

の線維芽細胞を用いた。

(2) *in vitro* mtDNA 翻訳活性の解析

患者細胞およびコントロール細胞にタンパク質合成阻害薬であるエメチンを添加して細胞質での翻訳を阻害した。³⁵S メチオニン、システインで標識した細胞からタンパク質を抽出し、電気泳動を行うことで mtDNA の翻訳産物を検出した。

(3) 呼吸鎖複合体タンパク質の検出

患者細胞およびコントロール細胞からミトコンドリア画分を調製し、可溶化した後、Blue native ゲル電気泳動 (BN-PAGE) とイムノブロットを行い、呼吸鎖複合体 I-IV および呼吸鎖複合体 I、III、IV の会合体であるスーパーコンプレックスを検出した。

(4) 呼吸鎖複合体酵素活性測定

患者細胞およびコントロール細胞からミトコンドリア画分を調製し、呼吸鎖複合体 I-IV およびマーカー酵素であるクエン酸合成酵素 (CS) の酵素活性をそれぞれ測定した。データは、検体ごとのミトコンドリア純度の違い、および酵素の失活による影響を考慮し、CS により補正した相対活性を採用した。

(倫理面への配慮)

患者に対しインフォームドコンセントを行った上で皮膚生検を行い皮膚線維芽細胞を解析に用いた。本研究は当該研究施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) *in vitro* mtDNA 翻訳活性の解析

mtDNA 翻訳活性解析の結果、mtDNA にコードされている呼吸鎖複合体サブユニットタンパク質のバンド強度が顕著に低下していた (図 1)。COX I, COX II のシグナル強度を指標にして mtDNA 翻訳活性を算出した結果、患者細胞の

mtDNA 翻訳活性はコントロール細胞の約 16% に低下していた。

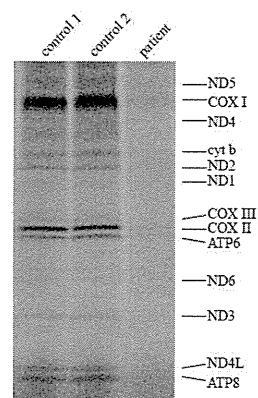


図 1. ³⁵S メチオニン、システインラベル電気泳動による mtDNA 翻訳活性の解析

(2) 呼吸鎖複合体タンパク質の検出

呼吸鎖複合体のタンパク量解析の結果、患者細胞では呼吸鎖複合体 I、IV のタンパク量がそれぞれコントロール細胞の約 33%、約 13% に低下していた (図 2. A)。同様に、患者細胞では呼吸鎖複合体 I、III、IV の会合体であるスーパーコンプレックス量もコントロール細胞の約 30% に低下していた (図 2. B)。

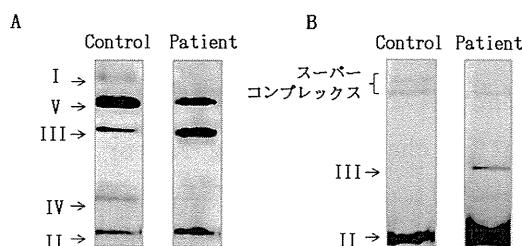


図 2. 呼吸鎖複合体タンパク質の検出

A. 各複合体を検出

B. スーパーコンプレックスを検出

(3) 呼吸鎖複合体の酵素活性測定

呼吸鎖複合体 I-IV およびマーカー酵素であるクエン酸合成酵素 (CS) の酵素活性測定を行い、CS 活性値により補正した各呼吸鎖複合体の

相対活性を算出した結果、患者細胞では呼吸鎖複合体 I、IV の活性がそれぞれコントロール細胞の約 29%、約 13%に低下していた(図 3)。

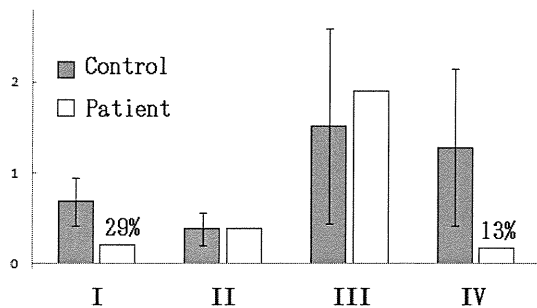


図 3. 呼吸鎖複合体活性測定

CS 活性値により補正した各呼吸鎖複合体の相対活性。%表示はコントロールの値に対する割合。

D. 考察

本研究結果から、患者細胞では呼吸鎖複合体 I、IV のタンパク量およびそれらの会合体であるスーパーコンプレックス量が減少し、酵素活性が低下していた。また、mtDNA にコードされている 13 の呼吸鎖複合体サブユニットの合成が低下していることも明らかであった。本症例においては、ナンセンス変異が存在し、そのために *C12orf65* の不良タンパク、もしくはタンパクが形成されないことで、本タンパク質が有する peptide chain releasing factor としての機能を喪失し、mtDNA の翻訳活性を顕著に低下させたと考えられる。

C12orf65 遺伝子異常における他の症例として、前述のようにミトコンドリア脳筋症患者の独立した 2 家系が報告されている (Antonica H, et al. *Am J Hum Genet* 2010)。この報告では、*C12orf65* 遺伝子の exon 2 に存在する異なった一塩基欠失から生じる同一の早期終止コドンの影響により mtDNA の翻訳異常が生じている。本症例と既報告の症例は、いずれも早期終止コ

ドン (本症例 : p. R132X、既報告の症例 : p. L84X) により発症しているが、表現型の違いが何に由来するかは明らかではない。

しかし、*C12orf65* 遺伝子においてタンパクをコードしている Splicing Variant は現在 6 種類 (*C12orf65*-001、-003、-005、-006、-007、-201) 確認されており、各 Variant の組織特異性、両症例での早期終止コドンの位置の違い、Nonsense-mediated mRNA decay との関連性を分子遺伝学的に検証することが、本症例と既報告の症例との表現型の違いを理解する上での一助に繋がる可能性がある。

ARHSP の病態発症にミトコンドリアが関与する他の症例として *SPG7* 遺伝子の変異が知られている。遺伝子産物である Paraplegin は、ミトコンドリア内膜に局在する ATP 依存性のプロテアーゼのコンポーネントであり、ミスfoldしたタンパク質を分解し、リボソームの集合を調整する役割を担っている。この症例では、Paraplegin タンパクの異常によりミトコンドリアの機能異常を認め、HSP の症状を呈すると推定されている。

E. 結論

C12orf65 遺伝子の新規変異は本患者における ARHSP の原因であると判断した。

また、HSP の中にはミトコンドリア機能障害を基盤とする病態が存在しており、現在原因不明の HSP の中に新たなミトコンドリア機能障害由来の病態が隠れている可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 瀧山嘉久, 石浦浩之, 嶋崎晴雄, 辻 省次,
西澤正豊: 遺伝性痙性対麻痺の疫学
-JASPAC-. 神経内科, 2011:74:141-145
- 2) 瀧山嘉久: わが国における遺伝性痙性対麻痺
の現状. 臨床神経 (印刷中)

2. 学会発表

- 1) 瀧山嘉久: わが国における遺伝性痙性対麻痺
の現状. 第52回日本神経学会学術大会シン
ポジウム 29 脊髄小脳変性症 update, 2011
年5月20日, 名古屋
- 2) 嶋崎晴雄, 石浦浩之, 福田陽子, 本多純子,
太田京子, 直井為任, 滑川道人, 迫江公己,
高橋祐二, 後藤 順, 辻 省次, 瀧山嘉久,
中野今治: 視神経萎縮、末梢神経障害を伴
う遺伝性痙性対麻痺症例の臨床像と原因遺
伝子検索. 第52回日本神経学会学術大会,
2011年5月20日, 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

なし

C12orf65 新規変異の機能解析のまとめ

✓ C12orf65の変異によるmtDNAの翻訳異常



✓ mtDNAコードの呼吸鎖複合体サブユニットの減少



✓ 呼吸鎖複合体の質的・量的異常

- ・活性の低下
- ・タンパク量の減少



✓ ミトコンドリアのエネルギー代謝異常

結論

新規変異は、病因と考えられる

IV. 小脳研究会

第二回小脳研究会学術集会について

小脳研究会は、小脳ならびに小脳障害の分子メカニズムと病態生理を解明し、小脳疾患の真に有効な治療法を開発することを目的として、臨床医や基礎研究者を中心とし、産業界や行政をも含めて緊密に交流し、連携を進めるために2011年1月14日に設立された。その第一回目の学術集会の時から、厚生労働省運動失調症調査研究会と緊密な連携の元に開催されている。

2011年度の第2回目の学術集会も運動失調症調査研究会後の2012年1月13日、14:30～17:00に開催され、発起人を代表して東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学の水澤英洋教授から「小脳研究会の目的と歩み」についての説明があり、引き続き講演1として北海道大学医学研究科神経内科学の佐々木秀直教授が「様々な小脳疾患における症状と症候」について、ビデオ等を用いてわかりやすく解説、講演2として旭川大学医学部・医学部・脳機能医工学研究センターの高草木薫教授から「失調性歩行の病態生理と治療への示唆」と題して、失調性歩行の病態生理をご講演いただいた。多数の参加者を得て大変有意義な学術集会であった。

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科学）分野

水澤英洋

2011年度 小脳研究会

日時：2012年1月13日（金）、14：30～17：00

会場：都市センターホテル 7階 706号室

東京都千代田区平河町 2-4-1

学術集会・総会プログラム

14：30～14：35 小脳研究会の目的と歩み

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学 水澤英洋

14：35～15：35 講演1：様々な小脳疾患における症状と症候

北海道大学大学院医学研究科神経内科学

佐々木秀直

15：35～16：35 講演2：失調性歩行の病態生理と治療への示唆

旭川大学医学部医学部脳機能医工学研究センター

高草木 薫

16：35～17：00 総合討論・総会

発起人：佐々木秀直、祖父江元、辻 省次、西澤正豊、水澤英洋

狩野方伸、川人光男、北澤 茂、杉原 泉、三品昌美

顧問：伊藤正男、金澤一郎、篠田義一

連絡先：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科学）分野

電話：03-5803-5233

F A X：03-5803-0134

* 本学術集会は、小脳研究会と運動失調症の病態解明と治療法開発に関する
研究班との共催です。

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

佐々木 秀直

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|-----------|-----|----------------|------|
| Sasaki H, Emi M, Iijima H, Ito N, Sato H, Yabe I, Kato T, Utsumi J, Matsubara K | Copy number loss of (Src homology 2 domain containing)-transforming protein 2 (SHC2) gene: Discordant loss in monozygotuc twins and frequent loss in patients with multiple system atrophy | Mol Brain | 4 | 24 | 2011 |
| 佐々木秀直, 江見 充 | 多系統萎縮症の新しい発症メカニズム | 医学のあゆみ | 239 | 1216-1217 | 2011 |

宇川 義一

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|--|-------------------|---------|---------------------------------|------|
| Tsutsumi R, Hanajima R, Hamada M, Shirota Y, Matsumoto H, Terao Y, Ohminami S, Yamagawa Y, Shimada H, Tsuji S, Ugawa Y | Reduced interhemispheric inhibition in mild cognitive impairment | Exp Brain Res | | Jan 11 [Epub ahead of print] | 2012 |
| Groiss SJ, Mochizuki H, Furubayashi T, Kobayashi S, Nakatani-Enomoto S, Nakamura K, Ugawa Y | Quadri-pulse stimulation induces stimulation frequency dependent cortical hemoglobin concentration changes within the ipsilateral motor cortical network | Brain Stimul | | Feb 23 [Epub ahead of print] | 2012 |
| Hirose M, Mochizuki H, Tanji Y, Nakamura K, Nakatani-Enomoto S, Enomoto H, Nishizawa M, Ugawa Y | On-line effects of quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral hemisphere studied with somatosensory evoked potentials and near infrared spectroscopy | Exp Brain Res | 214(4) | 577-586 | 2011 |
| Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Nakatani-Enomoto S, Okabe S, Matsumoto H, Tsutsumi R, Ugawa Y | Short-interval intracortical inhibition in Parkinson' s disease using anterior-posterior directed currents | Exp Brain Res | 214(2) | 317-321 | 2011 |
| Kikuchi S, Mochizuki H, Moriya A, Nakatani-Enomoto S, Nakamura K, Hanajima R, Ugawa Y | Ataxic hemiparesis: neurophysiological analysis by cerebellar transcranial magnetic stimulation | Cerebellum | | Jul 29 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Shirota Y, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Tsutsumi R, Ohminami S, Furubayashi T, Ugawa Y | Inter-individual variation in the efficient stimulation site for magnetic brainstem stimulation | Clin Neurophysiol | 122(10) | 2044-2048 | 2011 |
| Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Ugawa Y | Small saccades restrict visual scanning area in Parkinson' s disease | Mov Disord | 26(9) | 1619-1626 | 2011 |

岡澤 均

書籍

| 著者名 | 論文題名 | 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 (最初-最後) |
|----------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------|-----|------|----------------|
| Enokido Y, Okazawa H | DNA Repair in the Nervous System | Kimura S. and Shimizu S. | A New Research for Neurological | Nova Science | USA | 2011 | |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--------------------------|--|--|--|--|
| | | | Disorders. in DNA Repair | | | | |
|--|--|--|--------------------------|--|--|--|--|

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|------------------------|-------|----------------|------|
| Nakamura Y, Tagawa K, Oka T, Sasabe T, Ito H, Shiwaku H, La Spada AR. and Okazawa H | Ataxin-7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network | Hum Mol Genet | 21(5) | 1099-1110 | 2012 |
| Oka T, Tagawa K, Ito H and Okazawa H | Dynamic Changes of the Phosphoproteome in Postmortem Mouse Brains | PLoS One | 6(6) | e21405 | 2011 |
| Tamura T, Sone M, Iwatsubo T, Tagawa K, Wanker EE. and Okazawa H | Ku70 alleviates Neurodegeneration in Drosophila models of Huntington's disease | PLoS One | 6(11) | e27408 | 2011 |
| 田川一彦, 岡澤 均 | ポリグルタミン病、認知症学 (上) —その解明と治療の最新知見— | 日本臨牀増刊号 | 1008 | 124-128 | 2011 |
| 岡澤 均 | はじめに、精神発達遅滞・自閉症の分子医学 (岡澤先生企画) | 医学のあゆみ | 239 | 605-606 | 2011 |
| 塩飽裕紀, 岡澤 均 | PQBP1遺伝子異常による発達障害の分子医学 | 医学のあゆみ | 239 | 653-659 | 2011 |
| 榎戸 靖, 岡澤 均 | ポリグルタミン病におけるDNA修復異常 | Medical Science Digest | 38 | 21-24 | 2011 |
| 岡澤 均 | DNA損傷修復からみた神経変性機序 | 臨床神経学 | 51 | in press | 2011 |
| 岡澤 均 | ポリグルタミン病における凝集毒性概念の変遷と治療 | 日本認知症学会誌 | | in press | 2011 |
| 岡澤 均 | ハンチントン病の分子病態解明 | 臨床神経学 | | in press | 2011 |

小野寺 理

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|----------------------------|----------|----------------|------|
| Yamazaki H, Nozaki H, Onodera O, Michikawa T, Nishizawa M, Mikoshiba K | Functional characterization of the P1059L mutation in the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 identified in a Japanese SCA15 family | Biochem Biophys Res Commun | 410(4) | 754-758 | 2011 |
| Yokoseki A, Ishihara T, Koyama A, Shiga A, Yamada M, Suzuki C, Sekijima Y, Maruta K, Tsuchiya M, Date H, Sato T, Tada M, Ikeuchi T, Tsuji S, Nishizawa M, Onodera O | Genotype-phenotype correlations in early onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminaemia | Brain | 134(Pt5) | 1387-1399 | 2011 |

祖父江 元

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|----------------------------|----|---------------------------------|------|
| Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M | Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases | Neurorehabil Neural Repair | | Dec 2 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Hashizume A, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Tanaka F, Sobue G | Difference in chronological changes of outcome measures between untreated and placebo-treated patients of spinal and | J Neurol | | Sep 28 [Epub ahead of print] | 2011 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------------|----------|-----------|------|
| | bulbar muscular atrophy | | | | |
| Kato S, Watanabe H, Senda J, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Kaga T, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G | Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness | J Neurol | 259(2) | 318-326 | 2012 |
| Uchida K, Hirayama M, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Sobue G | Tremor is attenuated during walking in essential tremor with resting tremor but not parkinsonian tremor | J Clin Neurosci | 18(9) | 1224-1228 | 2011 |
| Tsujimoto M, Senda J, Ishihara T, Niimi Y, Kawai Y, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G | Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging | J Neurol Sci | 307(1-2) | 34-40 | 2011 |
| Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Hama T, Watanabe H, Sobue G | Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in parkinson's disease? | Mov Disord | 26(10) | 1869-1874 | 2011 |
| Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, Uchida K, Hama T, Hara T, Niimi Y, Ito M, Ohno K, Sobue G | Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease | Parkinsonism Relat Disord | 17(1) | 46-49 | 2011 |
| 熱田直樹, 渡辺宏久, 伊藤瑞規, 中村亮一, 千田 譲, 加藤重典, 祖父江 元 | 日本版ALSFRS-Rを用いた電話調査によるALS患者の評価-広域的前向き縦断調査への応用 | BRAIN and NERVE | 63(5) | 491-496 | 2011 |

高嶋 博

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|---|------------------|--------|----------------|------|
| Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Inamori Y, Sangatsuda Y, Michizono K, Watanabe O, Hatakeyama H, Goto Y, Arimura K, Takashima H | A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy | Acta Neuropathol | 121(6) | 775-783 | 2011 |
| Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, Takashima H | A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyperCKemia | Ann Neurol | 70(3) | 486-492 | 2011 |
| Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Tanabe N, Takashima H, Nomoto M | Three SCA2 siblings with Ataxia, Parkinsonism, and Motor Neuronopathy | Intern Med | 50(13) | 1429-1432 | 2011 |

瀧山 嘉久

書籍

| 著者名 | 論文題名 | 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 (最初-最後) |
|-------------------------|--|---------------|------------------------|------------------------------|---------|----------|----------------|
| Shimazaki H, Takiyama Y | Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): clinical, radiological and epidemiological aspects | Eldson Storey | Spinocerebellar ataxia | InTech-Open Access Publisher | Croatia | in press | |

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|---|----------------------------|--------|------------------------------------|------|
| Shimazaki H, <u>Takiyama Y</u> , Honda J, Sakoe K, Namekawa M, Tsuboi Y, Suzuki C, Baba M, Nakano I | Middle cerebellar peduncles and pontine T2 hypointensities in ARSACS | J Neuroimaging | | Jan 23 [Epub ahead of print] | 2012 |
| Haga R, Miki Y, Funamizu Y, Kon T, Suzuki C, Ueno T, Nishijima H, Arai A, Tomiya M, Shimazaki H, <u>Takiyama Y</u> , Baba M | Novel compound heterozygous mutations of the SACS gene in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay | Clin Neurol Neurosurg | | Dec 30 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Namekawa M, <u>Takiyama Y</u> , Honda J, Sakoe K, Naoi T, Shimazaki H, Yamagata T, Momoi M, Nakano I | A novel adult case of juvenile-onset Alexander disease: complete remission of neurological symptoms for over 12 years, despite insidiously progressive cervicomedullary atrophy | Neurol Sci | | Dec 24 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Shindo K, Watanabe H, Ohta E, Nagasaka T, Shiozawa Z, <u>Takiyama Y</u> | Sympathetic sudomotor neural function in amyotrophic lateral sclerosis | Amyotroph Lateral Scler | 12(1) | 39-44 | 2011 |
| Nagasaka T, Nagasaka K, Ohta E, Shindo K, <u>Takiyama Y</u> , Shiozawa Z, Miyazawa N, Yamasaki N, Mori N, Onda H, Shinohara T | Cerebral hypermetabolism demonstrated by FDG-PET in familial Creutzfeldt-Jakob disease | Clin Nucl Med | 36(8) | 725-727 | 2011 |
| Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, Hartka T, Sokohl A, Schiffmann R, Gordish-Dressman H, Albin R, Amartino H, Brockman K, Dinopoulos A, Dotti MT, Fain D, Fernandez R, Ferreira J, Fleming J, Gill D, Griebel M, Heilstedt H, Kaplan P, Lewis D, Nakagawa M, Pedersen R, Alyssa R, Sawaishi Y, Schneider M, Sherr E, <u>Takiyama Y</u> , Wakabayashi K, Grospe JR, Vanderver A | GFAP mutations, age at onset and clinical subtypes in Alexander disease | Neurology | 77(13) | 1287-1294 | 2011 |
| Ohta E and <u>Takiyama Y</u> | MRI findings in neuroferritinopathy | Neurol Res Int | 2012 | 197438 | 2012 |
| <u>瀧山嘉久</u> | 皮質性小脳萎縮症 | 難病と在宅ケア | 16 | 47-49 | 2011 |
| <u>瀧山嘉久</u> , 石浦浩之, 嶋崎晴雄, 辻 省次, 西澤正豊 | 遺伝性痙性対麻痺の疫学 -JASPAC- | 神経内科 | 74 | 141-145 | 2011 |
| <u>瀧山嘉久</u> | わが国における遺伝性痙性対麻痺の現状 | 臨床神経 | | | 印刷中 |

武田 篤

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|------------------------------|-------|----------------|------|
| Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, <u>Takeda A</u> . | Differentiating Parkinson' s disease from multiple system atrophy by [¹²³ I] meta- iodobenzylguanidine myocardialscintigraphy and olfactory test. | Parkinsonism Relat Disord | 17(9) | 698-700 | 2011 |
| Hasegawa T, Konno M, Baba T, | The AAA-ATPase VPS4 Regulates Extracellular | PLoS ONE | 6(12) | e29460 | 2011 |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|
| Sugeno N, Kikuchi A, Kobayashi M, Miura E, Tanaka N, Tamai K, Furukawa K, Arai H, Mori F, Wakabayashi K, Aoki M, Itoyama Y, <u>Takeda A.</u> | Secretion and Lysosomal Targeting of α -Synuclein. | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|

田中 真樹

書籍

| 著者名 | 論文題名 | 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 (最初-最後) |
|------------------------|---------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|-----|------|----------------|
| Tanaka M & Kunimatsu J | Thalamic roles in eye movements | SP Liversedge, ID Glichrist, S Everling | Oxford Handbook on Eye Movements | Oxford University Press | UK | 2011 | 235-256 |

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|------------------------|---|-----------------|--------|----------------|------|
| Tanaka M & Kunimatsu J | Contribution of the central thalamus to the generation of volitional saccades | Eur J Neurosci | 33(11) | 2046-2057 | 2011 |
| 國松 淳, 田中真樹 | 眼球運動制御からみた視床大脳経路の機能解析 | BRAIN and NERVE | 63 | 871-877 | 2011 |

辻 省次

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|------------|-------|----------------|------|
| 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 | Neurogenet | 12(2) | 117-121 | 2011 |

永井 義隆

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|--|---------------|--------|----------------|------|
| Popiel HA, Burke JR, Strittmatter WJ, Oishi S, Fujii N, Takeuchi T, Toda T, Wada K, *Nagai Y | The aggregation inhibitor peptide QBP1 as a therapeutic molecule for the polyglutamine neurodegenerative diseases | J Amino Acids | 2011 | 265084 | 2011 |
| Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, Chu J, Toda T | Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism- predominant spinocerebellar ataxia type 2 family | J Hum Genet | 56(4) | 330-334 | 2011 |
| Konya C, Hatanaka Y, Fujiwara Y, Uchida K, Nagai Y, Wada K, Kabuta T | Parkinson's disease- associated mutations in α -synuclein and UCH-L1 inhibit the unconventional secretion of UCH-L1 | Neurochem Int | 59(2) | 251-258 | 2011 |
| 永井義隆, 藤掛伸宏 | シヨウジヨウバエモデルから解明された TDP-43 プロテインパチーの分子病態 | 日本認知症学会誌 | 25(2) | 129-136 | 2011 |
| 永井義隆, 貫名信行 | QBP1 を応用した異常伸長ポリグルタミン蛋白質の特異的分解 | 臨床神経学 | 51(11) | 1108-1110 | 2011 |

中島 健二

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|--|--------------------------|-------|----------------|------|
| Nomura T, Inoue Y, Högl B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, Namba K, <u>Nakashima K</u> | Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy | Psychiatry Clin Neurosci | 65(3) | 264-271 | 2011 |
| 野村哲志, 井上雄一, <u>中島健二</u> | 二次性REM睡眠行動障害 α -シヌクレイノパチーを中心に | 睡眠医療 | 5(2) | 161-167 | 2011 |

中村 和裕

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|---|------------|--------|----------------|------|
| Shuvaev AN, Horiuchi H, Seki T, Goenawan H, Irie T, Iizuka A, Sakai N, Hirai H | Mutant PKC γ in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells in vivo | J Neurosci | 31(40) | 14324-14334 | 2011 |

西澤 正豊

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|---|----------------------------|----------|--------------------------------|------|
| Kanazawa M, Shimohata T, Endo K, Koike R, Takahashi H, <u>Nishizawa M</u> | A serial MRI study in a patient with progressive supranuclear palsy with cerebellar ataxia | Parkinsonism Relat Disord | | Dec 5 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Kasuga K, Ikeuchi T, Arakawa K, Yajima R, Tokutake T, <u>Nishizawa M</u> | A patient with fragile x-associated tremor/ataxia syndrome presenting with executive cognitive deficits and cerebral white matter lesions | Case Rep Neurol | 3(2) | 118-123 | 2011 |
| Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, <u>Sobue G</u> , <u>Nishizawa M</u> | Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases | Neurorehabil Neural Repair | | Dec 2 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Ozawa T, Saji E, Yajima R, Onodera O, <u>Nishizawa M</u> | Reduced bowel sounds in Parkinson's disease and multiple system atrophy patients | Clin Auton Res | 21(3) | 181-184 | 2011 |
| Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, Ozawa T, <u>Nishizawa M</u> | Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple system atrophy | Neurology | 76(21) | 1841-1845 | 2011 |
| Takado Y, Igarashi H, Terajima K, Shimohata T, Ozawa T, Okamoto K, <u>Nishizawa M</u> , Nakada T | Brainstem metabolites in multiple system atrophy of cerebellar type: 3.0-T magnetic resonance spectroscopy study | Mov Disord | 26(7) | 1297-1302 | 2011 |
| Yamazaki H, Nozaki H, Onodera O, Michikawa T, <u>Nishizawa M</u> , Mikoshiba K | Functional characterization of the P1059L mutation in theinositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 identified in a Japanese SCA15 family | Biochem Biophys Res Commun | 410(4) | 754-758 | 2011 |
| Yokoseki A, Ishihara T, Koyama A, Shiga A, Yamada M, Suzuki C, Sekijima Y, Maruta K, Tsuchiya M, Date H, Sato T, Tada M, Ikeuchi T, Tsuji S, <u>Nishizawa M</u> , Onodera O | Genotype-phenotype correlations in early onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminaemia | Brain | 134(Pt5) | 1387-1399 | 2011 |

貫名 信行

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|--|----------------------------|----------|----------------|------|
| Bauer PO, Hudec R, Ozaki S, Okuno M, Ebisui E, Mikoshiba K & Nukina N | Genetic ablation and chemical inhibition of IP3R1 reduce mutant huntingtin aggregation | Biochem Biophys Res Commun | 416(1-2) | 13-17 | 2011 |
| Matsumoto G, Wada K, Okuno M, Kurosawa M & Nukina N | Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins | Mol Cell | 44(2) | 279-289 | 2011 |
| Doi H, Yoshida K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y & Matsumoto N | Exome Sequencing Reveals a Homozygous SYT14 Mutation in Adult-Onset, Autosomal-Recessive Spinocerebellar Ataxia with Psychomotor Retardation | Am J Hum Genet | 89(2) | 320-327 | 2011 |

水澤 英洋

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|--|----------------|--------|----------------|------|
| Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Toyoshima Y, Takahashi H, Kato T, Takao M, Murayama M, 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 | 2012 |
| Obayashi M, Ishikawa K, Izumi Y, Takahashi M, Niimi Y, Sato N, Onodera O, Kaji R, Nishizawa M, Mizusawa H | Prevalence of inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor type 1 gene (ITPR1) deletion, the mutation for spinocerebellar ataxia type 15 (SCA15), in Japan screened by gene dosage | J Hum Genet | | in press | 2012 |
| Ishikawa K, Dürr A, Klopstock T, Müller S, De Toffol B, Vighetto A, Marelli C, Wichmann HE, Illig T, Niimi Y, Sato N, Amino T, Stevanin G, Brice A, Mizusawa H | Pentanucleotide repeats at the spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) locus in Caucasians | Neurology | 77(20) | 1853-1855 | 2011 |

宮井 一郎

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|----------------------------|----|----------------|------|
| Miyai I, Sonoda S, Nagai S, Takayama Y, Inoue Y, Kakehi A, Kurihara M, Ishikawa M | Results of new policies for inpatient rehabilitation coverage in Japan | Neurorehabil Neural Repair | 25 | 540-547 | 2011 |
| Higashimoto Y, Honda N, Yamagata T, Matsuoka T, Maeda K, Satoh R, Nishiyama O, Sano H, Iwanaga T, Miyara T, | Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease | Respiration | 82 | 492-500 | 2011 |

| | | | | | |
|--|--|----------------------------|--------|---------------------------------|------|
| Muraki M, Tomita K, Kume H, Miyai I, Tohda Y, Fukuda K | | | | | |
| Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Yagura H, Hattori N | Impaired motor learning by a pursuit rotor test reduces functional outcomes during rehabilitation of poststroke ataxia | Neurorehabil Neural Repair | 26(3) | 293-300 | 2012 |
| Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M | Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases | Neurorehabil Neural Repair | | Dec 2 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Miyai I | Challenge of neurorehabilitation for cerebellar degenerative diseases | Cerebellum | | Nov 16 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Kubota K | Cortical control of postural balance in patients with hemiplegic stroke | NeuroReport | 23(5) | 314-9 | 2012 |
| Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Okibayashi M, Danjo N, Ishikawa A, Inoue Y, Kubota K | Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery-related cortical activation | PLoS One | 7(3) | e32234 | 2012 |
| 河野悌司, 畠中めぐみ, 三原雅史, 矢倉 一, 服部憲明, 宮井一郎 | 内科医のための脳卒中Up date脳卒中のリハビリテーション | 診断と治療 | 99(1) | 87-92 | 2011 |
| 宮井一郎 | 運動失調に対するリハビリテーション | 神経治療学 | 28(1) | 49-51 | 2011 |
| 宮井一郎 | 小脳性運動失調のリハビリテーション | 神経内科 | 74(3) | 275-280 | 2011 |
| 宮井一郎 | リハビリテーション療法の有効性のエビデンス | 日本医師会雑誌 | 140(1) | 72 | 2011 |
| 服部憲明, 宮井一郎 | 機能回復と可塑性 | Clinical Neuroscience | 29(7) | 839-841 | 2011 |
| 河野悌司, 畠中めぐみ, 三原雅史, 服部憲明, 日野太郎, 矢倉 一, 宮井一郎 | 神経リハビリテーション | 総合リハビリテーション | 39(12) | 1151-1156 | 2011 |

吉田 邦広

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|----------------|-------|----------------|------|
| Doi H, Yoshida K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y & Matsumoto N | Exome Sequencing Reveals a Homozygous SYT14 Mutation in Adult-Onset, Autosomal-Recessive Spinocerebellar Ataxia with Psychomotor Retardation | Am J Hum Genet | 89(2) | 320-327 | 2011 |

若林 孝一

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|---|---------------|----|----------------|------|
| Mori F, Tanji K, Odagiri S, Hattori M, Hoshikawa Y, Kono C, Yasui K, Yokoi S, Hasegawa Y, Kamitani T, Yoshida M, Wakabayashi K | Ubiquitin-related proteins in neuronal and glial intranuclear inclusions in intranuclear inclusion body disease | Pathol Int | | in press | |
| Tanji K, Mori F, Kakita A, | Alteration of autophagosomal | Neurobiol Dis | 43 | 690-697 | 2011 |

| | | | | | |
|--|--|----------------------------|----|----------|------|
| Takahashi H, <u>Wakabayashi K</u> | proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease | | | | |
| Mori F, Tanji K, Kon T, Odagiri S, Hattori M, Hoshikawa Y, Kono C, Yasui K, Yokoi S, Hasegawa Y, Yoshida M, <u>Wakabayashi K</u> | FUS immunoreactivity of neuronal and glial intranuclear inclusions in intranuclear inclusion body disease | Neuropathol Appl Neurobiol | | in press | |
| Miki Y, Mori F, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, <u>Wakabayashi K</u> | Accumulation of histone deacetylase 6, an aggresome-related protein, is specific to Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions | Neuropathology | 31 | 561-568 | 2011 |

阿部 康二

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|---|--|----------------|-------|----------------|------|
| Kobayashi H, <u>Abe K</u> , Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Liu W, Okuda H, Koizumi A | Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement | Am J Hum Genet | 89(1) | 121-130 | 2011 |
| Ikeda Y, Nagai M, Kurata T, Yamashita T, Ohta Y, Nagotani S, Deguchi K, Takehisa Y, Shiro Y, Matsuura T, <u>Abe K</u> | Comparisons of acoustic function in SCA31 and other forms of ataxias | Neurol Res | 33(4) | 427-432 | 2011 |
| 亀高さつき, 池田佳生, <u>阿部康二</u> | 岡山大学神経内科における遺伝子検査1,000件の臨床疫学的解析 | 臨床神経学 | 51 | 471-477 | 2011 |
| 池田佳生, <u>阿部康二</u> | 神経内科領域の難治性疾患診療 | 岡山医学会雑誌 | 123 | 227-230 | 2011 |

嶋崎 晴雄

書籍

| 著者名 | 論文題名 | 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 (最初-最後) |
|---------------------------------|--|------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|----------|----------------|
| <u>Shimazaki H</u> | Clinical aspects of anti-NMDA receptor encephalitis | Daisuke Hayasaka | Pathogenesis of encephalitis | InTech | Rijeka, Croatia | 2011 | 255-266 |
| <u>Shimazaki H</u> , Takiyama Y | Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): clinical, radiological and epidemiological aspects | Eldson Storey | Spinocerebellar ataxia | InTech-Open Access Publisher | Croatia | in press | |

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|--|---|----------------|----|---------------------------------|------|
| Shimazaki H, Takiyama Y, Honda J, Sakoe K, Namekawa M, Tsuboi Y, Suzuki C, Baba M, Nakano I | Middle cerebellar peduncles and pontine T2 hypointensities in ARSACS | J Neuroimaging | | Jan 23 [Epub ahead of print] | 2012 |
| Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Sakoe K, Naoi T, <u>Shimazaki H</u> , Yamagata T, Momoi M, Nakano I | A novel adult case of juvenile-onset Alexander disease: complete remission of neurological symptoms for over 12 years, despite insidiously progressive cervicomedullary atrophy | Neurol Sci | | Dec 24 [Epub ahead of print] | 2011 |
| Haga R, Miki Y, Funamizu Y, | Novel compound heterozygous mutations of | Clin Neurol | | Dec 30 | 2011 |

| | | | | | |
|---|--|------------|-------|-----------------------|------|
| Kon T, Suzuki C, Ueno T, Nishijima H, Arai A, Tomiyama M, Shimazaki H, Takiyama Y, Baba M | the SACS gene in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay | Neurosurg | | [Epub ahead of print] | |
| 嶋崎晴雄 | 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺の臨床—SPG11, ARSACSを中心に— | 神経内科 | 74(2) | 127-134 | 2011 |
| 瀧山嘉久、石浦浩之、嶋崎晴雄、辻 省次、西澤正豊 | 遺伝性痙性対麻痺の疫学 -JASPAC- | 神経内科 | 74 | 141-145 | 2011 |
| 中原圭一、嶋崎晴雄、澤田幹雄、中野今治 | 当院におけるPosterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) 12症例の検討 | 日本神経救急学会雑誌 | 23(2) | 24-28 | 2011 |
| 松本卓也、松本健二、坂元伸吾、嶋崎晴雄、小林聡幸、加藤敏 | 一級症状 (K. Schneider) を呈した抗NMDA受容体脳炎の一例 | 精神科治療学 | 26(8) | 1035-1043 | 2011 |

金井 数明

雑誌

| 著者名 | 論文題名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ (最初-最後) | 出版年 |
|-----------------------------|--|--------------|----------|----------------|------|
| Makino T, Ito S, Kuwabara S | Involvement of pontine transverse and longitudinal fibers in multiple system atrophy: a tractography-based study | J Neurol Sci | 303(1-2) | 61-66 | 2011 |

VI. 班員名簿

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 班員名簿

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 等 | 職 名 |
|---------|----------------------|--|---|
| 研究代表者 | 佐々木秀直 | 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 | 教授 |
| 研究分担者 | 宇川義一 | 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 | 教授 |
| | 岡澤 均 | 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野 | 教授 |
| | 小野寺 理 | 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター | 准教授 |
| | 吉良潤一 | 九州大学大学院医学研究院神経内科 | 教授 |
| | 祖父江 元 | 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 | 教授 |
| | 高嶋 博 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 | 教授 |
| | 瀧山嘉久 | 山梨大学医学部神経内科学 | 教授 |
| | 武田 篤 | 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野 | 准教授 |
| | 田中真樹 | 北海道大学大学院医学研究科認知行動学分野 | 教授 |
| | 辻 省次 | 東京大学医学部附属病院神経内科 | 教授 |
| | 永井義隆 | 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部 | 室長 |
| | 中島健二 | 鳥取大学医学部医学科脳神経科学講座脳神経内科学分野 | 教授 |
| | 中村和裕 | 群馬大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座神経生理学 | 准教授 |
| | 西澤正豊 | 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野 | 教授 |
| | 貫名信行 | 独立行政法人理化学研究所構造神経病理研究チーム | チームリーダー |
| | 水澤英洋 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)分野 | 教授 |
| | 宮井一郎 | 社会医療法人大道会森之宮病院神経リハビリテーション研究部 | 大道会副理事長兼 森之宮病院院長代理兼 神経リハビリテーション 研究部長 |
| 吉田邦広 | 信州大学医学部神経難病学講座 | 特任教授 | |
| 若林孝一 | 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座 | 教授 | |
| 研究協力者 | 阿部康二 | 岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科学 | 教授 |
| | 内海 潤 | 京都大学大学院薬学研究科最先端創薬研究センター | 特定教授 |
| | 嶋崎晴雄 | 自治医科大学神経内科 | 講師 |
| | 金井数明 | 千葉大学医学部神経内科 | 助教 |
| | 中馬孝容 | 滋賀県立成人病センターリハビリテーションセンター医療部リハビリテーション科 | 部長 |
| | 加藤丈夫 | 山形大学医学部第3内科 | 教授 |
| | 湯浅龍彦 | 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科 | センター長 |
| 班 友 | 和田圭司 | 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部 | 部長 |
| 事務局 | 矢部一郎 | 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学大学院医学研究科神経内科学 TEL 011-706-6028 FAX 011-700-5356 | 准教授 |
| | | 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学系事務部会計課外部資金担当 TEL 011-706-5516 FAX 011-706-7873 | |
| 経理事務担当者 | 吉川幸児 | 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学系事務部会計課外部資金担当 TEL 011-706-5516 FAX 011-706-7873 | |