

201135015A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）

次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の  
発症機構の解明に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸田 達史

神戸大学大学院医学研究科神経内科学

平成24（2012）年 5月

# 目 次

I. 総括研究報告	
次世代シークエンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に 関する研究 -----	1
神戸大学大学院医学研究科神経内科 戸田 達史	
II. 分担研究報告	
1. 次世代シークエンサーによるパーキンソン病多発家系のエクソーム シークエンスによる PD 遺伝子同定へのアプローチ -----	7
神戸大学大学院医学研究科神経内科 戸田 達史	
2. 大規模リソースと次世代シークエンサーを基盤とした孤発性 ALS の 発症・病態機構解明 -----	10
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 祖父江 元	
3. 次世代シークエンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に 関する研究 -----	12
順天堂大学医学部脳神経内科 服部 信孝	
4. 次世代シークエンサーを用いた孤発性 ALS 遺伝子解析 -----	18
東北大学大学院医学系研究科神経内科 青木 正志	
5. 次世代シークエンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に 関する研究 -----	20
鳥取大学医学部脳神経内科 中島 健二	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	31

## I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業）  
総括研究報告書

次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に関する研究  
研究代表者 戸田達史 神戸大学大学院医学研究科神経内科 教授

研究要旨

パーキンソン病の、エクソンに存在する Rare ながら強い遺伝子リスクを発見するため、多発家系について、次世代シーケンサーによるエクソームシーケンス（全エクソン塩基配列の解読）を行った。試験的に、同胞例 2 検体について、次世代シーケンサーによる全エクソン解読を行った。参照配列へのマッピングと多型・変異の検出などのパーソナルゲノム情報解析を行い、検出した多型・変異から既知の多型・変異を引き算したところ、同胞に共通する新規の多型・変異を、321 個検出した。多発家系の次世代シーケンサー解析により候補遺伝子が絞り込まれたが、1つの小家系のみからでは、まだ候補が多すぎるので、今後、より多くの家系・検体を重ねていく必要がある。また、絞られた候補を孤発例で検証する（サンガー・次世代シーケンサー）ことにより孤発例への広がりをしらべ、さらに、自験のゲノムワイド関連解析データをつかうことにより、家族例・孤発例を統合したゲノム解析をおこなって、パーキンソン病遺伝子同定を目指す。また原因遺伝子が未知の遺伝性 PD 家系において連鎖解析を行いその遺伝子座を決定し、さらにエクソーム解析を行った。本年度は遺伝性因子を同定しやすい家族性パーキンソン病の 3 家系についてエクソーム解析を行った。20 家系以上で SNP array を用い、家系の linkage analysis も並行し、候補領域の絞り込みも行った。得られた結果に基づき、多数の変異の中から家系内での解析を行い、候補の変異を効率的に絞り込み新規原因遺伝子変異の同定に繋がられるよう、家系を含む約 420 の新規の対象群を収集、追加することができてきている。

次世代シーケンサーを利用した孤発性 ALS の発症・病態機構解明に向けて、ALS の大規模リソースの拡充と充実を行った。前向き臨床情報に加えて DNA の集積を行い、今年度までに ALS 患者 630 例、コントロール 200 例のコホート形成に至っている。これらのリソースを用い、来年度はエクソーム解析に着手すべく準備を進めた。特に充実した前向き臨床情報の集積は、ALS 発症のみならず、臨床像、進行、予後の多様性に関与する rare variants の同定につながることを期待される。また収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる 95 家系について、引き続きサンガー法による既知の原因遺伝子解析を行い、解析した家族性 95 家系では 23 家系に *SOD1* 異常、10 家系に *FUS/TLS* 遺伝子異常を認めたと、TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP) に関しては遺伝子異常を伴う家系は認められなかった。今後は次々に明らかとなる新規原因遺伝子の解析を孤発性 ALS 患者を含めて進めていく必要がある。

タウオパチーとされる進行性核上性麻痺 (PSP) や大脳皮質基底核変性症 (CBD) を含むパーキンソン症候群 (PS)、前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、通常は孤発性であり、中年期以降に発症する緩徐進行性の変性疾患である。未だ有効な根治療法はなく、各疾患の関連や相違など疾患分類位置づけに関しても多くの議論がなされてきている。本研究では、各疾患の診断、病態解明、治療法の開発に寄与する臨床情報の整った PS・FTLD の、遺伝子試料収集体制の整備を行うことを目的とし、鳥取県において地域での遺伝子試料収集体制の整備を進めると共に、全国多施設共同研究体制の整備を進めた。

## 研究分担者

祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科・教授  
服部 信孝 順天堂大学脳神経内科・主任教授  
青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科・教授  
中島 健二 鳥取大学医学部脳神経内科・教授

## A. 研究目的

本研究は「希少性、原因不明、効果的な治療法未確立、生活面への長期にわたる支障」の4要素を満たす神経難病のうち、「大部分は孤発性だが一部家族性・メンデル遺伝をとるパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD) といった代表的な神経難病」を対象にする。パーキンソン病は中高年に発症し、ドパミンニューロンの変性により振戦、筋固縮など運動障害を主症状とし、PSP、CBD とパーキンソン症候群を形成する。一方、ALS は進行性の筋萎縮と筋力低下をきたし平均3-4年で死亡に至る過酷な神経難病であり、その重篤さと患者および家族に課せられる過酷な運命から、難病中の難病と言われており、その克服は喫緊の課題となっている。

これらの神経難病では、根治療法や予防法は一つとして無く、その多くは病因も不明であり、発症機序は何れも未解明であり、診断法や診断基準も未だ十分ではない。またこれらの遺伝背景について一部は明らかになってきたものの、SNP だけでは遺伝率は説明できず、次世代シーケンサーを用いて寄与度の高い rare variants を見いだすことが重要である。また単一遺伝性患者においても、まだ約半数は原因遺伝子は発見されていない。

本研究ではパーキンソン病、ALS、PSP・CBD を含めたタウオパチー遺伝子を発見すべく、拠点研究班との連携のもとで、次世代シーケンサ

ーを世界に先駆け孤発性神経難病に応用する

1) 豊富な検体を収集済みのパーキンソン病 (2,400 検体) および ALS (550 例)、その中でも特に強い疾患リスク遺伝子をもつと推測される血族婚患者および多発家系の患者に焦点をあて、多数検体の全エクソームシーケンス解析を行い、メンデル遺伝を引き起こす原因変異や強い疾患リスクとなる Rare variant を発見、2) 新たに発見される遺伝子について、大部分を占める孤発性発症の検体をリシーケンスし、孤発性パーキンソン病の遺伝子リスクに迫る、3) さらに孤発性パーキンソン病、孤発性 ALS を数百例全エクソームシーケンス解析して孤発性リスクを見いだす、4) より希少性疾患であるために収集が困難な PSP、CBD を含めたタウオパチーの収集体制を整備し収集し解析、5) 得られた variants と前向き臨床情報との連関を解析し、真に臨床に結びついた遺伝子の同定、これを診断および予後予測マーカーさらには治療法開発へと展開すること、を行う。

## B. 研究方法 C. 研究結果

①次世代シーケンサーによるパーキンソン病多発家系のエクソームシーケンスによる PD 遺伝子同定へのアプローチ (戸田)

姉妹発症例の患者2症例 (II-1, II-2) のゲノム DNA を標準的な方法で抽出した。これらゲノム DNA から、SureSelect Human All Exon 50Mb (Agilent) を用いて、全エクソン (エクソーム) を抽出、次世代シーケンサー (Illumina 社、HiSeq2000) により全エクソームシーケンスを行った。シーケンスデータについて、reference ゲノム配列 (hg19) に対して BWA ソフトウェアでマッピングを行い、GATK ソフトウェアで、参照配列との相違 (Alternative allele, ALT) を検出した。その後、dbSNP データベースに登録されている既知の SNP を取り除くことに

より、新規の ALT を抽出した。

2 検体のエクソーム解読データは、平均 depth がそれぞれ 243, 177 であった。また、RefSeq のエクソンの 87%以上の領域を coverage16 以上で被覆しており、十分な deep sequencing を達成、可及的に高精度のシーケンズデータを得ることができていると判断した。

新規の ALT は、11-1 で 690 個、11-2 で 694 個検出した。本家系の原因変異は、患者で共通していると考えられるので、これら 2 検体の患者での共通 ALT の数を検討したところ、優性モデルで 295 個、劣性モデルで 20 個であった。

### ②次世代シーケンサーを用いたパーキンソン病の発症機構の解明に関する研究（服部）

当施設で昨年度までに構築した DNA バンクのパーキンソン病および類縁疾患 2900 例（約 750 の家族性パーキンソン病症例）を超える症例につき、次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析を行う。見つかった mutation、variant について、約 800 検体からなる健常コントロール群でも直接塩基配列決定法などにより解析を行う。必要に応じ、他施設とも解析データを統合の上評価する。

本年度は、常染色体優性遺伝性パーキンソン病、常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の、それぞれ 350 を超える家系のうち候補 5 家系を、次世代シーケンサーを用い全ゲノムもしくは全 exon 解析を行い、候補遺伝子変異を複数同定した。さらなる研究のために症例の蓄積、抽出を行った。昨年度のみで、当施設の PD の遺伝子バンクは新規約 420 症例を登録することができ、来年度以降の解析に繋げることができた。

### ③大規模リソースと次世代シーケンサーを基盤とした孤発性 ALS の発症・病態機構解明（祖父江）

次世代シーケンサーを使って孤発性 ALS の発症、進展に係わる遺伝子を同定していくためには、これまで行われてきたゲノムワイド関連解析 (GWAS) 同様、大規模リソースの構築がその基盤となる。そこで、平成 23 年度は、平成 24 年度から開始予定の解析に備えて孤発性 ALS リソースの拡充と充実に努めた。

我々が主導し、全国 25 施設が参加する ALS 患者の大規模前向きコホートは平成 18 年の登録開始以来、平成 23 年度中に第一目標であった登録数 500 例を超え、630 例にまで至っている。また、主として患者の配偶者より得たコントロールサンプルの集積数も 200 例を超えている。このリソースでは、前向き臨床情報、DNA、B cell line を蓄積しており、この 3 点が結び付けられた大規模リソースは世界的にも類を見ないものとなっている。

### ④次世代シーケンサーを用いた孤発性 ALS 遺伝子解析（青木）

当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる家族性 ALS 95 家系についてサンガー法にて遺伝子解析を行った。SOD1、FUS/TLS に加えて TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP) についての解析を加えて行った。孤発性 ALS に関しては臨床情報と一緒に検体の収集を行った。

家族性 ALS 遺伝子解析を行ったところ 23 家系に SOD1 異常、10 家系に FUS/TLS 遺伝子異常を認めた。TDP43 に関しては遺伝子異常を伴う家系は認められなかった。今回新たに解析した VCP 遺伝子についても 95 家系内では遺伝子変異は認められなかった。次世代シーケンズについては解析プラットフォームの検討を行った。

### ⑤PSP・CBD を含めたタウオパチー（中島）

1) 鳥取県における患者登録体制の整備

鳥取県における特定疾患申請患者の把握、医療機関調査を鳥取県難病相談・支援センターと連携して研究を進め、患者登録体制を整備した。

## 2) 全国 PS・FTLD 遺伝子試料収集共同研究体制

a) 厚生労働省科学研究費補助金事業難治性疾克服事業“神経変性疾患に関する調査研究”班（以下、“神経変性班”）との連携による研究体制の整備

“神経変性班”に協力を依頼し、全国的ネットワークによる多施設共同による遺伝子収集研究体制の整備を進めた。

### b) 個別参加による医療機関との連携

上記研究班には属さないが、PS や FTLD 研究を積極的に進めている施設にも協力を依頼し、広く研究協力が得られる研究体制の整備を開始した。

### 1) 遺伝子試料の収集

PS・FTLD の患者登録を行なうとともに、2011 年 12 月までに、PSP 21 例、CBD 9 例、FTLD 5 例について臨床情報と共にゲノム DNA を収集した。

## 2) 全国共同研究体制の整備

“神経変性班”所属施設や、その他の PS・FTLD などの神経変性疾患の診療・研究に積極的に取り組んでいる施設に本研究協力を依頼した。多施設の参加による収集体制の整備に向けて、本研究計画について、鳥取大学医学部倫理委員会に申請し、承認を受けた。この申請において、上述の“神経変性班”所属施設や、その他の参加予定施設についても共同研究機関として承認を得た。今後、参加各施設の倫理委員会で本研究の承認を得ていく予定である。

### (倫理面への配慮)

ヒト遺伝子解析については、倫理委員会の承認を得ており、プライバシーの保護、人権擁護上等の問題について十分に配慮し、個人情報の保管体制を整え、文書でインフォームドコンセ

ントの得られた試料を用い、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等関係法令を遵守した。

## D. 考察

姉妹 2 検体の患者での共通 ALT の数を検討したところ、優性モデルで 295 個、劣性モデルで 20 個であった。これらの中に、本家系の疾患原因変異が存在すると期待される。1 つの小家系のみでは、絞り込みがたらず疾患遺伝子に達せないが、こういった家系を多数重ね合わせるにより、家族性遺伝子や強い疾患リスクとなる Rare Variant を同定できると考えている。また、全エクソン塩基配列解読を孤発性 PD に応用することで、これまで技術的にアプローチの困難であった、Rare ではあるが強い PD リスクを同定できると推定された。

常染色体優性遺伝性パーキンソン病、常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の候補 5 家系のこれまでの解析により新規原因遺伝子の同定につながる可能性が高い結果が得られたため、他の家系での変異解析を進めている。それと同時に、大規模な網羅的解析結果を評価し、さらには、得られたデータから機能解析を行うことで病態解明に繋がり得ると考えられた。また臨床データから主症状、周辺症状を引き起こす主病態、周辺病態についてもアプローチをし、神経変性疾患における諸症状に対する治療法の開発に繋がる可能性が考えられた。今後次世代シーケンサーのランニングコストはより安価になり、迅速に大量のデータが得られるようになる可能性が高く、今後の研究に期待が寄せられる。

平成 24 年度から、次世代シーケンサーを用いて孤発性 ALS 患者とコントロールのエクソーム解析を行い、発症に関わる rare variants の同定をめざしている。一方で、患者で得られた配列情報と前向き自然歴情報を解析すること

で、臨床像、進行、予後の多様性に関与する因子の同定も可能となる。実際、我々の ALS コホートをを用いた GWAS 結果に基づく予備的検討でも、発症からの経過に影響を与える可能性のある SNPs が同定されているので、次世代シーケンサーによる検討では、さらに重要な rare variants が明らかになることが期待される。

今回の東北大における 95 家系の解析では VCP 遺伝子変異を伴う家系は認められず、現在のところ、SOD1, FUS/TLS 遺伝子の変異が国内の家族性 ALS の原因遺伝子として約 10% 程度をしめることが確認された。FUS/TLS 変異を持つ ALS は若年発症でかつ病気の進行が非常に早いことが特徴である。変異部位は FUS/TLS の C 末端部分に集中しており、変異によっては発症、進行がやや緩やかな変異もあるようであった。R521C は全世界で共通してみられる重要な変異である。今後も新規報告されつつあり新規遺伝子の解析をサンガー法と次世代シーケンサーの併用にて確認していく必要がある。さらには孤発性 ALS の検体数を増やす必要がある。

鳥取県においては鳥取県難病相談・支援センターと連携し、地域における生体試料収集研究体制を整備した。PS・FTLD 患者の遺伝子試料収集が進めば国際的にも意義ある研究が可能となることが期待される。本研究を継続することにより一層の遺伝子試料収集が進み、国際的研究に発展するものと考えている。今後、“神経変性班”の構成班員施設などの PS・FTLD の診療・研究に積極的に関与してきている施設に本研究への協力を依頼し、各施設で倫理委員会の承諾を得て頂き、多施設での収集を進める。

## E. 結論

パーキンソン病の、エクソンに存在する Rare ながら強い遺伝子リスクを発見するため、多発

家系について、次世代シーケンサーによるエクソームシーケンス（全エクソン塩基配列の解読）を行った。多発家系の次世代シーケンサー解析により候補遺伝子が絞り込まれたが、1 つの小家系のみからでは、まだ候補が多すぎるので、今後、より多くの家系・検体を重ねていく必要がある。また、絞られた候補を孤発例で検証する（サンガー・次世代シーケンサー）ことにより孤発例への広がりをしらべ、さらに、自験のゲノムワイド関連解析データをつかうことにより、家族例・孤発例を統合したゲノム解析をおこなって、パーキンソン病遺伝子同定を目指す。

来年度以降の大きな成果に繋げられるよう、新規症例の蓄積と共に基盤も強固にしつつ、研究を進めることができた。家系の解析から新規遺伝子の同定から、孤発性 PD における新規遺伝子の果たす役割も明らかになっていくことが期待された。次年度以降、家族性 PD の解析結果を生かしながら、孤発性 PD においても次世代シーケンサーを用いて遺伝的要因を解明し、発症機序の解明に繋げるべく研究を推進する。

次世代シーケンサーによる孤発性 ALS のエクソーム解析を行うための最重要の基盤として、ALS630 例、コントロール 200 例の DNA、前向き臨床情報から成る大規模コホートの構築を行った。

東北大学にて遺伝子解析を行った家族性 ALS 95 家系について検討した。今後も孤発性を含めた患者検体を増やし、新規遺伝子検索を進めていくことが重要である。

PS・FTLD の遺伝子試料収集研究体制の整備を行った。今後、本研究をさらに推進することにより、多数例での遺伝子試料収集が望まれる。



## II. 分担研究報告

次世代シーケンサーによるパーキンソン病多発家系のエクソームシーケンスによる  
PD 遺伝子同定へのアプローチ

研究代表者 戸田達史 神戸大学大学院医学研究科神経内科 教授

研究要旨

パーキンソン病の、エクソンに存在する Rare ながら強い遺伝子リスクを発見するため、多発家系について、次世代シーケンサーによるエクソームシーケンス（全エクソン塩基配列の解読）を行った。試験的に、同胞例 2 検体について、次世代シーケンサーによる全エクソン解読を行った。参照配列へのマッピングと多型・変異の検出などのパーソナルゲノム情報解析を行い、検出した多型・変異から既知の多型・変異を引き算したところ、同胞に共通する新規の多型・変異を、321 個検出した。多発家系の次世代シーケンサー解析により候補遺伝子が絞り込まれたが、1つの小家系のみからでは、まだ候補が多すぎるので、今後、より多くの家系・検体を重ねていく必要がある。また、絞られた候補を孤発例で検証する（サンガー・次世代シーケンサー）ことにより孤発例への広がりをしらべ、さらに、自験のゲノムワイド関連解析データをつかうことにより、家族例・孤発例を統合したゲノム解析をおこなって、パーキンソン病遺伝子同定を目指す。

A. 研究目的

著しい進歩をとげている次世代シーケンサーのゲノム解読能を本症に応用。多発家系や血族婚例について、全エクソン 5000 万塩基 の配列を読み解く。また、孤発性 PD について、数百検体のエクソーム解読による、大規模エクソーム関連解析を行うことにより、家族性 PD 遺伝子や強い PD リスク遺伝子 (Rare variant 等) を同定、パーキンソン病の遺伝背景を解明することを目指す。

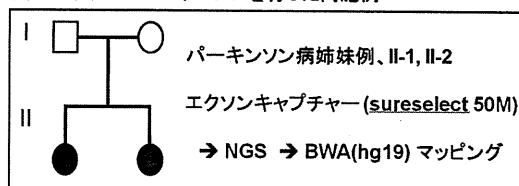
本年度は、試験的に、多発家系の同胞発症例 2 検体 (図 1) について、次世代シーケンサーによる全エクソン解読を行い、疾患原因となる変異がどの程度 1 家系で絞り込まれかを検討した。

B. 研究方法

姉妹発症例の患者 2 症例 (II-1, II-2) のゲノム DNA を標準的な方法で抽出した。これらゲノム DNA から、SureSelect Human All Exon 50Mb (Agilent) を用いて、全エクソン (エクソーム) を抽出、次世代シーケンサー (Illumina 社、HiSeq2000) によ

り全エクソームシーケンスを行った。シーケンスデータについて、reference ゲノム配列 (hg19) に対して BWA ソフトウェアでマッピングを行い、GATK ソフトウェアで、参照配列との相違 (Alternative allele, ALT) を検出した。その後、dbSNP データベースに登録されている既知の SNP を取り除くことにより、新規の ALT を抽出した。

図1. エクソームシーケンスを行った同胞例



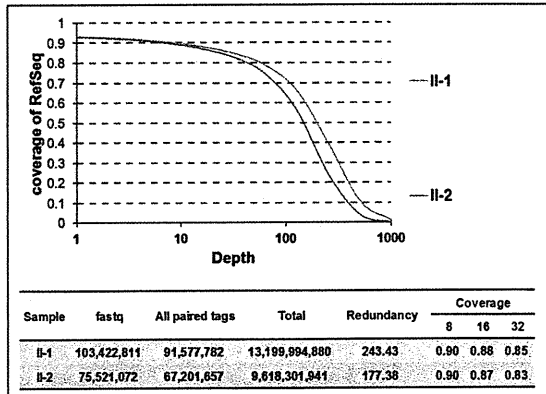
(倫理面への配慮)

なお、ヒト遺伝子解析については、倫理委員会の承認を得ており、プライバシーの保護、人権擁護上等の問題について十分に配慮し、個人情報 の保管体制を整え、文書でインフォームドコンセントの得られた試料を用い、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等関係法令を遵守した。

### C. 研究結果

2 検体のエクソーム解読データは、平均 depth がそれぞれ 243, 177 であった。また、RefSeq のエクソンの 87%以上の領域を coverage16 以上で被覆しており、十分な deep sequencing を達成、可及的に高精度のシークエンスデータを得ることができていると判断した(図 2)。

図2. エクソームシークエンスデータのRefseqエクソンに対するcoverage



新規の ALT は、II-1 で 690 個、II-2 で 694 個検出した。本家系の原因変異は、患者で共通していると考えられるので、これら 2 検体の患者での共通 ALT の数を検討したところ、優性モデルで 295 個、劣性モデルで 20 個であった(図 3)。

図3. 同胞でみられた参照配列(Ref)との相違配列(ALT)と、同胞間で一致するALTの数の検討

	II-1	II-2	II-1	II-2	No of SNV	
Ref/SNV	648	660	Ref/SNV	Ref/SNV	295	
SNV/SNV	42	34	Ref/SNV	SNV/SNV	2	
			SNV/SNV	Ref/SNV	4	
total	690	694	SNV/SNV	SNV/SNV	20	
dbSNPにないSNVは、1検体あたり650個程度、検出される					total	321
					姉妹例であるので、SNVは約半分共有されている	

### D. 考察

これらの中に、本家系の疾患原因変異が存在すると期待される。1つの小家系のみ、絞り込みがたらず疾患遺伝子に達せないが、こういった家系を多数重ね合わせるにより、家族性遺伝子や強い疾患リスクとなる Rare Variant を同定できると考えている。また、全エクソン塩基配列解読を孤発性 PD に応用することで、これまで技術的にアプローチの困難であった、Rare ではあるが強い PD リスクを同定で

きると推定された。

### E. 結論

パーキンソン病の、エクソンに存在する Rare ながら強い遺伝子リスクを発見するため、多発家系について、次世代シークエンサーによるエクソームシークエンス(全エクソン塩基配列の解読)を行った。多発家系の次世代シークエンサー解析により候補遺伝子が絞り込まれたが、1つの小家系のみからでは、まだ候補が多すぎるので、今後、より多くの家系・検体を重ねていく必要がある。また、絞られた候補を孤発例で検証する(サンガー・次世代シークエンサー)ことにより孤発例への広がりをしらべ、さらに、自験のゲノムワイド関連解析データをつかうことにより、家族例・孤発例を統合したゲノム解析をおこなって、パーキンソン病遺伝子同定を目指す。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- Taniguchi-Ikeda M et al, Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. Nature 478:127-31, 2011
- Sharma M et al, Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. Neurobiol Aging 32:2108.e1-5, 2011
- Kuga A et al, Endoplasmic reticulum stress response in P104L mutant caveolin-3 transgenic mice. Hum Mol Genet 20:2975-83, 2011
- Chihara N et al, Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci 108:3701-6.
- Sun H et al, Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. J Hum Genet 56:330-4, 2011
- Kruger R et al, A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of

Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease.  
Neurobiol Aging 32:548. e9-548. e18, 2011

日本神経学会第52回総会

The American Society of Human Genetics 61<sup>th</sup> Annual  
Meeting

2. 学会発表

日本人類遺伝学会第56回大会

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業）  
分担研究報告書

大規模リソースと次世代シーケンサーを基盤とした孤発性 ALS の発症・病態機構解明  
研究分担者 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

次世代シーケンサーを利用した孤発性 ALS の発症・病態機構解明に向けて、ALS の大規模リソースの拡充と充実を行った。前向き臨床情報に加えて DNA の集積を行い、今年度までに ALS 患者 630 例、コントロール 200 例のコホート形成に至っている。これらのリソースを用い、来年度はエクソーム解析に着手すべく準備を進めた。特に充実した前向き臨床情報の集積は、ALS 発症のみならず、臨床像、進行、予後の多様性に関与する rare variants の同定につながることを期待される。

A. 研究目的

現在 ALS の我が国における患者数は 8000 人程度と推定され、アルツハイマー病やパーキンソン病に比べて患者数は少ないものの、その重篤さと患者および家族に課せられる過酷な運命から、難病中の難病と言われており、その克服は喫緊の課題となっている。特に孤発性 ALS では疾患の手がかりを得ることが極めて困難なため、家族性 ALS に比べて研究の進展は大きく遅れをとっている。そこで、近年の革新的技術である次世代シーケンサーと、我々が構築してきている極めて質の高い ALS リソースを組み合わせることで、ALS にとって真に重要な病因・病態関連遺伝子の同定をめざし、病態解析、治療法開発へと繋げる。

B. 研究方法

次世代シーケンサーを使って孤発性 ALS の発症、進展に係わる遺伝子を同定していくためには、これまで行われてきたゲノムワイド関連解析 (GWAS) 同様、大規模リソースの構築がその基盤となる。そこで、平成 23 年度は、平成 24 年度から開始予定の解析に備えて孤発性 ALS リソースの拡充と充実を努めた。

(倫理面への配慮)

研究はヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、名古屋大学医学部倫理委員会をはじめ各機関の倫理委員会の承認を受けて行った。研究対象患者、コントロール検体の提供者に

対しては文書でのインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

我々が主導し、全国 25 施設が参加する ALS 患者の大規模前向きコホートは平成 18 年の登録開始以来、平成 23 年度中に第一目標であった登録数 500 例を超え、630 例にまで至っている。また、主として患者の配偶者より得たコントロールサンプルの集積数も 200 例を超えている。このリソースでは、前向き臨床情報、DNA、B cell line を蓄積しており、この 3 点が結び付けられた大規模リソースは世界的にも類を見ないものとなっている。

D. 考察

我々は平成 24 年度から、次世代シーケンサーを用いて孤発性 ALS 患者とコントロールのエクソーム解析を行い、発症に関わる rare variants の同定をめざしている。一方で、患者で得られた配列情報と前向き自然歴情報を解析することで、臨床像、進行、予後の多様性に関与する因子の同定も可能となる。実際、我々の ALS コホートを用いた GWAS 結果に基づく予備的検討でも、発症からの経過に影響を与える可能性のある SNPs が同定されているので、次世代シーケンサーによる検討では、さらに重要な rare variants が明らかになることが期待される。

## E. 結論

次世代シーケンサーによる孤発性 ALS のエクソーム解析を行うための最重要の基盤として、ALS630 例、コントロール 200 例の DNA、前向き臨床情報から成る大規模コホートの構築を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.* 45(3): 862-870
2. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 20(18):3684-3692, 2011
3. Iida A, Takahashi A, Deng M, Zhang Y, Wang J, Atsuta N, Tanaka F, Kamei T, Sano M, Oshima S, Tokuda T, Morita M, Akimoto C, Nakajima M,

Kubo M, Kamatani N, Nakano I, Sobue G, Nakamura Y, Fan D, Ikegawa S. Replication analysis of SNPs on 9p21.2 and 19p13.3 with amyotrophic lateral sclerosis in East Asians. *Neurobiol Aging.*32(4):757.e13-14, 2011

### 2. 学会発表

1. 熱田直樹. JaCALS ; ALS の進行, 予後規定因子. 第 52 回日本神経学会学術大会シンポジウム 2011.5 (名古屋)
2. 森田光哉, 秋本千鶴, 熱田直樹, 祖父江元, 中野今治. 当院と JaCALS における ALS 患者の遺伝学的背景. 第 52 回日本神経学会学術大会 2011.5 (名古屋)
3. 熱田直樹, 渡辺宏久, 中村亮一, 伊藤瑞規, 千田譲, 加藤重典, 田中章景, 中野今治, 祖父江元. 臨床調査個人票データから見た我が国の ALS 患者横断像. 第 52 回日本神経学会学術大会 2011.5 (名古屋)

## G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業）  
分担研究報告書

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業（難病関係研究分野）  
「次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に関する研究」班  
研究分担者 服部信孝 順天堂大学脳神経内科 主任教授

研究要旨

パーキンソン病（PD）は今後高齢化社会に向けて増加することが予想される。従って根本原因の解明は重要課題であり、病態解明や発症の引き金となるものを一つ一つ明らかにすることが本症を阻止する治療薬開発に向けての一步となる。孤発性 PD は多因子疾患と考えられているが、PD の一部は単一遺伝子異常により家族性に発症することから、遺伝性 PD の解析は孤発性 PD の病態を分子レベルで一つずつ明らかにすることが期待でき、新たな治療薬開発につながることを予想される。本研究では原因遺伝子が未知の遺伝性 PD 家系において連鎖解析を行いその遺伝子座を決定し、さらにエクソーム解析を行った。本年度は遺伝性因子を同定しやすい家族性パーキンソン病の 3 家系についてエクソーム解析を外部委託で行った。20 家系以上で SNP array を使い、家系の linkage analysis も並行し、候補領域の絞り込みも行った。得られた結果に基づき、多数の変異の中から家系内での解析を行い、候補の変異を効率的に絞り込み新規原因遺伝子変異の同定に繋げられるよう、家系を含む約 420 の新規の対象群を収集、追加することができてきている。このように、来年度以降の大きな成果に繋げられるよう基盤も強固にしつつ研究を進めることができた。次年度以降は家族性 PD の解析結果を生かしながら、孤発性 PD においても次世代シーケンサーで孤発性 PD の遺伝的要因を解明し、発症機序の解明に繋げるべく研究を推進していく。

A.研究目的

家族例について原因遺伝子を同定し、また、孤発例において感受性遺伝子を明らかにすることで、遺伝性のみならず孤発性パーキンソン病の遺伝的背景を明らかにし、病態解明から治療法の開発に繋げる。

B.研究方法

当施設で昨年度までに構築した DNA バンクのパーキンソン病および類縁疾患 2900 例（約 750 の家族性パーキンソン病症例）を超える症例につき、次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析を行う。見つかった mutation、variant について、約 800 検体からなる健常コントロール群でも直接塩基配列決定法などにより解析を行う。必要に応じ、他施設とも解析データを統合の上評価する。

（倫理面への配慮）

本研究では個人の遺伝情報を取り扱うので、研究

対象者に対するプライバシーの保護など、人権擁護上の問題について十分に配慮し、個人情報の保管体制を整えた。DNA および RNA 検体採取にあたっては研究対象者、研究協力者の不利益・危険性が排除されるよう、検体採取の際は文書でインフォームド・コンセントを得た。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日文科省・厚労省・経済省告示第 1 号）」を遵守し、それに準じた倫理委員会で承認を得た。

C.研究結果

本年度は、常染色体優性遺伝性パーキンソン病、常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の、それぞれ 350 を超える家系のうち候補 5 家系を、次世代シーケンサーを用い全ゲノムもしくは全 exon 解析を行い、候補遺伝子変異を複数同定した。さらなる研究のために症例の蓄積、抽出を行った。昨年度のみで、当施設の PD の遺伝子バンクは新規約 420 症例を

登録することができ、来年度以降の解析に繋げることができた。

#### D. 考察

これまでの解析により新規原因遺伝子の同定につながる可能性が高い結果が得られたため、他の家系での変異解析を進めている。それと同時に、大規模な網羅的解析結果を評価し、さらには、得られたデータから機能解析を行うことで病態解明に繋がり得ると考えられた。また臨床データから主症状、周辺症状を引き起こす主病態、周辺病態についてもアプローチをし、神経変性疾患における諸症状に対する治療法の開発に繋がる可能性が考えられた。今後次世代シーケンサーのランニングコストはより安価になり、迅速に大量のデータが得られるようになる可能性が高く、今後の研究に期待が寄せられる。

#### E. 結論

来年度以降の大きな成果に繋げられるよう、新規症例の蓄積と共に基盤も強固にしつつ、研究を進めることができた。家系の解析から新規遺伝子の同定から、孤発性PDにおける新規遺伝子の果たす役割も明らかになっていくことが期待された。次年度以降、家族性PDの解析結果を生かしながら、孤発性PDにおいても次世代シーケンサーを用いて遺伝的要因を解明し、発症機序の解明に繋げるべく研究を推進する。

#### F. 研究発表

##### 2011 年度

##### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Amo, T., Sato, S., Saiki, S., Wolf, A. M., Toyomizu, M., Gautier, C. A., Shen, J., Ohta, S., & Hattori N. (2011). Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects. *Neurobiology of Disease*, 41(1), 111-118.

Hassin-Baer, S., Hattori N., Cohen, O. S., Massarwa, M., Israeli-Korn, S. D., & Inzelberg, R. (2011). Phenotype of the 202 Adenine Deletion in the parkin Gene: 40 Years of Follow-Up. *Movement Disorders*, 26(4), 719-722.

Hayashi, C., Funayama, M., Li, Y., Kamiya, K., Kawano, A., Suzuki, M., Hattori N., & Ikeda, K. (2011). Prevalence of GJB2 causing recessive profound non-syndromic deafness in Japanese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 75(2), 211-214.

Kamagata, K., Motoi, Y., Hori, M., Suzuki, M., Nakanishi, A., Shimoji, K., Kyougoku, S., Kuwatsuru, R., Sasai, K., Abe, O., Mizuno, Y., Aoki, S., & Hattori N. (2011). Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI. *J Magn Reson Imaging*, 33(4), 803-807.

Kambe, T., Motoi, Y., Inoue, R., Kojima, N., Tada, N., Kimura, T., Sahara, N., Yamashita, S., Mizoroki, T., Takashima, A., Shimada, K., Ishiguro, K., Mizuma, H., Onoe, H., Mizuno, Y., & Hattori N. (2011). Differential regional distribution of phosphorylated tau and synapse loss in the nucleus accumbens in tauopathy model mice. *Neurobiol Dis*, 42(3), 404-414.

Kawajiri, S., Saiki, S., Sato, S., & Hattori N. (2011). Genetic mutations and functions of PINK1. *Trends Pharmacol Sci*, 32(10), 573-580.

Kawanabe, T., Tanaka, R., Sakaguchi, Y., Akiyama, O., Shimura, H., Yasumoto, Y., Ito, M., Hattori N., & Tanaka, S. (2011). Posterior reversible encephalopathy syndrome complicating intracranial



- hemorrhage after phenylpropanolamine exposure. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 51(8), 582-585.
- Kruger, R., Sharma, M., Riess, O., Gasser, T., Van Broeckhoven, C., Theuns, J., Aasly, J., Annesi, G., Bentivoglio, A. R., Brice, A., Djarmati, A., Elbaz, A., Farrer, M., Ferrarese, C., Gibson, J. M., Hadjigeorgiou, G. M., Hattori N., Ioannidis, J. P. A., Jasinska-Myga, B., Klein, C., Lambert, J. C., Lesage, S., Lin, J. J., Lynch, T., Mellick, G. D., de Nigris, F., Opala, G., Prigione, A., Quattrone, A., Ross, O. A., Satake, W., Silburn, P. A., Tan, E. K., Toda, T., Tomiyama H., Wirdefeldt, K., Wszolek, Z., Xiromerisiou, G., Maraganore, D. M., & Parkinson's, G. E. (2011). A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(3).
- Miyamoto, N., Tanaka, Y., Ueno, Y., Kawamura, M., Shimada, Y., Tanaka, R., Hattori N., & Urabe, T. (2011). Demographic, Clinical, and Radiologic Predictors of Neurologic Deterioration in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Morita, A., Okuma, Y., Kamei, S., Yoshii, F., Yamamoto, T., Hashimoto, S., Utsumi, H., Hatano, T., Hattori N., Matsumura, M., Takahashi, K., Nogawa, S., Watanabe, Y., Miyamoto, T., Miyamoto, M., & Hirata, K. (2011). Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. *Intern Med*, 50(19), 2163-2168.
- Noda, K., Fukae, J., Fujishima, K., Mori, K., Urabe, T., Hattori N., & Okuma, Y. (2011). Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as subarachnoid hemorrhage, reversible posterior leukoencephalopathy, and cerebral infarction. *Intern Med*, 50(11), 1227-1233.
- Ogaki, K., Motoi, Y., Li, Y. Z., Tomiyama H., Shimizu, N., Takanashi, M., Nakanishi, A., Yokoyama, K., & Hattori N. (2011). Visual Grasping in Frontotemporal Dementia and Parkinsonism Linked to Chromosome 17 (Microtubule-Associated with Protein Tau): A Comparison of N-Isopropyl-p-[(123)I]-iodoamphetamine Brain Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography Analysis with Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders*, 26(3), 561-563.
- Oizumi, H., Tanaka, R., Shimura, H., Sasaki, K., Koike, H., Hattori N., & Tanaka, S. (2011). A case of cerebral embolism with metastatic chondrosarcoma in the left atrium. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 20(1), 79-81.
- Oyama, G., Shimo, Y., Natori, S., Nakajima, M., Ishii, H., Arai, H., & Hattori N. (2011). Acute effects of bilateral subthalamic stimulation on decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(3), 189-193.
- Ross, O. A., Soto-Ortolaza, A. I., Heckman, M. G., Aasly, J. O., Abahuni, N., Annesi, G., Bacon, J. A., Bardien, S., Bozi, M., Brice, A., Brighina, L., Van Broeckhoven, C., Carr, J., Chartier-Harlin, M. C., Dardiotis, E., Dickson, D. W., Diehl, N. N., Elbaz, A., Ferrarese, C., Ferraris, A., Fiske, B., Gibson, J. M., Gibson, R., Hadjigeorgiou, G. M., Hattori N., Ioannidis, J. P., Jasinska-Myga, B., Jeon, B. S., Kim, Y. J.,

- Klein, C., Kruger, R., Kyratzi, E., Lesage, S., Lin, C. H., Lynch, T., Maraganore, D. M., Mellick, G. D., Mutez, E., Nilsson, C., Opala, G., Park, S. S., Puschmann, A., Quattrone, A., Sharma, M., Silburn, P. A., Sohn, Y. H., Stefanis, L., Tadic, V., Theuns, J., Tomiyama H., Uitti, R. J., Valente, E. M., van de Loo, S., Vassilatis, D. K., Vilarino-Guell, C., White, L. R., Wirdefeldt, K., Wszolek, Z. K., Wu, R. M., & Farrer, M. J. (2011). Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*, *10*(10), 898-908.
- Saiki, S., Sasazawa, Y., Imamichi, Y., Kawajiri, S., Fujimaki, T., Tanida, I., Kobayashi, H., Sato, F., Sato, S., Ishikawa, K., Imoto, M., & Hattori N. (2011). Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy*, *7*(2), 176-187.
- Saiki, S., Sato, S., & Hattori N. (2011). Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *83*(4), 430-436.
- Sato, S., & Hattori N. (2011). Genetic mutations and mitochondrial toxins shed new light on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, *2011*, 979231.
- 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. (2011). Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J Hum Genet*, *56*(9), 671-675.
- Sharma, M., Maraganore, D. M., Ioannidis, J. P. A., Riess, O., Aasly, J. O., Annesi, G., Abahuni, N., Bentivoglio, A. R., Brice, A., Van Broeckhoven, C., Chartier-Harlin, M. C., Destee, A., Djarmati, A., Elbaz, A., Farrer, M., Ferrarese, C., Gibson, J. M., Gispert, S., Hattori N., Jasinska-Myga, B., Klein, C., Lesage, S., Lynch, T., Lichtner, P., Lambert, J. C., Lang, A. E., Mellick, G. D., De Nigris, F., Opala, G., Quattrone, A., Riva, C., Rogaeva, E., Ross, O. A., Satake, W., Silburn, P. A., Theuns, J., Toda, T., Tomiyama H., Uitti, R. J., Wirdefeldt, K., Wszolek, Z., Gasser, T., Kruger, R., & Parkinson's, G. E. (2011). Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *32*(11).
- Shimada, Y., Yoritaka, A., Tanaka, Y., Miyamoto, N., Ueno, Y., Hattori N., & Takao, U. (2011). Cerebral Infarction in a Young Man Using High-dose Anabolic Steroids. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Shimura, H., Tanaka, R., Urabe, T., Tanaka, S., & Hattori N. (2011). Art and Parkinson's disease: a dramatic change in an artist's style as an initial symptom. *J Neurol*.
- Takamatsu, Y., Shiotsuki, H., Kasai, S., Sato, S., Iwamura, T., Hattori N., & Ikeda, K. (2011). Enhanced Hyperthermia Induced by MDMA in Parkin Knockout Mice. *Current Neuropharmacology*, *9*(1), 96-99.
- Takeichi, T., Takarada-lemata, M., Hashida, K., Sudo, H., Okuda, T., Kokame, K., Hatano, T., Takanashi, M., Funabe, S., Hattori N., Kitamura, O., Kitao, Y., & Hori, O. (2011). The effect of Ndr2 expression on astroglial activation. *Neurochemistry*

- International*, 59(1), 21-27.
- Tanaka, R., Sasaki-Ikesawa, K., Shimura, H., Nishioka, K., Hattori N., & Tanaka, S. (2011). Methotrexate leukoencephalopathy mimics acute progressive stroke. *Journal of Neurology*, 258(11), 2083-2085.
- Teramoto, S., Miyamoto, N., Yatomi, K., Tanaka, Y., Oishi, H., Arai, H., Hattori N., & Urabe, T. (2011). Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cerebr Blood Flow Metab*, 31(8), 1696-1705.
- Tomiyama H., Yoshino, H., & Hattori N. (2011). Analysis of PLA2G6 in patients with frontotemporal type of dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(6), 493-494.
- Tomiyama H., Yoshino, H., Ogaki, K., Li, L., Yamashita, C., Li, Y., Funayama, M., Sasaki, R., Kokubo, Y., Kuzuhara, S., & Hattori N. (2011). PLA2G6 variant in Parkinson's disease. *J Hum Genet*, 56(5), 401-403.
- Usami, Y., Hatano, T., Imai, S., Kubo, S., Sato, S., Saiki, S., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, F., Funayama, M., Eguchi, H., Shiba, K., Ariga, H., Shen, J., & Hattori N. (2011). DJ-1 associates with synaptic membranes. *Neurobiol Dis*, 43(3), 651-662.
- Usui, C., Hatta, K., Doi, N., Kubo, S., Kamigaichi, R., Nakanishi, A., Nakamura, H., Hattori N., & Arai, H. (2011). Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(7), 1704-1708.
- Yamashiro, K., Furuya, T., Noda, K., Urabe, T., Hattori N., & Okuma, Y. (2011a). Cerebral Infarction Developing in A Patient Without Cancer With A Markedly Elevated Level of Mucinous Tumor Marker. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Yamashiro, K., Furuya, T., Noda, K., Urabe, T., Hattori N., & Okuma, Y. (2011b). Convulsive movements in bilateral paramedian thalamic and midbrain infarction. *Case Rep Neurol*, 3(3), 289-293.
- Yamashiro, K., Mori, A., Shimada, Y., Furuya, T., Noda, K., Urabe, T., Hattori N., & Okuma, Y. (2011). Gradient Echo T2 \*-weighted Magnetic Resonance Imaging Revealing Cerebral Microbleeds in A Patient with Microscopic Polyangiitis Complicated by Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Yamashiro, K., Tanaka, R., Nishioka, K., Ueno, Y., Shimura, H., Okuma, Y., Hattori N., & Urabe, T. (2011). Cerebral Infarcts Associated with Adenomyosis Among Middle-aged Women. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Yasuda, T., Hayakawa, H., Nihira, T., Ren, Y. R., Nakata, Y., Nagai, M., Hattori N., Miyake, K., Takada, M., Shimada, T., Mizuno, Y., & Mochizuki, H. (2011). Parkin-Mediated Protection of Dopaminergic Neurons in a Chronic MPTP-Minipump Mouse Model of Parkinson Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(8), 686-697.
- Yoritaka, A., Shimo, Y., Inoue, Y., Yoshino, H., & Hattori N. (2011). Nonmotor Symptoms in Patients with PARK2 Mutations.

*Parkinsons Dis, 2011, 473640.*

## 2. 学会発表

服部信孝, 遺伝性パーキンソン病の共通分子基盤の解明, 仙台神経変性疾患検討会, 仙台, 平成23年12月8日

服部信孝, パーキンソン病, 第38回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「難病創薬のビジネスモデルと可能性－神経変性疾患を中心に」に係る講師の依頼について, 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業, 立がん研究センター内 国際研究交流会館(東京), 平成23年10月3日

服部信孝, Neurodegeneration-Prevention-Regeneration. Academic Session: Preventive and Translational Medicine - Perspectives for 21 Centuries. Joint Japanese - German Symposium. Juntendo University, 平成23年9月27日

服部信孝, 加齢と神経変性疾患, ベーシックサイエンス企画シンポジウム2, 「加齢性疾患とエピジェネティクス」, 第11回日本抗加齢医学会総会, 日国立京都国会館, 平成23年5月27日

服部信孝. 神経変性をどう考えるか? 病態理解に至

る最近の進歩. シンポジウム14「若年性パーキンソン病の病態解明: インスリン開口機構からその病因に迫る」. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋国際会議場. 平成23年5月19日.

服部信孝. The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Hint of Insights from Monogenic Form of Parkinson's Disease. Quadricentennial Neuroscience Summit 2011, University of Santo Tomas, 平成23年1月2日. Philippines

## G. 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