさえも、その病態解明にはほど遠いのが現状である。このような状況を鑑みると、最も着実な手法は、迂遠には見えても地道な基礎研究を継続することである。当班が 1973 年以来、幾多の変遷を経ながらも脈々として続けているのは、この考えが根底に有るからと思われる。病態解明、そしてそれを踏まえての根治療法開発、これこそが当班の基礎研究、ひいては当班に期待される目標である。

一方、病む人を眼前にするとき対症療法の改善開発も等閑に付すことはできない。PD では薬物療法のみでなく、外科的治療や理学療法などが行われている。後に触れるが、姿勢保持の訓練で PD の姿勢異常がここまで治療できるのかという驚きの事例も今年度の班会議で報告された。ハンチントン病に於いても、症状軽減を目指した治験が本邦でも視野に入っており、評価基準日本語版の検証が続いている。実質的な薬物療法が無い ALS に対しても種々の対症療法の開発が試みられている。

2. 担当疾患の調査研究：当班研究の大きな柱の一つである。疫学調査によって得られる種々のデータ（発症年齢、発症様式、進行状況、重症度、経過、予後規定因子）は、疾患の原因・病態の解明に資するとともに、患者の実態把握には必須であり、医療行政上の施策を支え、ひいては患者の福祉向上に役立つ資料を提供する。その点に於いて当班班員を主要構成員とする Japanese Consortium of Amyotrophic Lateral Sclerosis (JaCALS)（事務局 名古屋大学医学部神経内科）により行われている、ALS の臨床情報と遺伝子試料の集積は、研究者に開かれたデータバンクであり、ユニークな前向き調査である。また、臨床調査個人票の経年的解析は当該疾患に於ける基本データとその推移を知る上で重要な研究であるが、その利用は現時点では横断的な解析にのみ限定されており、折角のデータが十分には生かされていない。今後、縦断的に活用できる方法を探索する。

3. 診断基準、機能評価方法の見直しと確立：当班の対象疾患では、長年の基礎研究により種々の病態仮説が提唱され、それに基づく治験が過去に実施され、現在も試みられている。治験薬の正確な効果判定の為には、可能な限り均一な対象症例を選択することが望ましく、また、特に進行の速い ALS では正確な早期診断が必要である。特に神経疾患では、効果判定に適切な機能評価法の確立が重要であり、我が国の生活習慣に適した評価法を確定することが望ましい。また、客観的な判定に使えるサロゲートマーカーの発見も重要である。当班ではこの方面にも力を入れていく。

III. 今年度の研究成果

1. 運動ニューロン疾患関連

1) 基礎

背景：ALS のユビキチン化封入体の構成蛋白として同定された、DNA/RNA 結合蛋白である TDP-43 の遺伝子変異を有する ALS 家系が相次いで報告され、TDP-43 の代謝異常が ALS 運動ニューロン死と深く関わっているものと推測されている。一方、同じく DNA/RNA 結合タンパクである FUS (fused in sarcoma) の遺伝子異常を呈する ALS 家系が複数報告され、DNA/RNA 結合タンパク異常が ALS 病態の背景に存在するものとして注目されている。

(1) FUS と BI：孤発性 ALS の中に、好塩基性封入体 (basophilic inclusion: BI) を有する 1 群 (ALS with BI) が有り、この BI は FUS 抗体で染色される。本年度当班では ALS with BI の剖検例脊髄を FUS 抗体にて免疫組織化学的に検索した結果、全ての BI とそれを含むニューロンの核は陽性となることが報告され、TDP-43 封入体を有するニューロンの核は TDP-43 陰性であることから、ALS with BI の病態は ALS with TDP-43 とは異なることが示された。

(2) ALS に於ける ADAR2 活性の低下：ALS では、AMPA 受容体 GluR2 サブユニット Q/R 部位の編集率低下が選択的運動ニューロン死の要因であること、その背景には GluR2 Q/R 編集酵素 ADAR2 の活性低下が見られることが当班で報告されてきた。今年度は、ADAR2 の活性と TDP-43 の代謝異常の関わりについて、ALS 剖検脊髄で両タンパクに対する抗体による免疫組織学的所見が報告された。それによると ADAR2 活性を欠く前角細胞は全てこの封入体を有することが示され、両者間には分子相関がある可能性が示された。

(3) ubiquitin-proteasome system (UPS) 欠損による運動ニューロン疾患モデルマウス：26S proteasome 構成単位の一つである Rpt3 に loxP 配列を導入したマウスと下位運動ニューロン特異的に Cre を発現する VAcT-Cre マウスの交雑により、下位運動ニューロンに Rpt3 を欠くマウスを作成した。このマウスでは、運動機能の障害が認められ、ChAT 陽性下位運動ニューロンで Rpt3 発現低下と ubiquitin 発現の上昇が見られた。今後、より詳細な解析が予定されている。

2) 臨床

(1) 遺伝子変異：常染色体性優性遺伝を示す本邦の FALS 54 家系を検索した結果、FUS 遺伝子変異を伴う 5 家系が本邦で初めて見だされたことが報告された。R521C 変異を有する大家系では、23 人が 100%の浸透率で発症しており、典型例の剖検では運動ニューロン変性と脳幹被蓋部の萎縮が見られ、脳幹部神経細胞内に FUS 陽性の BI が認められた。また、angiogenin 遺伝子変異を有する ALS2 例が報告され、1 例は成熟した angiogenin では切断されているシグナルペプチド部位の変異であり、この部位の変異も病態に関わることが示された。Ca⁺代謝に影響する TRMP7 遺伝子の T1482I 多型が Guam 島の ALS で報告されたが、紀伊半島の症例ではこの多型は見出せなかった。SMA258 例に於いて SMN 遺伝子を含めた臨床情報を解析した結果、I 型 87 例、II 型 65 例、III 型 84 例、IV 型 22 例認められ、各型での SMN 変異陽性率は順に 93%、97%、63%、9.1%であり、III 型と IV 型は遺伝子的に不均一であることが判明した。

(2) 電気生理：ALS では短母指外転筋(正中神経支配)が小指外転筋(尺骨神経支配)よりも萎縮が強い(split hand)。健常人と ALS 患者に於いて、電気生理学的に Na⁺ コンダクタンスと K⁺コンダクタンスのパラメーターを評価した結果、健常人、ALS 患者共に、尺骨神経よりも正中神経の軸索の興奮性が高いことが示された。軸索興奮を抑制するような治療法が奏効する可能性を示すものである。ALS に於ける軸索興奮性の高まりは、当班の他の生理学的方法でも示された。また、多数の ALS 症例に於いて神経反復刺激試験(RNS)を行ったところ、漸減応答陽性率は全身型 MG よりも高かった。RNS 異常は ALS の診断を支持する、あるいは ALS での下位運動ニューロン障害を示す所見と考えられ、診断に役立つ可能性が有る。

(3) 臨床病型と診断基準：現在の ALS 診断基準では、上位運動ニューロン(UMN)症候と下位運動ニューロン(LMN)症候の両者の存在が要求されるが、臨床現場では、明らかに ALS でありながら UMN 症候(-)のために認定基準を満たさない症例にまま遭遇する。病理学的に ALS と診断された 95 例に於いて生前の UMN 症候の有無を後方視的に調べた結果、1 割程度は UMN 症候(-)例が見られたが、これらは UMN 症候(+)例と臨床病理学的に本質的な差違は呈さなかった。これらの例を含めるような診断基準を作成する必要があることが示された。

3) 治療に向けての基礎研究

(1) Derlin-1 による変異 SOD1 発現細胞での小胞体ストレス軽減：変異 SOD1 遺伝子を発現させた NB2a 細胞に、小胞体の機能維持に関わる Derlin-1 を共発現させると、小胞体内 SOD1 含量が減ることが示された。このことは、Derlin-1 が SOD1 を小胞体から細胞質へ逆輸送(retrotranslocation)し、小胞体ストレスを軽減することを示唆しており、Derlin-1 遺伝子導入による治療の可能性が示された。

(2) 変異 SOD1 マウスの免疫治療：SOD1 の 2 塩基欠失マウスが有する特異配列(GQRWK)を含むペプチドを Freund アジュバント共に、このマウス腹腔内投与して免役したところ、運動機能改善や死亡年齢の遅延が認められ、免疫療法は 2 塩基欠失マウスにも有効であることが示された。

(3) RNA 干渉による治療法：変異 SOD1 モデル動物では血液脳関門(BBB)の傷害が報告されており、RNAi による内皮細胞の変異 SOD1 遺伝子抑制は強力な治療方法となりうることから、その第一段階として内皮細胞への siRNA 導入研究が当班で報告された。センス鎖の 3' 側にコレステロールを結合した 21-23mer の siRNA を HDL と混合して静脈投与すると、脳血管内皮細胞にのみ発現する OAT3 の mRNA の発現が 50%抑制されたことから、内皮細胞に siRNA が導入されたことが示唆された。

2. パーキンソン病(PD)関連

1) 基礎

(1) α -synuclein: 昨年度は、 α -synuclein 分解作用を有する neurosin は、小胞体に貯留した後に細胞外に分泌されることが報告されたが、今年度はその活性を調べた結果、neurosin の α -synuclein 分解作用は細胞外分泌された場合に認められることが判明した。

(2) ミトコンドリア: パーキンソンは抗アポトーシス作用などミトコンドリアと関連した機能を有している。培養細胞系でのミトコンドリア内パーキンは、パーキンソンに関連タンパク Klokin 1/ChPF を過剰発現すると著増し、RNAi で抑制すると減少した。Klokin 1/ChPF のミトコンドリア内発現により cell viability が増加したことから、独自の抗アポトーシス作用を有することが推測された。神経細胞死の機序として autophagy 障害が提唱されている。ミトコンドリアに対するパーキンソンと PINK 1 の作用を培養細胞で調べた結果、PINK 1 はパーキンソン存在下でミトコンドリアに集積して mitophagy を惹起し、その数の調整を行っていることが報告された。

2) 臨床

(1) 遺伝: PD の感受性多型を同定するため、PD 2,011 検体、対照 18,381 検体でゲノムワイド関連解析を行った結果、2つの新規感受性遺伝子座 PARK16 と BST1 が同定され、常染色体性優性遺伝性 Parkinson 病の原因遺伝子である SNCA と LRRK2 の領域に Parkinson 病との強い関連が検出された。さらに、再現研究により PARK16、SNCA と LRRK2 は人種間で共通するリスク遺伝子座であり、BST1 と MAPT は人種差を示す遺伝子座であることが示された。また、若年性劣性遺伝性 Parkinson 病の新規遺伝子を探索した結果、2家系において候補領域を一箇所、他の6家系で別の候補領域が一箇所見だされた。これらの領域の遺伝子の探索が行われている。

(2) 診断: 胃の電気活動を記録する胃電図を PD、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺で調べた結果、3回/分周期の基礎波は多系統萎縮症、進行性核上性麻痺及び健常人では整であったのに対して、PD では明らかに不整であった。胃電図は PD の早期診断に有用である可能性が高く、今後の多数例での検索が予定されている。

(3) 臨床像: 病理診断が確定しているパーキンソンニズム例のビデオ画像で種々の病像を解析したところ、「まっすぐな姿勢」、「顔を触る」、「腕をつかむ」、「足組」は進行性核上性麻痺で、「眉間のしわ」はレビー小体病で、「口閉じ」、「ホルネル症候群」は MSA で陽性的中率が高いことが分かった。パーキンソンニズムでは顔貌、姿勢、肢位なども診断上有用であることが示された。

(4) 姿勢異常: PD で見られる姿勢異常は主として傍脊柱筋の筋力低下と考えられている。そこで姿勢異常を呈する PD 患者に傍脊柱筋の筋力トレーニングを課したところ、継続して実施できた患者では驚くほどの効果が認められた。この成果を周知させ、病早期からの本トレーニングの実施を指導していく予定である。姿勢異常を示す PD 患者1例の脊柱傍筋の生検では、筋線維の廃用性萎縮と結合織増生が観察され、筋力トレーニングの必要性が裏付けられた。

(5) 非運動症状:

PD で見られる種々の臨床的パラメーターを、394例の PD 症例において、予期せぬ眠気の強い群、眠気の軽い群、正常対照群で比較検討した結果、予期せぬ眠気は非運動機能の強さ、および大脳萎縮と関連することが示された。予期せぬ眠りは、薬剤よりも病気の進行に伴って出現する症状の一つである可能性が考えられる。

PD での心臓弁の逆流とカベルゴリン服用量との関連を調べた結果、3mg/日では便逆流に対する安全性は低く、2mg/日以下では安全性が高いことが示された。カベルゴリンを含む麦角アルカロイド血中濃度を PD で調べたところ、8-10倍の個体差が認められたことから、麦角アルカロイドを長期投与するときには血中濃度の確認が望ましいことが示された。

3) 病理: レビー小体病 4 例 (PD3 例、レビー小体型 PAF1 例) で第 12 胸髄前根の morphometry を行い、交感神経節前線維と考えられる小径有髄線維の数が対照の半分に減少していることが見だされた。レビー小体病に於いても多系統萎縮症同様に交感神経節前線維の脱落があるものと考えられる。病初期に左右差の有るパーキンソニズムを呈し、脳画像でも症状に合致する側に萎縮の強いことから大脳皮質基底核変性症と臨床診断された Alzheimer 病の 2 例が報告された。パーキンソニズムを呈する疾患の最終診断には病理検索が必要であることが改めて示された。

4) 治療研究

1) 遺伝子治療臨床研究: 芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 遺伝子搭載アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター (AAV-*hAADC-2*) を両側被殻に定位脳手術的に投与する遺伝子治療を 6 例の進行期 PD 患者に実施したところ、OFF 状態の運動改善を認めた。そこで、この機序を解明すべく 3 例で治療実施前後に L-DOPA 投与試験を実施したところ、運動症状の改善時間は術前後で差がなく、遺伝子治療による OFF 状態の改善は long duration response の改善効果によるものと推測された。

2) エリスロポエチン (EPO): 抗 PD 薬で治療中の PD 患者 5 例が著明な貧血を生じたところ、4 例でジスキネジアの出現/悪化と EPO の上昇が認められ、貧血の治療でこれが改善したことが報告された。EPO にはドパミン遊離促進作用があることが推測され、治療薬としての可能性が考えられる。

5) CBD マニュアルの作成

昨年度作成した PSP 患者向けの手引き書「進行性核上性麻痺 (PSP) 診療とケアマニュアル」の姉妹編として、今年度は饗場郁子班員をまとめ役として「大脳皮質基底核変性症 (CBD) 診療とマニュアル」を作成した。本冊子は班員を介して患者・家族に配布の予定である。

3. ハンチントン病 (HD) と関連疾患

海外では HD の運動症状の治療薬としてテトラベナジンが使用されるようになった。本法でも本剤の治験のための準備として、Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) 日本語版の信頼性検定が、長谷川一子班員を中心とする UHDRS 研究グループによって複数の施設において実施され、診察症例は必要数の 30 例にほぼ達している。有棘赤血球舞踏病 (ChAc) では、chorein 遺伝子の変異によって生じる疾患である。本症 34 例の検体から 3 種類の copy number variation を含む 34 種類の新規遺伝子変異が見だされたことが班会議で報告された。同時に、常染色体性優性遺伝性 ChAc が報告されていたがこれは copy number variation が同定されなかったことによる可能性が高いことが示された。

4. 脊髄空洞症: 本症の診断基準を佐々木秀直班員が中心になって 13 年ぶりに改訂した。この際、脳脊髄画像における近年の進歩を踏まえ、脳神経外科医の意見を多く取り入れた。また、今般、本症の全国的疫学調査をやはり佐々木秀直班員を中心に、厚労省「特定疾患の疫学に関する研究」班の協力を得て 13 年振りに行う予定である。本年度は一次調査を実施し、本邦の推計患者数は約 2,500 人との結果を得た。

平成 21 年度班会議発表演題

< 個別研究課題 >

内容は本報告書の「研究発表」の項目に掲載

1. 葛原 茂樹：紀伊半島 ALS-パーキンソン-認知症複合の臨床病型の疫学
2. 小久保康昌：紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における高次脳機能障害の検討
3. 小久保康昌：紀伊半島の ALS/パーキンソン認知症複合における TRPM7 遺伝子変異に関する検討
4. 中野 今治：それぞれ異なる angiogenin 遺伝子 (ANG) 変異を認めた孤発性 ALS 2 症例
5. 青木 正志：若年発症・急速進行・好塩基性封入体を特徴とし FUS 遺伝子に変異を伴う日本人家族性筋萎縮性側索硬化症の 5 家系
6. 岡本 幸市：運動ニューロン疾患の抗 FUS 抗体を用いた検討
7. 郭 伸：孤発性 ALS 運動ニューロンにおける TDP-43 病理と RNA 編集酵素 ADAR2 の活性低下との分子連関
8. 祖父江 元：上位運動ニューロン症候を呈さない ALS の臨床病理学的検討
9. 園生 雅弘：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と重症筋無力症 (MG) における神経反復刺激試験 (RNS) の比較
10. 梶 龍 児：筋萎縮側索硬化症 (ALS) における軸索機能評価
11. 桑 原 聡：軸索興奮性からみた筋萎縮性側索硬化症の病態：「Split hand」の発現機
12. 佐々木秀直：大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像と ¹¹C-フルマゼニル (FMZ) PET 所見～特に ALS について～(第 3 報)
13. 中島 健二：SOD1 変異 ALS マウスにおける変異部位特異的免疫治療
14. 水澤 英洋：神経変性疾患の RNA 干渉による治療法の開発
-脳血管内皮細胞を標的として-
15. 阿部 康二：脊髄前角におけるニューロン再生環境の検討
16. 高橋 良輔：マウス 26S プロテアソーム欠損による神経変性疾患モデルの確立と解析
17. 内 野 誠：Derlin-1 は変異 SOD1 の小胞体内蓄積と小胞体ストレスを軽減する

18. 内野 誠：Kartagener 症候群を合併した筋萎縮性側索硬化症の一例
19. 斎藤加代子：脊髄性筋萎縮症の臨床の分析と遺伝子解析
20. 佐々木秀直：脊髄空洞症の第一次全国調査
21. 佐野 輝：有棘赤血球舞蹈病における *VPS13A* 遺伝子変異解析
22. 長谷川一子：日本版UHDRSの信頼性検討の進捗状況
23. 村田 美穂：進行性核上性麻痺の摂食嚥下機能の臨床分類と嚥下動態の検討
24. 饗場 郁子：パーキンソニズムを呈する神経変性疾患剖検例における臨床像の解析
25. 高橋 均：進行性核上性麻痺における小脳症状と病理所見
26. 高橋 均：アルツハイマー病 (AD)：大脳皮質基底核変性症 (CBD)と臨床診断された2剖検例
27. 近藤 智善：エリスロポエチンのドパミンニューロンに及ぼす影響について(1)
28. 祖父江 元：日中眠気を伴うパーキンソン病患者の臨床神経放射線学的特徴
29. 長谷川一子：PARK3 原因遺伝子候補であるセピアブテリン還元酵素ノックアウトマウス
30. 村山 繁雄：パーキンソン病における胸髄前根 B-fiber の検討
31. 吉田 眞理：TDP-43 proteinopathy に関連するパーキンソン症候群
32. 望月 秀樹：PARK8 における線条体の検討
33. 中川 正法：ヒト髄液中の α -synuclein oligomer の検討
34. 中川 正法： α -Synuclein 分解酵素である neurosin の細胞内および細胞外における酵素活性の検討
35. 村松 慎一：AADC 遺伝子導入による L-dopa 反応性の変化
36. 梶 龍 児：パーキンおよび関連蛋白によるアポトーシス制御
37. 服部 信孝：家族性パーキンソン病の原因遺伝子 PINK1 の mitophagy 調節機構について
38. 服部 信孝：常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の新規原因遺伝子探索
39. 戸田 達史：ゲノムワイド関連解析は、4 つのパーキンソン病感受性遺伝子座を同定した
40. 中島 健二：地域におけるパーキンソン病および軽度パーキンソン徴候の疫学的検討
41. 山本 光利：ドパミンアゴニストと心臓弁膜症

42. 瀧山 嘉久：パーキンソン病患者における四肢冷感の原因について
43. 桑 原 聡：パーキンソン病および関連疾患における胃電図
44. 野元 正弘：パーキンソン病治療における麦角アルカロイド血中濃度の検討
45. 野元 正弘：パーキンソン病診断における点眼試験の有用性
46. 近藤 智善：パーキンソン病患者の傍脊柱筋の病理学的検討
47. 藤本 健一：パーキンソン病の姿勢異常に対する傍脊柱筋トレーニングの効果

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Inoue H, Kondo T, Lin L, Mi S, Isacson O, Takahashi R	Protein Misfolding and Axonal Protection in Neurodegenerative Diseases	In Protein folding and misfolding: neurodegenerative diseases	Ovadi J	Springer	Hungary	2009	97-109

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, <u>Nakano I</u> , Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G, Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan	Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurol Sci.	Jan15:276	163-9	2009	有
Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A, Kawata H, Koyama A, Arima K, Takahashi T, Ikeda M, Shiota H, Tamura M, Shimoe Y, Hirayama M, Arisato T, Yanagawa S, Tanaka A, <u>Nakano I</u> , Ikeda S, Yoshida Y, Yamamoto T, Ikeuchi T, Kuwano R, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O	Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease.	N Engl J Med	360	360:1729-39	2009	無
Okuno T, Nakayama T, Konishi N, Michibata H, Wakimoto K, Suzuki Y, Nito S, Inaba T, <u>Nakano I</u> , Muramatsu S, Takano M, Kondo Y, Inoue N	Self-Contained Induction of Neurons from Human Embryonic Stem Cells.	PloS ONE	4(7)	e6318	2009	無
Muramatsu S, Okuno T, Suzuki Y, Nakayama T, Kakiuchi T, Takino N, Iida A, Ono F, Terao K, Inoue N, <u>Nakano I</u> , Kondo Y, Tsukada H	Multitracer Assessment of Dopamine Function After Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Neural Stem Cells in a Primate Model of Parkinson's Disease.	SYNAPSE	63	541-548	2009	無
Hirakawa H, Sawada H, Yamahama Y, Takikawa S, Shintaku H, Hara A, Mase K, <u>Kondo T</u> , Iino T	Expression analysis of the aldo-keto reductase involved in the novel biosynthetic pathway of tetrahydrobiopterin in human and mouse tissues.	J Biochem	146 (1)	51-60	2009	無
Miwa H, Kubo T, Suzuki A, <u>Kondo T</u>	Effects of zonisamide on c-Fos expression under conditions of tacrine-induced tremulous jaw movements in rats: A potential mechanism underlying its anti-parkinsonian tremor effect.	Parkinsonism Relat Disord	15	30-35	2009	無
Kajimoto Y, Miwa H, Okawa-Izawa M, Hironishi M, <u>Kondo T</u>	Transcranial sonography of the substantia nigra and MIBG myocardial scintigraphy: Complementary role in the diagnosis of Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord	15 (4)	270-272	2009	無
Kihira T, Suzuki A, <u>Kondo T</u> , Wakayama I, Yoshida S, Hasegawa K, Garruto RM	Immunohistochemical expression of IGF-I and GSK in the spinal cord of Kii and Guamanian ALS patients.	Neuropathology	29 (5)	548-558	2009	無
Okamoto K, Kihira T, <u>Kondo T</u> , Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M	Lifestyle factors and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study in Japan.	Ann Epidemiol	19 (6)	359-364	2009	無
Hama K, Miwa H, <u>Kondo T</u>	Life-threatening hypothermia in Parkinson's disease.	Mov Disord	24 (6)	945-946	2009	無
Miyaka Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N and Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group	Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan.	J Neurol Sci	288 (2010)	117-122	2009	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの 謝辞の有無
Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Yamada S, Sone J, Waza M, Adachi H, Tanaka F, Nagata K, Arimura N, Watanabe T, Kaibuchi K, <u>Sobue G</u>	TDP-43 depletion induces neuronal cell damage through dysregulation of Rho family GTPases.	J Biol Chem	284	22059-66	2009	有
Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, <u>Sobue G</u>	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	10	288-94	2009	有
Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, <u>Sobue G</u> , Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan	Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol Sci	276	163-169	2009	有
Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M, Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Niwa T, Tanaka F, <u>Sobue G</u>	B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist.	Neurology	72	621-626	2009	有
Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Tanaka F, Yamamoto M, <u>Sobue G</u>	Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP.	Neurology	73	1348-1352	2009	有
Tokui K, Adachi H, Waza M, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Tanaka K, Hamazaki J, Murata S, Tanaka F, <u>Sobue G</u>	17-DMAG ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration through well-preserved proteasome function in an SBMA model mouse.	Hum Mol Genet	18	898-910	2009	有
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, <u>Sobue G</u>	Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy.	Ann Neurol	65	140-150	2009	有
Katsuno M, Adachi H, <u>Sobue G</u>	Getting a handle on Huntington's disease: the case for cholesterol.	Nat Med	15	253-254	2009	有
Palazzolo I, Stack C, Kong L, Musaro A, Adachi H, Katsuno M, <u>Sobue G</u> , Taylor JP, Sumner CJ, Fischbeck KH, Pennuto M	Overexpression of IGF-1 in muscle attenuates disease in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy.	Neuron	63	316-328	2009	有
Sone J, Niwa J, Kawai K, Ishigaki S, Yamada S, Adachi H, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, <u>Sobue G</u>	Dorfin ameliorates phenotypes in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurosci Res	2010	123-135	2010	有
Popiel HA, Nagai Y, Fujikake N, <u>Toda T</u>	Delivery of the aggregate inhibitor peptide QBP1 into the mouse brain using PTDs and its therapeutic effect on polyglutamine disease mice.	Neurosci Lett	449	87-92	2009	無
Okamoto Y, Nagai Y, Fujikake N, Popiel HA, Yoshioka T, <u>Toda T</u> , Inui T.	Surface plasmon resonance characterization of specific binding of polyglutamine aggregate inhibitors to the expanded polyglutamine stretch.	Biochem Biophys Res Commun	378	634-639	2009	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Tomita K, Popiel HA, Nagai Y, <u>Toda T</u> , Yoshimitsu Y, Ohno H, Oishi S, Fujii N.	Structure-activity relationship study on polyglutamine binding peptide QBP1.	Bioorg Med Chem	17	1259-1263	2009	無
Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, <u>Toda T</u> , Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N.	A locus for ophthalmic-acromelic syndrome mapped to 10p11.23.	Am J Med Genet	149A	336-342	2009	無
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 KP, <u>Toda T</u> .	Residual laminin-binding activity and enhanced dystroglycan glycosylation in novel model mice to dystroglycanopathy.	Hum Mol Genet	18	621-631	2009	無
Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Ashida R, Takahashi Y, Goto J, Fukuda Y, Date H, Iwata A, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, <u>Toda T</u> , Tsuji S.	Mutations for Gaucher disease confer a high susceptibility to Parkinson disease.	Arch Neurol	66	571-576	2009	有
Shikishima C, Hiraishi K, Yamagata S, Sugimoto Y, Takemura R, Ozaki K, Okada M, <u>Toda T</u> , Ando J	Is g an entity? A Japanese twin study using syllogisms and intelligence tests.	Intelligence	37	256-267	2009	無
Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano H, Miyake N, <u>Toda T</u> , Matsumoto N.	Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss.	Am J Med Genet	149A	1224-1230	2009	無
Xiong H, Wang S, Kobayashi K, Jiang Y, Wang J, Chang X, Yuan Y, Liu J, <u>Toda T</u> , Fukuyama Y, Wu X.	Fukutin gene retrotranspositional insertion in a non-Japanese Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD) patient.	Am J Med Genet	149A	2403-2408	2009	無
Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Dürr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, Gasser T, Gershoni-Baruch R, Giladi N, Griffith A, Gurevich T, Januario C, Kropp P, Lang AE, Lee-Chen GJ, Lesage S, Marder K, Mata IF, Mirelman A, Mitsui J, Mizuta I, Nicoletti G, Oliveira C, Ottman R, Orr-Urtreger A, Pereira LV, Quattrone A, Rogaeva E, Rolfs A, Rosenbaum H, Rozenberg R, Samii A, Samadpour T, Schulte C, Sharma M, Singleton A, Spitz M, Tan EK, Tayebi N, <u>Toda T</u> , Troiano AR, Tsuji S, Wittstock M, Wolfsberg TG, Wu YR, Zabetian CP, Zhao Y, Ziegler SG.	Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease.	N Engl J Med	361	1651-1661	2009	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, <u>Toda T</u> .	Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease.	Nature Genet	41	1303-1307	2009	有
<u>Hasegawa K</u> , Stossel AJ, Yokoyama T, Kowa H, Wszolek ZK, Yaghisita S	Familial parkinsonism: study of original sagami-hara Park8 (I2020T) kindred with variable clinicopathologic outcomes.	Parkinsonism Relat Disord	15	300-306	2009	有
Yokoyama T, <u>Hasegawa K</u> , Obama R, Ishihara T, Yagishita S	MELAS with diffuse degeneration of the cerebral white matter: report of an autopsy case.	Neuropathology	in press	in press	2009	無
Tokuyama W, Yagishita S, Ryo M, Kusunoki J, <u>Hasegawa K</u> , Yoshida T, Mikami T, Okayasu I	Familial motor neuron disease with prominent onion-bulb-like structures and axonal swelling restricted to the spinal ventral root: autopsy findings in two siblings.	Neuropathology	in press	in press	2009	無
Mizuta I, Tsunoda T, Satake W, Nakabayashi Y, Watanabe M, Takeda A, <u>Hasegawa K</u> , Nakashima K, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T	Calbindin 1, fibroblast growth factor 20, and alfa-synuclein in sporadic Parkinson's disease.	Hum Genet	124	89-94	2008	無
Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, <u>Hasegawa K</u> , Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, <u>Toda T</u> .	Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease.	Nature Genet	in press	in press	2009	無
Nishida Y, Ito S, Ohitsuki S, Yamamoto N, Takahashi T, Iwata N, Jishage K, Yamada H, Sasaguri H, Yokota S, Piao W, Tomimitsu H, Saïdo T, Yanagisawa K, Terasaki T, <u>Mizusawa H</u> , and Yokota T	Depletion of Vitamin E Increases Amyloid β Accumulation by Decreasing Its Clearances from Brain and Blood in a Mouse Model of Alzheimer Disease	J Biol Chem	284	33400-8	2009	無
Sasaguri H, Mitani T, Anzai M, Kubodera T, Saito Y, Yamada H, <u>Mizusawa H</u> , Yokota T	Silencing efficiency differs among tissues and endogenous microRNA pathway is preserved in short hairpin RNA transgenic mice	FEBS lett	583	213-8	2009	有
Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, <u>Aoki M</u> , Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto J, Tsuji S.	Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to the molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis	Arch Neurol	65	1326-32	2009	有
Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, <u>Aoki M</u> , Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G; Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan	Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol Sci	276	163-9	2009	有

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Sasaki S, <u>Aoki M</u> , Nagai M, Kobayashi M, Itoyama Y	Mitochondrial alterations in transgenic mice with an H46R mutant SOD1 gene	J Neuropathol Exp Neurol	68	365-73	2009	有
Morimoto N, Nagai M, Miyazaki K, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Kamiya T, Okazawa H, <u>Abe K</u>	Progressive decrease in the level of YAPdeltaCS, prosurvival isoforms of YAP, in the spinal cord of transgenic mouse carrying a mutant SOD1 gene.	J Neurosci Res	87(4)	928-36	2009	有
Miyazaki K, Nagai M, Ohta Y, Morimoto N, Kurata T, Murakami T, Takehisa Y, Ikeda Y, Kamiya T, <u>Abe K</u>	Changes of Nogo-A and receptor NgR in the lumbar spinal cord of ALS model mice.	Neurol Res	31(3)	316-21	2009	有
Miyazaki K, Nagai M, Morimoto N, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, <u>Abe K</u>	Spinal anterior horn has the capacity to self-regenerate in amyotrophic lateral sclerosis model mice.	J Neurosci Res	87(16)	3639-48	2009	有
Yamashita S, Kimura E, Yamamoto F, Migita A, Kanda E, Mita S, Teramoto H, <u>Uchino M</u>	Flexor-dominant myopathic phenotype in patients with His46Arg substitution in the Cu/Zn superoxide dismutase gene.	J Neurol Sci	281	6-10	2009	有
Kadokura A, Yamazaki T, Lemere CA, Takatama M, <u>Okamoto K</u>	Regional distribution of TDP-43 inclusions in Alzheimer disease (AD) brains: their relation to AD common pathology	Neuropathology	29	566-573	2009	有
Kadokura I, Yamazaki T, Kakuda S, Makioka K, Lemere CA, Fujita Y, Takatama M, <u>Okamoto K</u>	Phosphorylation-dependent TDP-43 antibody detects intraneuronal dot-like structures showing morphological characters of granulovacuolar degeneration.	Neuroscience Letters	463	87-92	2009	有
Makioka K, Yamazaki T, Kakuda S, <u>Okamoto K</u>	Variations in the effects on synthesis of amyloid beta protein in modulated autophagic conditions	Neurological Research	31	959-968	2009	有
Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, <u>Okamoto K</u> , Abe K, Shoji M	Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human alpha-synuclein A30P+A53T transgenic mice with alpha-synuclein pathology	Brain Research	1250	232-241	2009	無
Ishibashi S, Yamazaki T, <u>Okamoto K</u>	Association of autophagy with cholesterol-accumulated compartments in Niemann-Pick disease type C cells	Journal of Clinical Neuroscience	16	954-959	2009	有
Mizuno Y, Guyon JR, <u>Okamoto K</u> , Kunek LM	Expression of synemin in the mouse spinal cord	Muscle Nerve	39	634-641	2009	無
Sawada J, Yamashita T, Aizawa H, Aburakawa Y, Hasebe N, <u>Kwak S</u>	Effects of antidepressants on GluR2 Q/R site-RNA editing in a modified HeLa cell line.	Neurosci Res	64	251-258	2009	有
<u>Kwak S</u> , Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H	AMPA receptor-mediated neuronal death in sporadic ALS.	Neuropathology	(in press)	(in press)	(in press)	有
Hideyama T, Yamashita Y, Nishimoto Y, Suzuki T, <u>Kwak S</u>	RNA editing enzyme abnormality in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	J Pharmacol Sci	(in press)	(in press)	(in press)	有