

東京大学において倫理申請を行い承認された研究である。

C. 研究結果

各々平均被覆度 35X-73X となる全ゲノム配列データを得た。一名あたり 358 万-370 万個の一塩基置換と 54 万-59 万個の短い挿入・欠失が検出された。ALS、パーキンソン病、認知症の原因となる既知遺伝子の明らかな変異は認めなかった。

C9orf72 のリピート伸長は認めなかった。データベースに登録がない新規非同義置換と挿入・欠失は各々 308-347 個、46-78 個であり、全症例に共通する新規 variant は認めなかった。

大家系を用いたパラメトリック二点連鎖解析では、LOD スコア>3 となる 1 遺伝子座を見出したが、近傍に存在するマイクロサテライトのタイピングを施行したが、同遺伝子座への明らかな連鎖は見出されなかった。

D. 考察

パラメトリック二点連鎖解析では、LOD スコアが 3 を超えるマーカーを認めたが、近傍のマーカーのタイピングからは明らかな連鎖とは考えづらかった。本分析は、単一遺伝子疾患を仮定した解析であるが、phenocopy の存在などを考慮し、ノンパラメトリック連鎖解析、多点連鎖解析を行っていく必要があると考えられた。候補領域を見出すことができれば、原因遺伝子の同定に大変有用であると考えられた。また、今後も精度の高い genealogy を構築し、診断の確度を上げていくことは有用である。

また今回は病理診断が確定している症例に限ることで疾患の均質性を高め、複数家系に属する剖検例について全ゲノム配列解析を行った。これは、連鎖の情報を使用せずに原因となる遺伝子変異を見出そうという試みだが、全症例に共通する新規変異は見出せなかった。今後、構造変異やリピート伸長変異など次世代シーケンサーでは検出困難な変異を見逃している可能性があり、解析

を進める必要がある。また、genetic heterogeneity が存在する場合この方法では感度が落ちる可能性があり、同一家系に属する多数例についての解析を加えるなど、ある程度連鎖の情報をいながらの解析が必要になるのかもしれない、その意味で ALS/PDC が均質な疾患群ではない可能性を念頭に置きながらのリソース収集も必要になるかもしれない。

E. 結論

全ゲノム再解析、連鎖解析を総合的に進めることにより紀伊 ALS/PDC の発症に関与する遺伝的背景の解明を今後も進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in *FLVCR1*. *Neurogenetics* 2011;12:117-21.

Montenegro G, Rebelo AP, Connell J, Allison R, Babalini C, D'Aloia M, Montieri P, Schule R, Ishiura H, Price J, Strickland A, Gonzalez MA, Baumbach-Reardon L, Deconinck T, Huang J, Bernardi G, Vance JM, Rogers MT, Tsuji S, De Jonghe P, Pericak-Vanec MA, Schols L, Orlandi A, Reid E, Zuchner S. Mutations in the ER-shaping protein reticulon 2 cause the axon-degenerative disorder hereditary spastic paraplegia type 12. *J Clin Invest* in press

2. 学会発表

Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y,

Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S. Massively parallel sequence analysis reveals the causative gene of posterior column ataxia with retinitis pigmentosa. American Society of Human Genetics. 2011 Oct, Montreal, Canada.

石浦浩之、辻省次. 次世代シーケンサーによる神経疾患の解明 遺伝性神経疾患の研究 – posterior column ataxia with retinitis pigmentosa- 日本神経学会学術大会（シンポジウム） 2011年5月、名古屋。

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

牟婁病における神経病理学的再検討

森本 悟¹⁾、小久保 康昌²⁾、長谷川 成人³⁾、葛原 茂樹⁴⁾、村山 繁雄¹⁾

- 1) 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク
- 2) 三重大学医学部神経内科
- 3) 東京都医学総合研究所認知症プロジェクト
- 4) 鈴鹿医療科学大学

研究要旨

牟婁病疑い新規剖検例について、神経病理学的に同疾患との異同を検索した。また、牟婁病既往剖検例の、タウ免疫プロットと組織病理学的所見の対応を検討した。新規牟婁病疑い例は、タウオパチーは極めて軽度で、海馬の所見は、高齢者連続剖検例の範囲内と判断された。牟婁病既往剖検例の、タウオパチーの所見として、3+4 リピート (R) タウオパチーである神経原線維変化 (NFT) の多発に加え、4R タウオパチーである嗜銀顆粒と、特徴的グリア病理の存在が、本検討で明らかになった。タウの免疫プロットとの対応で、ほぼ 4R よりなる症例は、基底核変性症の基本病理に、牟婁病のタウオパチーを伴っていた。3+4R 群は、ghost tangle を含む NFT 病理変化が高度であった。一方 3<4R 群では、嗜銀顆粒・特徴的グリア病理が目立つ傾向を示した。本研究により、牟婁病のタウオパチーは、NFT、嗜銀顆粒、特徴的グリア病理よりなること、CBD 合併例が存在することを、新たに指摘した。

A. 研究目的

- ①本疾患疑い新規剖検例 1 例（鈴鹿例）について、神経病理学的に牟婁病との異同を検討した。
- ②牟婁病のタウ免疫プロットと組織病理学的所見の対応を検討した。

B. 研究方法

- ①本疾患疑い新規剖検例 1 例（鈴鹿例）（神経内科 2011 報告例）の、中心前回、海馬、中脳、脊髄の中性ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより 6 μ m 薄切連続切片を作成した。
- ②多発地域に出生及び居住歴があり、臨床病理学的に牟婁病と診断され、凍結脳を用いたタウ免疫プロットでタイピングが可能であった 8 例（ALS 2 例、ALS with D 1 例、PDC 2 例、PDC with ALS 3 例）について検討した。免疫プロット上ほぼ 4 repeat (R) タウよりなる 1 例については、保存全ブロックを、他の 7 例については、プロットに用いた部位に最も近いと考えられる、海馬・側頭葉の保存ブロックを用いた。同様に 6 μ m 厚連続切片を作成した。通常染色に加え、特殊染色（Gallyas-Braak : GB 染色）、及び抗リン酸化タウ (AT-8) 抗体を一次抗

体とする、Ventana NX20 を用いた免疫染色を全例に行った。コントロールとして、高齢者ブレインバンク凍結半脳保存連続登録 840 例を用いた。

また、鈴鹿例、4R タウ優位例に関しては、アミロイド β 蛋白 (11-28)、抗リン酸化 α シヌクレイン (pSyn#64)、抗リン酸化 TDP43 (PSer409/410m) を用いた免疫組織化学検索を合わせて行い、病変の評価を行った。（倫理面への配慮）

ご遺族の剖検同意に基づき、高齢者ブレインバンク倫理規定に沿って研究を施行した。

C. 研究結果

- ① 新規牟婁病疑い例（鈴鹿）

海馬のタウオパチーは極めて軽度であり、嗜銀顆粒・グリア病理を欠き、高齢者連続剖検例の範囲内と判断された。牟婁病との共通点として、中心前回の pretangle、中脳の glial tangle の存在が挙げられるが、いずれも極めて軽度であり、免疫化学的、遺伝学的検討可能な検体が保存されているのであれば、検討を推奨する結果であった。

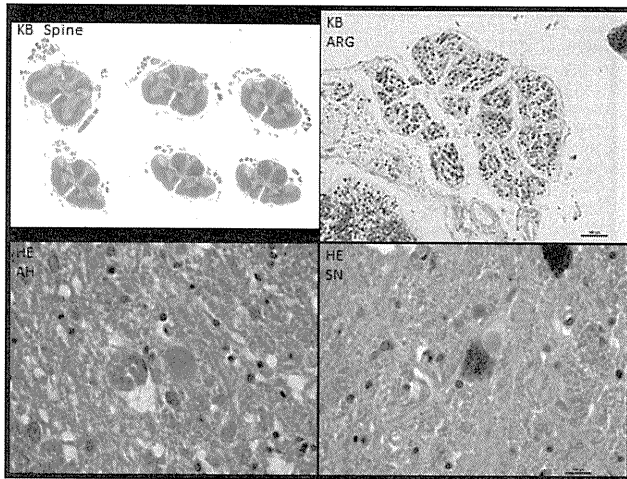


図 1.新規疑い例における、前根及び脊髄病変（錘体路変性、bunina 小体）、黒質における脳幹型 Lewy body。

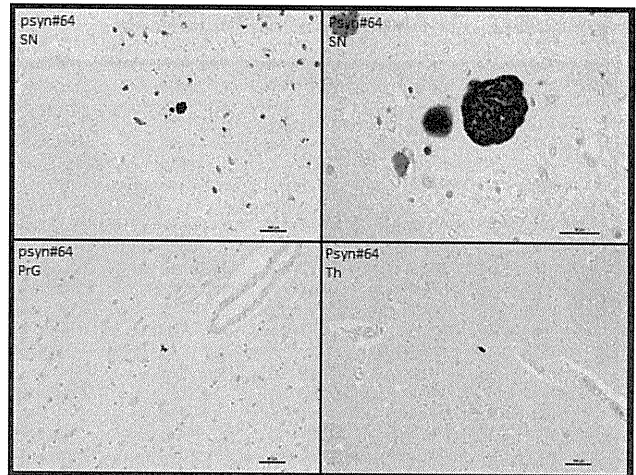


図 3. 新規疑い例における、レビー小体病変（抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体：胸髄、黒質、中心前回）。

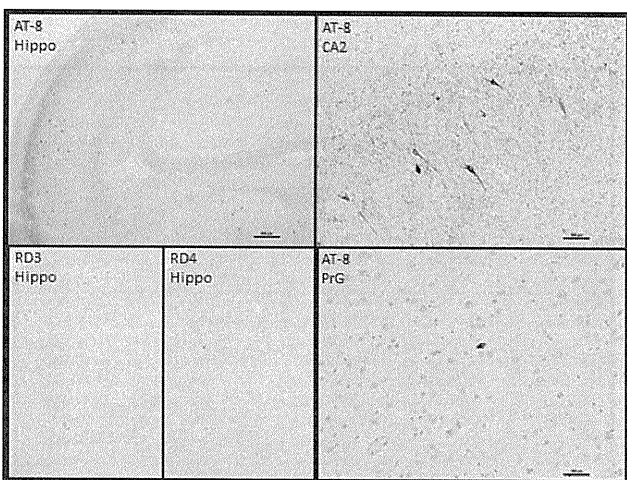


図 2-1.新規疑い例における、タウ病変（抗リン酸化タウ抗体：海馬）。

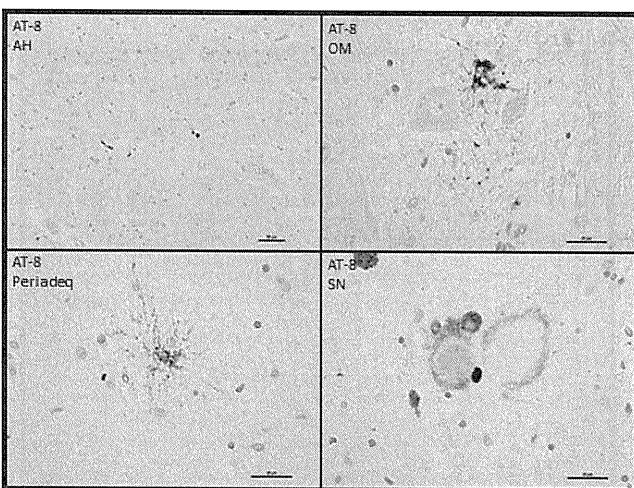


図 2-2. 新規疑い例における、タウ病変（抗リン酸化タウ抗体：脊髄前角、黒質、動眼神経核、中脳水道周囲）。主に glial pathology 主体。

②

1) 4R 優位例

筋萎縮性側索硬化症(ALS)-TDP43 病理として、脊髄前角細胞の脱落、錘体路変性、中心前回変性を認めたが、Bunina 小体はなく、病変程度は極めて軽かった。抗リン酸化 TDP43 抗体では、陽性の skein, round inclusion を脊髄前角に、中心前回には glial inclusion の出現を認めた。

パーキンソン病認知症複合 (PDC) の病理として、固有海馬に多数の ghost tangle の出現を認め、皮質第一層には顆粒状の GB/ AT-8 陽性所見を認めた。

本例ではこれに加え、皮質基底核変性症の病理を伴っていた。Pretangle と thread を主体とするタウオパチーを広汎に認め、大脳白質が障害され、腫大神経細胞を伴い、astrocytic plaque を伴っていた。

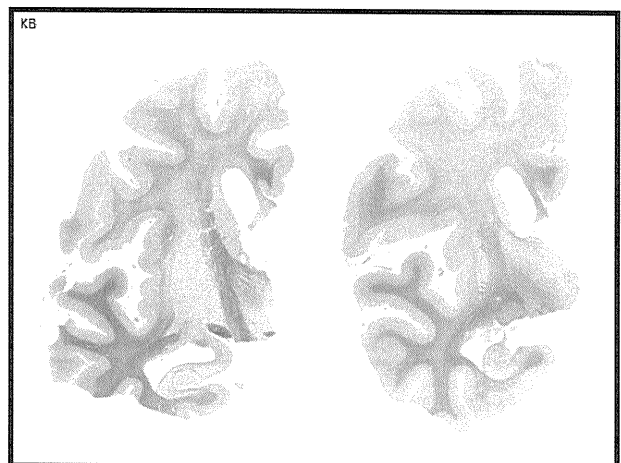


図 4. 4R 優位例における、高度中心前回、後回及び

基底核変性 (U-fiber 消失、高度白質障害)。

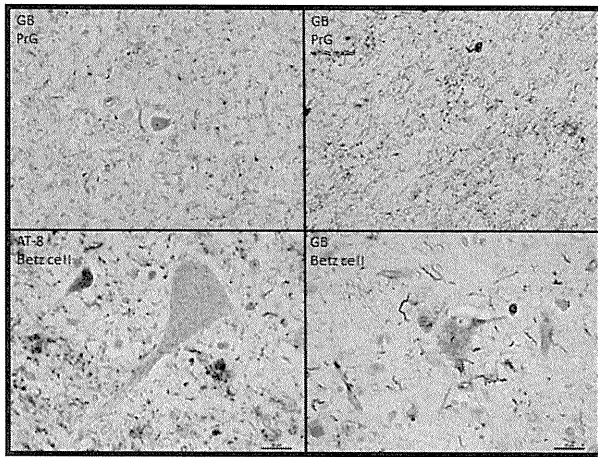


図 5. 4R 優位例における、中心前回皮質、白質双方における高度タウ病理。Betz 巨細胞内に顆粒状の抗リン酸化 tau 抗体及び GB 陽性所見を認める。

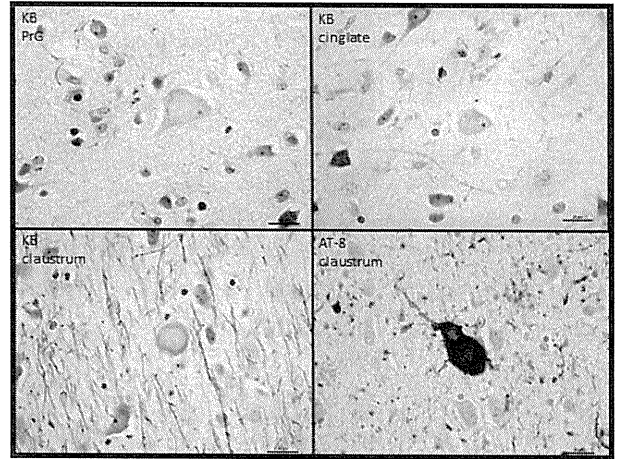


図 8. 4R 優位例における、多発する acromasia (中心前回、帯状回、前障)。一部の ballooned neuron にリン酸化タウの蓄積を認める。

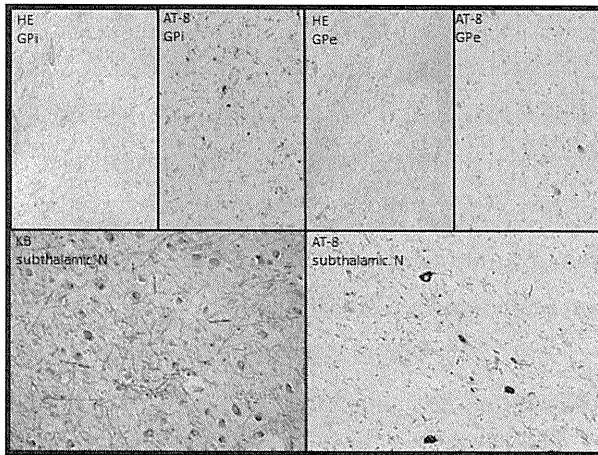


図 6. 4R 優位例における、淡蒼球 (内節・外節)、視床下核の粗鬆化、グリオシスとタウ病変。

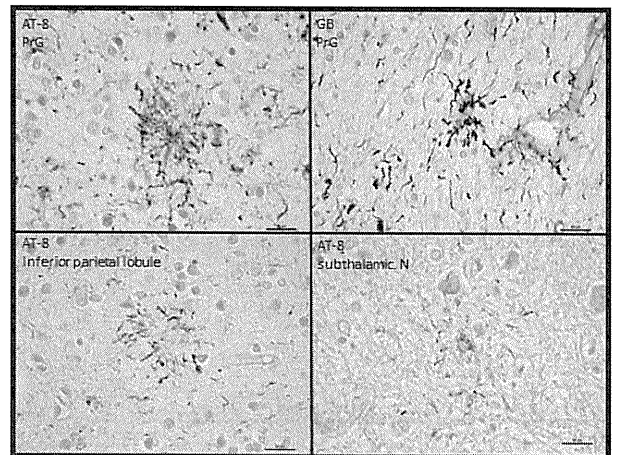


図 9. 4R 優位例における、astrocytic plaque (中心前回、下頭頂小葉、視床下核)。

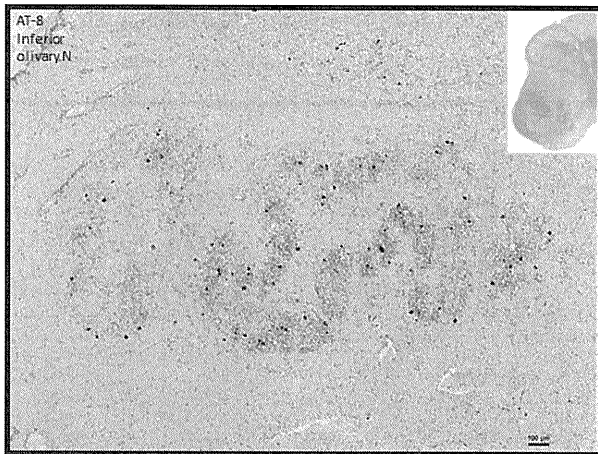


図 7. 4R 優位例における、下オリーブ核のタウ病変。

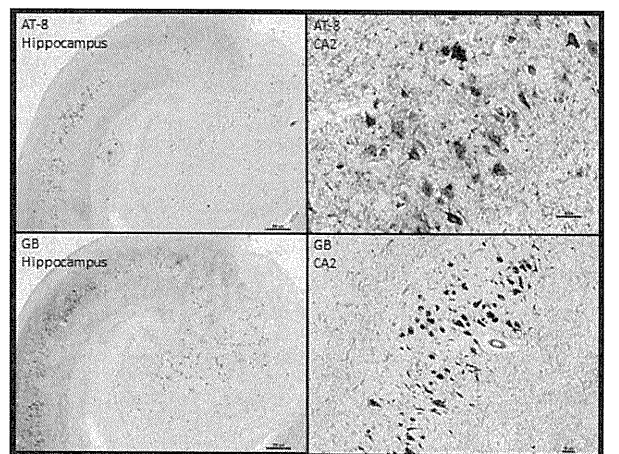


図 10. 4R 優位例における、海馬の高度神経原線維変化病変。(パーキンソン認知症複合体病変)

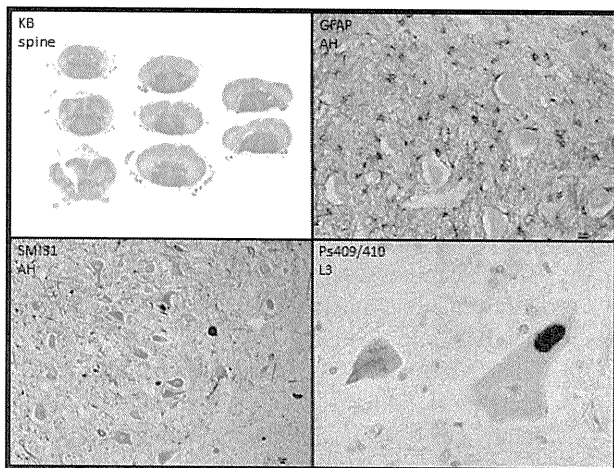


図 11. 4R 優位例における、脊髓錘体路変性及び前角のグリオシス。前角細胞は良く保たれているが、細胞内に skein や round inclusions を認める。

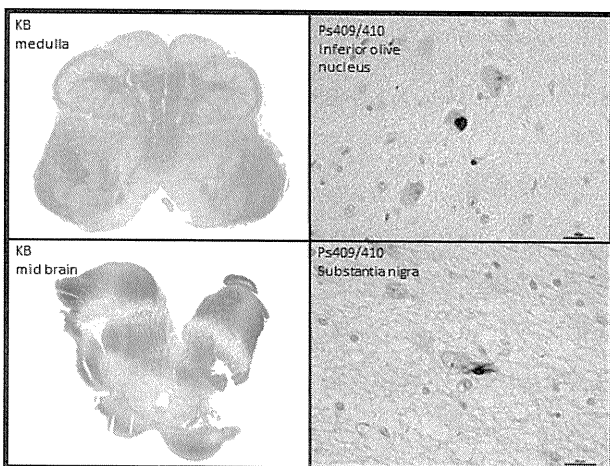


図 11. 4R 優位例例における、大脳脚・延髄錘体路変性。TDP-43 病理を下オリーブ核、黒質に認める。

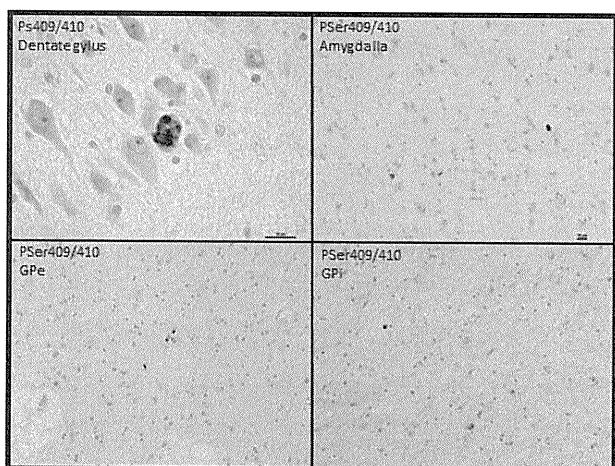


図 12. 4R 優位例における、広範な TDP-43 病理 (海馬歯状回、扁桃核、淡蒼球)。

2) 他 7 例の、タウ免疫プロットと臨床病理

4R 優位の 1 例は、PDC with ALS と分類された。免疫プロット上、3<4R 型は 4 例で、PDC with ALS 2 例、ALS 1 例、ALS with D (dementia) 1 例であった。また 3+4R (AD 型) 型は 3 例で、PDC 2 例、ALS 1 例であった。

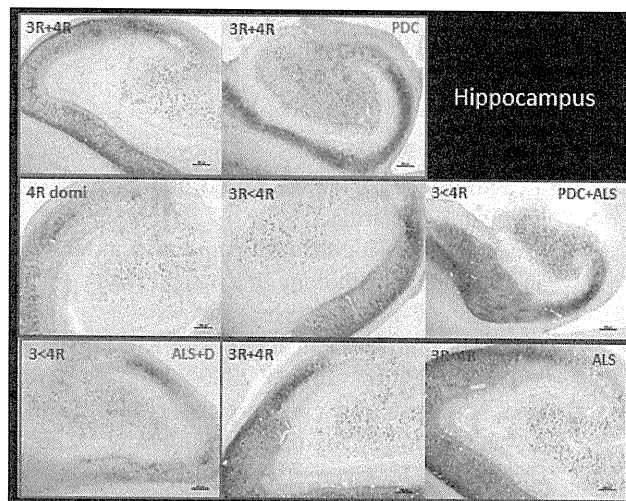


図 3. 抗リン酸化タウ抗体免疫染色による海馬病変と免疫プロット並びに臨床病型分類対応

海馬・側頭葉病理の結果からは、臨床病型に関係なく、3+4R 型は GT が側頭葉部にまで広がっており、3<4R 型は、GT が海馬に局限しており、側頭葉部では嗜銀顆粒と、斑状のグリアの陽性所見が目立つ結果であった。

D. 考察

牟婁病の特徴として、NFT の多発に加え、嗜銀顆粒の存在と、特徴的なグリア病理の存在が本研究で明らかになった。

新規疑い例は、中心前回のタウオパチーと、特徴的なグリア病理が極軽度だが存在しており、レビー小体病理を合併している点で、牟婁病の可能性は残る。

免疫プロットとの関係では、4R 優位例は、基底核変性症が基本病理であり、軽度ながら、ALS/PDC の病理を合併していると判断した。嗜銀顆粒・グリア病理とも 4R 優位と考えられる。3+4R 群は、GT を含む NFT 病理が影響を与え、3<4R 群では、嗜銀顆粒・グリア病理が影響を与えた可能性が最も考えやすい。

E. 結論

牟婁病のタウオパチーの検討より、これまでの NFT 主体の病理に加え、嗜銀顆粒・特徴的グリア病理が存在することに加え、CBD 病理合併例が存在することを新たに指摘した。

F.健康危険情報 特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kokubo, Y., Morimoto, S., Shindo, A., Hirokawa, Y., Shiraishi, T., Saito, Y., Murayama, S., & Kuzuhara, S: Cardiac (1)(2)(3)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. *Mov Disord*, 2011; 26(12): 2300-2301
2. Seki, N., Takahashi, Y., Tomiyama, H., Rogaeva, E., Murayama, S., Mizuno, Y., Hattori, N., Marras, C., Lang, A. E., George-Hyslop, P. S., Goto, J., & Tsuji, S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *Journal of human genetics*, 2011; 56(9): 671-675.
3. Takamura, A., Kawarabayashi, T., Yokoseki, T., Shibata, M., Morishima-Kawashima, M., Saito, Y., Murayama, S., Ihara, Y., Abe, K., Shoji, M., Michikawa, M., & Matsubara, E. 2011. Dissociation of beta-amyloid from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates beta-amyloid-42 assembly. *J Neurosci Res*, 2011; 89(6): 815-821.
4. Murakami, K., Murata, N., Noda, Y., Tahara, S., Kaneko, T., Kinoshita, N., Hatsuta, H., Murayama, S., Barnham, K. J., Irie, K., Shirasawa, T., & Shimizu, T. 2011. SOD1 deficiency drives amyloid beta oligomerization and memory loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* in press
5. Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H: Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt Jakob disease: *BMJ Open Journal* (in press)
6. Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and

Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine* (in press)

7. Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Toyoshima M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Murayama S, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H: Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. *Neuropathology* (in press)
8. Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Reports* 2011;10.1136/bcr.01.2011.3685, date of publication
9. Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B. Superficial siderosis associated with abundant tau and α -synuclein accumulation. *BMJ Case Reports* published online 1 December 2011, doi:10.1136/bcr.10.2011.4925

2 学会発表

森本悟、初田裕幸、小久保康昌、葛原茂樹、村山繁雄：高度な白質病変を伴った紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン認知症複合の一部検例

H. 知的所有権の取得状況

なし

紀伊 ALS/PDC 患者脳に蓄積するタウ、 α シヌクレイン、TDP-43 の解析

研究分担者：長谷川成人¹⁾

研究協力者：村山繁雄²⁾、小久保康昌³⁾、葛原茂樹⁴⁾

¹⁾ 東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所

²⁾ 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク

³⁾ 三重大学 医学部 神経内科

⁴⁾ 鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部

研究要旨

牟婁病患者脳脊髄に蓄積するタウ、 α シヌクレイン、TDP-43 について生化学解析を行った。2011-1(72歳, 臨床診断: ALS with dementia)例の側頭葉, 頸随, 胸随, 腰随から AD type のリン酸化タウのバンド、及び ALS type (type B) の pS409/410 陽性 TDP-43C 末端断片が検出された。CBD に類似の 4R タウの蓄積病変が認められた 2004-1 例においても、ALS type (type B) の TDP-43C 末端断片が検出された。一方、4R タウの蓄積が多い 2001-1 例の大脳皮質と、AD type のタウ蓄積が認められた 2009-1 の扁桃核, 海馬, 海馬傍回には、FTLD (type 3) 様の TDP-43 のバンドパターン、及び DLB と類似のバンドパターンを示す α Syn の蓄積が検出された。紀伊 ALS/PDC 患者の TDP-43 のバンドパターンは、一定でなく、症例によって異なる可能性が考えられる。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC 患者脳には TDP-43, α シヌクレインが蓄積することが免疫組織染色により示されているが、生化学的解析は十分になされていない。また類似疾患の ALS や FTLD の患者脳に蓄積する TDP-43 との関係、DLB や PD に蓄積する α シヌクレインとの関係についても不明である。そこでこれまでに剖検になった症例で、凍結組織が保存され、生化学解析が可能なものについて、不溶性 TDP-43, α シヌクレインの生化学解析と免疫組織化学解析を行う。

B. 研究方法

牟婁病患者剖検脳 (2011-1 例の側頭葉、頸随、胸随、腰随、2004-1 例の大脳皮質、2001-1 例、2009-1 例の扁桃核、海馬、海馬傍回) を 1 % Sarkosyl, 0.8M NaCl を含む緩衝液中でホモジナ

イズし、1 % Sarkosyl を加え、遠心することにより、Sarkosyl 不溶性画分を調製した。8M 尿素を含む SDS サンプルバッファーにて不溶性タウ、TDP-43, α シヌクレインを可溶化後、電気泳動により分離し、PVDF 膜に転写、抗タウ抗体 (T46, HT7)、抗リン酸化 TDP-43 抗体 (pS409/410)、抗 α シヌクレイン抗体にてイムノブロット解析を行った。また生化学解析に用いた組織の近傍をホルマリン固定後、ビブラトームにて厚さ 50 μ の切片を作製し、抗リン酸化タウ抗体 AT8 で免疫組織染色を行い、タウの病変の有無、形態の違いなどを観察した。

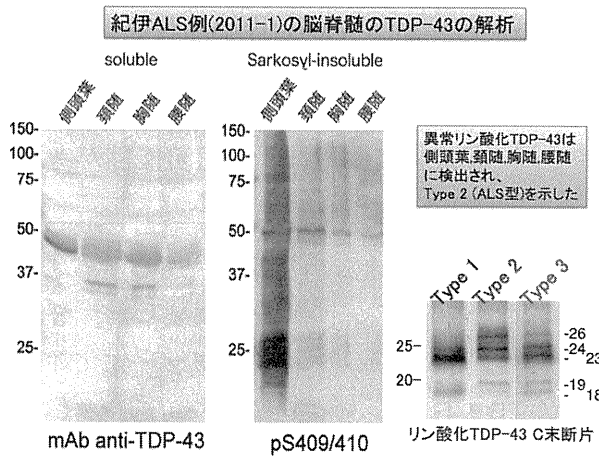
(倫理面への配慮)

剖検脳の生化学解析については当研究所の倫理委員会に申請を提出して承認をうけ、実験指針に従って行った。

C. 研究結果

(1) 症例番号 2011-1 (ALS+D)

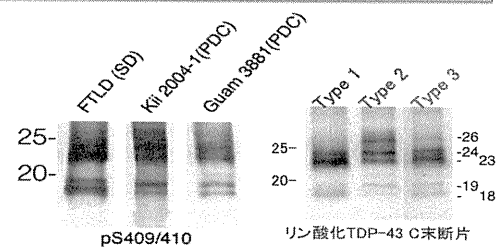
最近剖検された 2011-1(72 歳, 臨床診断: ALS with dementia)例について、側頭葉, 頸随, 胸随, 腰随からサルコシル不溶性画分を調製し、タウ、リン酸化 TDP-43 のそれぞれを T46 モノクローナル抗体、pS409/410 ポリクローナル抗体にて検出した。その結果、側頭葉に強い AD-type のタウ蓄積が観察された。また、脊髄にも弱いながら、同様の AD-type のタウ蓄積が検出された。一方、TDP-43 については、ALS type (type B) の C 末端断片バンドパターンが側頭葉において検出された。脊髄には 45kDa の全長リン酸化 TDP-43 に加え、非常に弱いながら C 末端断片が検出され、そのバンドパターンは ALS type と推測された。



(2) 症例番号 2004-1 (PDC)例

CBD 様の 4R タウ蓄積がみとめられた 2004-1 例においても同様の検討を行った結果、ALS type (type B) の TDP-43 C 末端断片バンドが検出された。

紀伊PDC2004-1(4R tau蓄積例)とGuam PDC例のTDP-43

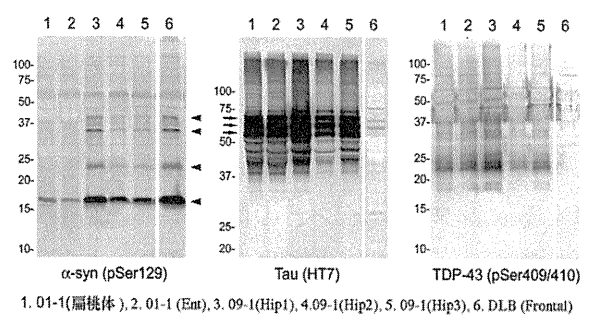


またその時の同時に検討したグアム ALS/PDC の一例は、type A (type 3) のバンドパターンを示した。

(3) 症例番号 2001-1, 2009-1 例

3R タウよりも 4R タウの蓄積が多い 2001-1 例, AD type のタウ蓄積が認められた 2009-1 について、扁桃体, 海馬, 海馬傍回に蓄積する TDP-43 と α シヌクレインの解析を行った。その結果、TDP-43 の C 末端断片は、プログランチン変異を有する FTLD 例に認められる type A (type 3) 様のバンドパターンが検出された。また、 α シヌクレインは、検出される部位や症例が限定されるものの、蓄積の多い 2009-1 例の海馬付近においては、DLB と類似のバンドパターンを示す反応が検出された。

紀伊ALS/PDC(2001-1, 2009-1)に蓄積する α Syn, tau, TDP-43



2001-1(3R<4R), 2009-1(3R>=4R)の扁桃体, 海馬, 海馬傍回に DLBと類似のバンドパターンを示す α Synが検出。
2001-1, 2009-1に蓄積するTDP-43はType 3?

D. 考察

TDP-43 の異常蓄積病変は、ALS や FTLD をはじめ、様々な変性疾患に認められるが、その蓄積病理は疾患によって一定の形態学的特徴を

有しており、これまで4つのタイプに分類されている。比較的長い突起様封入体が出現する Type 1 (新しい分類では type C)、球状の細胞内封入体(NCI)が主体の Type 2 (新しい分類では type B)、NCI と短い突起様封入体が主体の Type 3 (新しい分類では type A)、そして核内封入体(NII)と短い突起様封入体が主体の Type 4 (新しい分類では type D) である。意味性認知症の患者の多くは Type 1、ALS や FTD-MND の患者は Type 2、FTD の behavioral variant や進行性非流暢性失語症が Type 3、骨パジェット病と前側頭葉型認知症を伴う遺伝性封入体筋炎 IBMFDP が type 4 をとることが示されている。Type 4 の IBMFD については、稀な疾患であり、剖検脳が入手できないことから解析ができていないが、他の3つのタイプについては病理型と生化学、すなわちリン酸化 TDP-43 の C 末断片のバンドパターンがよく一致することが示されている(Hasegawa et al, Ann Neurol 2008)。さらにこのバンドパターンの違いは蓄積する TDP-43 の重合構造の違いは反映していることが示唆されている (Hasegawa et al, J Mol Neurosci 2011)。

E. 結論

今年度は、紀伊 ALS/PDC 患者に蓄積する TDP-43、タウ、 α Syn の解析を行い、以下の結論を得た。

- 1) 紀伊 ALS+D 2011-1 例の側頭葉、頸随、胸随、腰随に異常リン酸化 TDP-43 の蓄積が検出された。そのバンドパターンは Type 2 (type B, ALS 型)と考えられた。
- 2) 紀伊 PDC 2004-1 例(4R タウ蓄積型)脳の TDP-43 のバンドパターンも Type 2 (type B, ALS 型)と考えられた。
- 3) 紀伊 PDC2001-1 (3Rtau < 4Rtau), 2009-1 (3Rtau \geq 4Rtau)例の TDP-43 のバンドパターンは Type 3 (type A)と判断された。

4) 紀伊 PDC 2009-1 例に蓄積する α Syn のバンドパターンは DLB に類似しており、ユビキチン化が検出された。今後、プロテアーゼ耐性バンドのパターンを調べ、さらにバンドタイプを検討する必要がある。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Tsuji H, et al (2012) Epitope mapping of antibodies against TDP-43 and detection of protease-resistant fragments of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. Biochem Biophys Res Commun 417: 116–121.
2. Foulds PG, et al (2011) Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. FASEB J 25: 4127-37.
3. Foulds PG, et al (2012) Post mortem cerebrospinal fluid α -synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other α -synucleinopathies, Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. Neurobiol Dis 45:188-95.
4. Hasegawa M, et al (2011) Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. J Mol Neurosci 45:480-485
5. Nonaka T and *Hasegawa M (2011) In vitro recapitulation of aberrant protein inclusions in neurodegenerative diseases, New cellular models of neurodegenerative diseases. Commun & Integ Biol 4, 501-502.

6. Meyerowitz J, et al (2011) C-Jun N-terminal kinase controls TDP-43 accumulation in stress granules induced by oxidative stress. Mol Neurodegener 6:57.
7. Habuchi C, et al (2011) Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification. With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. J Neurol Sci 301, 77-85.

2.学会発表

1. Hasegawa M: Molecular pathology of TDP-43 proteinopathies. 3rd World Congress of Asian Psychiatry 2011, Melbourne [2011. 8. 2]

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

牟婁病患者由来 iPS 細胞から運動ニューロンへの分化誘導

広川佳史¹⁾

¹⁾ 三重大学医学研究科腫瘍病理学講座

研究要旨

牟婁病患者由来 iPS から神経系の細胞に分化・誘導し、患者と同じ遺伝情報を持った神経系細胞を得る。iPS 細胞樹立は熊本大学発生医学研究所、江良拓実先生との共同研究により行う。それらの細胞を用いて病態の機序解明のため、現在までに神経変性疾患で提唱されている異常の検証を *in vitro* での実験により行う。

A.研究目的

牟婁病患者由来の iPS 細胞を分化誘導することで、運動神経やグリア細胞、ドパミン産生細胞を得ることができる。これらの分化誘導された細胞を用いれば、疾患モデルとして環境因子への脆弱性の検討や薬物の効果判定などが可能となる。本研究は病態解明の為の有効な材料を得ることが目的である。

B.研究方法

患者皮膚より線維芽細胞を採取、培養し、Yamanaka factor である 4 因子、Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc をセンダイウイルスを用いて遺伝子導入して作製する。実際の作製作業は熊本大学発生医学研究所にて行う。

iPS 細胞から sonic hedgehog signal pathway の agonist と retinoic acid を用いて embryoid body を作成し、これが運動神経細胞の特徴を有することを確認する。得られた運動神経細胞を用いて、現在まで提唱されている ALS 発症機序が再現できるか検討する。

1) 疫学的環境因子の影響

グアムの類縁疾患の発症機序に、マグネシウムやカルシウム摂取の不足による異常タンパクの蓄積が指摘されている。患者由来と正常人由来の iPS より誘導された運動神経細胞を低マグネシウム、低カルシウムの条件で長期培養し、タウ蛋白、 α

-synuclein、TDP-43 蛋白の産生に差があるか検討する。

2) 小胞体ストレスのメカニズム

小胞体ストレスは、異常たんぱく質蓄積などにより、小胞体の機能に付加が生じ、神経変性疾患を引き起こすモデルと考えられている。

a) 小胞体ストレスを誘導する

N-glycosylation の阻害剤である、tunicamycin は古典的な小胞体ストレス誘導薬である。患者由来と正常人由来の iPS より誘導された運動神経細胞に、tunicamycin 処理を加えて小胞体ストレス関連因子である、Grp78 や XBP1 などの遺伝子発現に差があるか検討する。

小胞体のカルシウム恒常性の障害が、神経変性の病態として提唱されている。グルタミン酸受容体の過度の興奮が小胞体からのカルシウム放出を過剰にし、神経毒性を引き起こす。細胞をグルタミン酸で処理し、小胞体ストレス関連因子の発現差の有無を検討する。

3) 酸化ストレスのメカニズム

家族性 ALS には酸化ストレスの原因であるスーパーオキシドを消去する酵素、SOD1 遺伝子変異のあるものが報告されている。スーパーオキシドによる神経細胞死が ALS 発症の機序として提唱されている。患者由来と正常人由来の運動神経細胞を過酸化水素で処理し、アポトーシスなどの細胞死に差がある

か検討する。また低濃度の過酸化水素で細胞を長期間培養し、タウ蛋白、 α -synuclein、TDP-43蛋白の産生に差があるか検討する。

4) さらに、運動神経、グリア細胞、ドパミン産生細胞のマーカーを用いて、embryoid bodyから、それぞれの分化細胞を得る。

最近では、ALS 発症機序に神経細胞単独ではなく、グリア細胞を含めた微小環境の関与が提唱されている。この仮説の検証のため、グリア細胞と運動神経細胞を共培養し、上記であげた項目について検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究では、患者からの試料の提供を受けるにあたって十分な informed consent を得る。研究計画は、事前に三重大学医学研究科の倫理委員会の承認を得ている。得られた個人情報については、法令等を遵守のうえ厳重に管理し、漏洩等のないように十分注意して研究を遂行する。

C.研究結果

3例の患者線維芽細胞から iPS 細胞が樹立された。iPS 細胞から運動ニューロンへの分化誘導は、理化学研究所より譲渡された正常ヒト iPS 細胞を用いて、*Nat Protoc.* 2009 ; 4(9): 1295–1304.にあるプロトコールに沿って行い、形態的および分化マーカーの発現から運動ニューロンへの分化が確認された。しかし患者由来の iPS 細胞からは神経細胞様の形態を持つものが誘導されたが、運動ニューロンの分化マーカー発現は認められなかった。

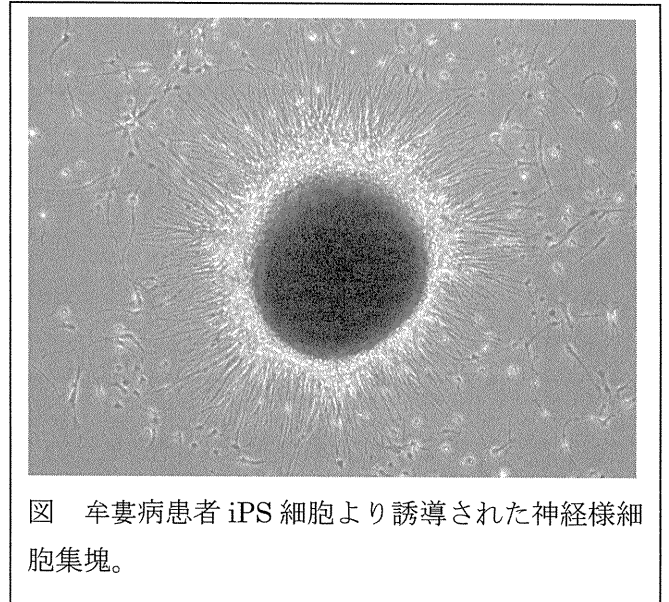


図 牟婁病患者 iPS 細胞より誘導された神経様細胞集塊。

D.考察

牟婁病患者 iPS 細胞から運動ニューロンへの分化誘導の過程では正常 iPS 細胞とは異なる培養条件設定が必要と考える。

E.結論

運動ニューロンへの分化誘導が困難な場合、誘導がより容易なドパミン産生ニューロンを用いて実験を行う必要がある。

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

1.論文発表

Kokubo Y, Hirokawa Y. et al. Cardiac 125 I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. • *Mov Disord.* 2011 • 26(2300–2301)

2.学会発表

本年度はなし。

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得 本年度はなし。

2.実用新案登録 本年度はなし。

3.その他 特になし。

牟婁病の運動障害と認知機能障害に対するエダラボンをを用いた臨床研究

小久保康昌¹⁾ 中川十夢²⁾、宮崎光一²⁾、葛原茂樹³⁾

1: 三重大学神経内科、2. 町立南伊勢病院 内科、3. 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部

研究要旨

〔目的〕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（牟婁病；Kii ALS/PDC）では、病態に酸化ストレスが関与している可能性がある。フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの臨床研究を開始したので、進捗状況を報告する。

〔対象と方法〕対象は、紀伊 ALS/PDC 5 例（男性 4 名、女性 1 名、平均年齢 68.4 歳、全例 PDC、平均罹病期間 9.4 年）に対するオープンラベル試験。方法は、エダラボン(1A, 30mg/回)を適量の生食液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日 1 回点滴静注する。週 2 日間点滴投与を 1 クールとし、16 クールを連続して行う。（併用薬）ビタミン E（酢酸トコフェロール）300mg/日とビタミン C（アスコルビン酸）2000mg/日を連日内服併用する。開始時と終了時に MMSE、ALSFRS-R、UPDRS、FAB、やる気スコア、CAS を評価し効果を検討する。なお、本研究は、町立南伊勢病院倫理委員会で承認を得ている。

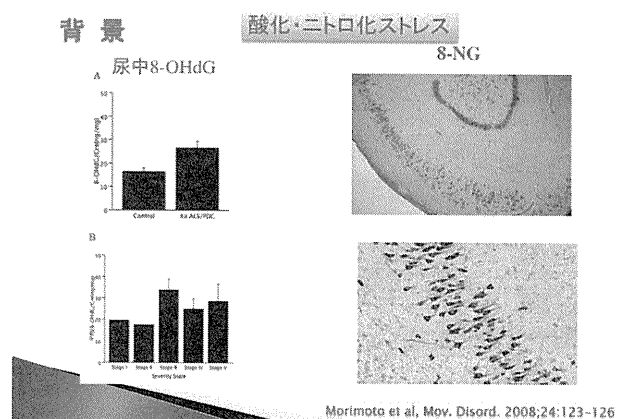
〔結果〕2011 年 11 月から順次、投与開始し、経過観察中である。2012 年 4 月に終了予定。

〔考察〕我々はこれまでに、牟婁病では尿中 OHdG 上昇をみとめること（Morimoto et al. Mov Disord 2009）、海馬神経細胞ではニトロ化ストレスマーカーが高発現していることを認めている（unpublished data）。牟婁病の病態に酸化ストレス、ニトロ化ストレスが関与しているという前提で、フリーラジカルスカベンジャー投与研究を開始した。

A.研究目的

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（牟婁病；Kii ALS/PDC）では、病態に酸化ストレスが関与している可能性がある。我々は、以前、パーキンソニズムを認める牟婁病患者において尿中 8-OHdG 値の高値を報告した（Morimoto et al, Mov. Disord. 2008;24:123-126）。また、ニトロ化ストレスマーカーである 8-NG を用いた海馬での検討では、アルツハイマー病に比べて高度の反応性を認めた（Unpublished data）。フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの臨床研究を開始したので、進捗状況を報告する。

図 1 牟婁病における酸化、ニトロ化ストレス



B.研究方法

対象は、牟婁病(紀伊 ALS/PDC) 5 例で、内訳を示す。

図 2 対象患者プロフィール

対象

▶ 対象: 紀伊ALS/PDC 5例
(男性4名, 女性1名, 平均年齢 68.4歳, 全例PDC, 平均罹病期間 9.4年)

	Phenotype	Age	Sex	Duration of illness (years)
1 (MK)	PDC	72	F	11
2 (SO)	PDC	69	M	2
3 (MY)	PDC	56	M	10
4 (MK)	PDC	73	M	8
5 (KH)	PDC	72	M	16

選択基準は、1) 三重県の牟婁病多発地区の在住者、または出身者、2) ALS: El Escorial の診断基準で probable ALS と診断される患者 PDC: 認知症またはパーキンソンニズムを主体とする患者、3) 同意取得時の年齢が、20 歳以上 80 歳以下の患者、4) 患者と同居もしくは近くに在住し訪問して世話ができる介護者がいる患者、5) 南伊勢町立病院に定期通院し、被験薬の投与を受けることができる患者、6) 同意が得られた患者。

図 3 除外基準を示す。

除外基準

- 1) ALSおよびPDC以外の神経筋疾患(パーキンソン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、アルツハイマー病、前頭側頭葉型痴呆、レビー小体病、ハンチントン舞踏病、脊髄脊髄疾患、CIDPやシャルコマリートウス病などの末梢神経疾患、筋ジストロフィー症、筋炎、多発性硬化症、など)を合併する患者。
- 2) 認知症やパーキンソン症状、筋萎縮症を呈する全身性疾患(甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、パラプロテインネミア、ビタミンB12あるいは葉酸欠乏、電解質異常、梅毒血清学的検査陽性、薬剤性)を合併する患者。
- 3) 脳炎疾患(HIV 脳症、クワイツェルト、ヤコブ病、真菌性髄膜炎、細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、がん性髄膜炎、神経ベーチェットなど)を合併する患者。
- 4) CTもしくはMRIで、ALS/PDC以外の認知症やパーキンソン症状、筋萎縮症と関連のある所見(虚血性脳血管障害、脳出血性病変、脳内占拠性病変、外傷、正常圧水頭症、変形性脊椎症、など)が認められる患者。
- 5) DSM-IVの診断基準で診断された重大な精神疾患(大うつ病、統合失調症)を合併する患者
- 6) 急性アルコール中毒を合併している患者
- 7) 重篤な腎機能障害を合併している患者
- 8) 重篤な心疾患を合併している患者
- 9) 重篤な肝機能障害を合併している患者
- 10) 重度な薬物アレルギーの既往のある患者
- 11) 薬物あるいはアルコール依存症の患者
- 12) 妊婦あるいは妊娠の可能性のある患者、授乳中の患者。
- 13) その他、責任医師によって参加が不適当と判断された患者。

方法は、オープンラベル試験。投与方法は、エダラボン(1A, 30mg/回)を適当量の生食液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日 1 回点滴静注する。週 2 日間点滴投与を 1 クールとし、24 クールを連続して行う。併用薬として、ビタミン E (酢酸トコフェロール) 300mg/日とビタミン C (アスコルビン酸) 2000mg/日を連日内服併用する。評価法は、開始時と終了時に MMSE、ALSFRS-R、UPDRS、FAB、やる気スコア、CAS を評価し効果を検討する。臨床研究の期間は、2011 年 11 月から 2012 年 6 月までとする。

(倫理面への配慮) 本研究は、南伊勢町立病院倫理委員会の承認に基づき行った。

C.研究結果

途中経過ではあるが、臨床研究開始 3 ヶ月の時点で、1 例で歩行や動作などパーキンソン症状の改善を認めた。また、他の 3 例で発語量の増加や受け答えの際の反応時間の改善と言った反応が見られた。残りの 1 例では、易怒性、暴力、性的逸脱があり、投与約 2 ヶ月で中止した。

D.考察

現在、ALS に対するエダラボンの臨床治験が全国的に行われている。2006 年 5 月から 2008 年 9 月に行われた第Ⅲ相試験 a では、El Escorial 診断基準で definite、probable または probable-laboratory-supported の患者を対象に試験が行われた。対象は、206 例で、投与期間は検証試験で 24 週間、継続試験で 36 週間。投与は 2 週間のうち 10 日、その後 2 週間休薬するというスケジュールで 1 日 1 回 60mg を 1 時間かけて点滴静注する、というものであった。評価項目は ALSFRS-R、%FVC、Norris scale、ALSAQ40、握力、ピンチ力で、結果は、検証試験ではピンチ力のみ全体で有意差を認め、層別解析では診断が確実な程、さらには軽症な程、プラセボとの群間差が広がる傾向であった。この結果をもとに、現在、第Ⅲ相試験 b が、2011 年 11 月から 2013 年

6月の予定で、今回は、El Escorial 診断基準で definite もしくは probable 症例を対象に行われている。

これまでに、エダラボンは神経疾患に対しては脳梗塞と ALS のほかには投与されたデータはない。今回、認知症とパーキンソニズムを示した5例の牟婁病患者について投与を行っている。認知症が比較的軽度の症例では、主にパーキンソニズムによる運動機能障害に改善が認められている。また、他の3例では発語量の増加や応答の改善などなんらかの刺激作用が認められた。一方、認知症が高度の症例では、易怒性、暴力、性的逸脱などの有害事象が出現したため、期間途中で中止せざるを得なかった。エダラボンは当初予想していた以上に、大脳機能に対する刺激作用が認められた。認知機能障害の軽度の患者では、有効な治療法となる可能性がある。

E. 結論

現在進行中の牟婁病に対するエダラボンの臨床研究について、報告した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Cardiac (123I)-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S. Parkinsonism Relat Disord. 2011 In press

2) Cardiac 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy and Lewy Body Pathology in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Kii, Japan Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, Akihiro Shindo, Yoshihumi Hirokawa, Taizo Shiraishi,

Yuko Saito, Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara, Mov Disord. 2011 Oct;26(12):2300-1.

3) PLA2G6 variant in Parkinson's disease Hiroyuki Tomiyama, Hiroyo Yoshino, Kotaro Ogaki1, Lin Li1, Chikara Yamashita, Yuanzhe Li, Manabu Funayama, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, and Nobutaka Hattori J Hum Genet. 2011 May;56(5):401-3.

2. 学会発表

1) A. Shindo, S. Kuzuhara, Y. Kokubo, Neuropsychological Study of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis, 22th International Symposium on ALS/MND, Sydney, Australia 30 November-2 December 2011

2) Y. Kokubo, S. Murayama, H. Tomiyama, Y. Hirokawa, M. Hasegawa, K. Okamoto, T. Kihira, A. Takashima, S. Tsuji, S. Kuzuhara, Research Consortium of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex of the Kii Peninsula of Japan, ICAD 2011, Paris, France July 16-21, 2011

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

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
Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Collaborators (40) Baba Y, Kobayashi T, Sawada H, Mizuta E, Murase N, Tsutada T, Miki T, Kira J, Kihira T, Kondo T, Tomimoto H, Taniwaki T, Sugiyama H, Yoshida S, Fujimura H, Saito T, Saida K, Fujitake J, Fujii N, Naito M, Arimizu J, Nakagawa T, Harada H, Sueta T, Kikuta T, Umemoto G, Uchio E, Migita H, Kazuki K, Ito Y, Iwaki H, Siraki K, Ataka S, Yamane H, Tochino R, Harada T, Iwashita Y, Shimizu M, Seki K, Ando K.	Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population.	BMC Neurol.	Jul 25	11-89	2011
Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, et al., Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group.	Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease	Parkinsonism and Related Disorders	17	446-450	2011
Tsuji H, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Kametani F, Akiyama H, Mann DM, Tamaoka A and Hasegawa M	Epitope mapping of antibodies against TDP-43 and detection of protease-resistant fragments of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration.	Biochem Biophys Res Commun	417	116-121	2012
Shahpasand K, Uemura I, Saito T, Asano T, Hata K, Shibata K, Toyoshima Y, Hasegawa M, and Hisanaga S	Regulation of mitochondrial transport and inter-microtubule spacing by Tau phosphorylation at the sites hyperphosphorylated in Alzheimer's disease.			In press.	2012
Iguchi Y, Katsuno M, Takagi S, Ishigaki S, Niwa JI, Hasegawa M, Tanaka F, Sobue G	Oxidative stress induced by glutathione depletion reproduces pathological modifications of TDP-43 linked to TDP-43 proteinopathies.	Neurobiol Dis.		In press.	2012
Foulds PG, Mitchell JD, Parker A, Turner R, Green G, Diggie P, Hasegawa M, Taylor M, Mann DM, and Allsop D	Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease.	FASEB J	25	4127-37	2011
Foulds PG, Yokota O, Thurston A, Davidson Y, Ahmed Z, Holton J, Thompson JC, Akiyama H, Arai T, Hasegawa M, Gerhard A, Allsop and Mann DM	Post mortem cerebrospinal fluid alpha-synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other alpha-synucleinopathies, Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies.	Neurobiol Dis	45	188-95	2012
Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, Tamaoka A, Yamashita M, Kametani F, Yoshida M, Arai T, Akiyama H	Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies.	J Mol Neurosci	45	480-485	2011
Nonaka T and Hasegawa M	In vitro recapitulation of aberrant protein inclusions in neurodegenerative diseases, New cellular models of neurodegenerative diseases.		4	501-502	2011
Meyerowitz J, Parker SJ, Vella LJ, Ng DCh, Price KA, Liddell JR, Caragounis A, Li QX, Masters CL, Nonaka T, Hasegawa M, Bogoyevitch MA, Kanninen KM, Crouch PJ, White AR	C-Jun N-terminal kinase controls TDP-43 accumulation in stress granules induced by oxidative stress.	Mol Neurodegener	6	57	2011
Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S.	Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology.	BMJ Case Reports 2011		In press	2011

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E	The Dissociation of A β from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates A β 42 assembly.	J Neurosci Res		In press	2012
Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J, Tsuji S	Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease.	J. Human Gen.		In press	2012
Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B.	Superficial siderosis associated with abundant tau and α -synuclein accumulation.	BMJ Case Reports.		In press	2012
Murakami, K., Murata, N., Noda, Y., Tahara, S., Kaneko, T., Kinoshita, N., Hatsuta, H., Murayama, S., Barnham, K. J., Irie, K., Shirasawa, T., & Shimizu, T.	SOD1 deficiency drives amyloid beta oligomerization and memory loss in a mouse model of Alzheimer's disease.	J Biol Chem.		In press	2012
Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S.	Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan.	Parkinsonism Relat Disord.	18	306-308	2012
Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, Akihiro Shindo, Yoshihumi Hirokawa, Taizo Shiraishi, Yuko Saito, Shigeo Murayama, Shigeaki Kuzuhara,	Cardiac 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy and Lewy Body Pathology in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Kii, Japan	Mov Disord.	Oct;26(12)	2300-1.	2011
Hiroyuki Tomiyama*, Hiroyo Yoshino2*, Kotaro Ogaki1, Lin Lil, Chikara Yamashita1, Yuanzhe Li2, Manabu Funayama1,2, Ryogen Sasaki3, Yasumasa Kokubo3, Shigeaki Kuzuhara4, and Nobutaka Hattori5	PLA2G6 variant in Parkinson's disease	J Hum Genet.	May;56(5)	401-3	2011
Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S.	Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in FLVCR1.	Neurogenetics	12	117-21	2011
Montenegro G, Rebelo AP, Connell J, Allison R, Babalini C, D'Aloia M, Montieri P, Schule R, Ishiura H, Price J, Strickland A, Gonzalez MA, Baumbach-Reardon L, Deconinck T, Huang J, Bernardi G, Vance JM, Rogers MT, Tsuji S, De Jonghe P, Pericak-Vance MA, Schols L, Orlandi A, Reid E, Zuchner S.	Mutations in the ER-shaping protein reticulon 2 cause the axon-degenerative disorder hereditary spastic paraplegia type 12.	J Clin Invest		In press	

邦文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
紀平為子、岡本和士、吉田宗平、若山育郎、吉備登	神経難病患者・介護者における補完代替医療利用の実態調査。	日本補完代替医療学会誌	8	11-16	2011
高梨雅史、舟辺さやか、村山繁雄、横地正之	左側の失行とパーキンソニズムを認め、経過6年で寝てきりとなった84歳男性。	BRAIN and NERVE.	63	901-908	2011
宮本鋼、中江吉希、宮腰重三郎、稲松孝思、村山繁雄、原田和昌、沢辺元司、徳丸阿耶、豊田昌子、新井富生、大田雅嗣	同種臍帯血移植後に意識障害が遷延した高齢者骨髄異形成症候群の1例。	「内科」	107(5)	885-894	2011