

- Cell Biol. 89(2):211-21, 2010.
- [20] Tani M, Hayakawa H, Yasuda T, Nihira T, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H. Ectopic expression of α -synuclein affects the migration of neural stem cells in mouse subventricular zone. *J Neurochem.* 115(4):854-63, 2010.
- [21] Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, Takahashi R, Kitazawa S, Hattori N. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods.* 189(2):180-5, 2010.
- [22] Yamashiro K, Milsom AB, Duchene J, Panayiotou C, Urabe T, Hattori N, Ahluwalia A. Alterations in nitric oxide and endothelin-1 bioactivity underlie cerebrovascular dysfunction in ApoE-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 30(8):1494-503, 2010.
- [23] Lesage S, Patin E, Condroyer C, Leutenegger AL, Lohmann E, Giladi N, Bar-Shira A, Belarbi S, Hecham N, Pollak P, Ouvrard-Hernandez AM, Bardien S, Carr J, Benhassine T, Tomiyama H, Pirkevi C, Hamadouche T, Cazeneuve C, Basak AN, Hattori N, Dürr A, Tazir M, Orr-Urtreger A, Quintana-Murci L, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans. *Hum Mol Genet.* 19(10):1998-2004, 2010.
- [24] Fukae J, Noda K, Fujishima K, Takahashi T, Hattori N, Okuma Y. Subacute longitudinal myelitis associated with Behcet's disease. *Intern Med.* 49(4):343-7, 2010. Review.
- [25] Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Sato F, Hatano T, Eguchi H, Hattori N. PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy. *FEBS Lett.* 584(6):1073-9, 2010.
- [26] Kawanabe T, Yoritaka A, Shimura H, Oizumi H, Tanaka S, Hattori N. Successful treatment with Yokukansan for behavioral and psychological symptoms of Parkinsonian dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 34(2):284-7, 2010.
- [27] Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N. Posterior cortical atrophy with [11C] Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. *J Neurol.* 257(3):469-71, 2010.
- [28] Miyamoto N, Tanaka R, Shimura H, Watanabe T, Mori H, Onodera M, Mochizuki H, Hattori N, Urabe T. Phosphodiesterase III inhibition promotes differentiation and survival of oligodendrocyte progenitors and enhances regeneration of ischemic white matter lesions in the adult mammalian brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 30(2):299-310.0, 2010
- [29] Evangelou E, Maraganore DM, Annesi G, Brighina L, Brice A, Elbaz A, Ferrarese C, Hadjigeorgiou GM, Krueger R, Lambert JC, Lesage S, Markopoulou K, Mellick GD, Meeus B, Pedersen NL, Quattrone A, Van Broeckhoven C, Sharma M, Silburn PA, Tan EK, Wirdefeldt K, Ioannidis JP; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEOPD) Consortium. Non-replication of association for six polymorphisms from meta-analysis of genome-wide association studies of

- Parkinson's disease: large-scale collaborative study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 153B(1):220-8, 2010.
- [30] Saiki S, Sasazawa Y, Imamichi Y, Kawajiri S, Fujimaki T, Tanida I, Kobayashi H, Sato F, Sato S, Ishikawa KI, Imoto M, Hattori N. Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy.* 7(2):42-53, 2011.
- [31] Amo T, Sato S, Saiki S, Wolf AM, Toyomizu M, Gautier CA, Shen J, Ohta S, Hattori N. 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, 2011.
- [32] Hassin-Baer S, Hattori N, Cohen OS, Massarwa M, Israeli-Korn SD, Inzelberg R. Phenotype of the 202 Adenine Deletion in the parkin Gene: 40 Years of Follow-Up. *Movement Disorders,* 26(4), 719-722, 2011.
- [33] Hayashi C, Funayama M, Li Y, Kamiya K, Kawano A, Suzuki M, Hattori N, Ikeda K. Prevalence of GJB2 causing recessive profound non-syndromic deafness in Japanese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol,* 75(2), 211-214, 2011.
- [34] 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. Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI. *J Magn Reson Imaging,* 33(4), 803-807, 2011.
- [35] 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. Differential regional distribution of phosphorylated tau and synapse loss in the nucleus accumbens in tauopathy model mice. *Neurobiol Dis,* 42(3), 404-414, 2011.
- [36] Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Hattori N. Genetic mutations and functions of PINK1. *Trends Pharmacol Sci,* 32(10), 573-580, 2011.
- [37] Kawanabe T, Tanaka R, Sakaguchi Y, Akiyama O, Shimura H, Yasumoto Y, Ito M, Hattori N, Tanaka S. Posterior reversible encephalopathy syndrome complicating intracranial hemorrhage after phenylpropanolamine exposure. *Neurol Med Chir (Tokyo),* 51(8), 582-585, 2011.
- [38] Kruger R, Sharma M, Riess O, Gasser T, Van Broeckhoven C, Theuns J, Aasly J, Annesi G, Bentivoglio AR, Brice A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JPA, Jasinska-Myga B, Klein C, Lambert JC, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Mellick GD, de Nigris F, Opala G, Prigione A, Quattrone A, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM, Parkinson's, GE. A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging,* 32(3), 2011.
- [39] Miyamoto N, Tanaka Y, Ueno Y, Kawamura M, Shimada Y, Tanaka R, Hattori N, Urabe T. Demographic, Clinical, and Radiologic Predictors of Neurologic

- Deterioration in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 22(3):205-210, 2011.
- [40] 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. Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. *Intern Med*, 50(19), 2163-2168, 2011.
- [41] Noda K, Fukae J, Fujishima K, Mori K, Urabe T, Hattori N, Okuma Y. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as subarachnoid hemorrhage, reversible posterior leukoencephalopathy, and cerebral infarction. *Intern Med*, 50(11), 1227-1233, 2011.
- [42] Ogaki K, Motoi Y, Li Y, Tomiyama H, Shimizu N, Takanashi M, Nakanishi A, Yokoyama K, Hattori N. 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, 2011.
- [43] Oizumi H, Tanaka R, Shimura H, Sasaki K, Koike H, Hattori N, Tanaka S. A case of cerebral embolism with metastatic chondrosarcoma in the left atrium. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 20(1), 79-81, 2011.
- [44] Oyama G, Shimo Y, Natori S, Nakajima M, Ishii H, Arai H, Hattori N. Acute effects of bilateral subthalamic stimulation on decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(3), 189-193, 2011.
- [45] Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Aasly JO, Abahuni N, Annesi G, Bacon JA, Bardien S, Bozi M, Brice A, Brighina L, Van Broeckhoven C, Carr J, Chartier-Harlin MC, Dardiotis E, Dickson DW, Diehl NN, Elbaz A, Ferrarese C, Ferraris A, Fiske B, Gibson JM, Gibson R, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Jeon BS, Kim YJ, Klein C, Kruger R, Kyratzi E, Lesage S, Lin CH, Lynch T, Maraganore DM, Mellick GD, Mutez E, Nilsson C, Opala G, Park SS, Puschmann A, Quattrone A, Sharma M, Silburn PA, Sohn YH, Stefanis L, Tadic V, Theuns J, Tomiyama H, Uitti RJ, Valente EM, van de Loo S, Vassilatis DK, Vilarino-Guell C, White LR, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Wu RM, Farrer MJ. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*, 10(10), 898-908, 2011.
- [46] Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(4), 430-436, 2011.
- [47] Sato S, Hattori N. Genetic mutations and mitochondrial toxins shed new light on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011, 979231, 2011.
- [48] Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, George-Hyslop PS, Goto J, Tsuji S.

- Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J Hum Genet*, 56(9), 671-675, 2011.
- [49] Sharma M, Maraganore DM, Ioannidis JPA, Riess O, Aasly JO, Annesi G, Abahuni N, Bentivoglio AR, Brice A, Van Broeckhoven C, Chartier-Harlin MC, Destee A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Gispert S, Hattori N, Jasinska-Myga B, Klein C, Lesage S, Lynch T, Lichtner P, Lambert JC, Lang AE, Mellick GD, De Nigris F, Opala G, Quattrone A, Riva C, Rogaeva E, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Theuns J, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Gasser T, Kruger R, Parkinson's, GE. Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(11), 2011.
- [50] Shimada Y, Yoritaka A, Tanaka Y, Miyamoto N, Ueno Y, Hattori N, Takao U. Cerebral Infarction in a Young Man Using High-dose Anabolic Steroids. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21(8):906.e9-e11, 2011.
- [51] Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Sato S, Iwamura T, Hattori N, Ikeda K. Enhanced Hyperthermia Induced by MDMA in Parkin Knockout Mice. *Current Neuropharmacology*, 9(1), 96-99, 2011.
- [52] 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. The effect of Ndr2 expression on astroglial activation. *Neurochemistry International*, 59(1), 21-27, 2011.
- [53] Tanaka R, Sasaki-Ikesawa K, Shimura H, Nishioka K, Hattori N, Tanaka S. Methotrexate leukoencephalopathy mimics acute progressive stroke. *Journal of Neurology*, 258(11), 2083-2085, 2011.
- [54] Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31(8), 1696-1705, 2011.
- [55] Tomiyama H, Yoshino H, Hattori N. Analysis of PLA2G6 in patients with frontotemporal type of dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(6), 493-494, 2011.
- [56] Tomiyama H, Yoshino H, Ogaki K, Li L, Yamashita C, Li Y, Funayama M, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Hattori N. PLA2G6 variant in Parkinson's disease. *J Hum Genet*, 56(5), 401-403, 2011.
- [57] 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. DJ-1 associates with synaptic membranes. *Neurobiol Dis*, 43(3), 651-662, 2011.
- [58] Usui C, Hatta K, Doi N, Kubo S, Kamigaichi R, Nakanishi A, Nakamura H, Hattori N, Arai H. 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, 2011.
- [59] Yamashiro K, Furuya T, Noda K, Urabe T, Hattori N, Okuma Y. Cerebral Infarction Developing in A Patient Without Cancer

- With A Markedly Elevated Level of Mucinous Tumor Marker. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21(7):619.e1-e2, 2011.
- [60] Yamashiro K, Furuya T, Noda K, Urabe T, Hattori N, Okuma Y. Convulsive movements in bilateral paramedian thalamic and midbrain infarction. *Case Rep Neurol*, 3(3), 289-293, 2011.
- [61] Yamashiro K, Mori A, Shimada Y, Furuya T, Noda K, Urabe T, Hattori N, Okuma Y. Gradient Echo T2 *-weighted Magnetic Resonance Imaging Revealing Cerebral Microbleeds in A Patient with Microscopic Polyangiitis Complicated by Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21(8):904.e7-e9, 2011.
- [62] Yamashiro K, Tanaka R, Nishioka K, Ueno Y, Shimura H, Okuma Y, Hattori N, Urabe T. Cerebral Infarcts Associated with Adenomyosis Among Middle-aged Women. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21(8):910.e1-e5, 2011.
- [63] Yasuda T, Hayakawa H, Nihira T, Ren YR, Nakata Y, Nagai M, Hattori N, Miyake K, Takada M, Shimada T, Mizuno Y, Mochizuki H. 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, 2011.
- [64] Yoritaka A, Shimo Y, Inoue Y, Yoshino H, Hattori N. Nonmotor Symptoms in Patients with PARK2 Mutations. *Parkinsons Dis*, 2011, 473640, 2011.
- [65] Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, Hattori N. VPS35 mutation in Japanese patients with typical Parkinson's disease. *Mov Disord* 27: 1413-7, 2012.
- [66] Hattori N, Fujimoto K, Kondo T, Murata M, Stacy M. Patient perspectives on Parkinson's disease therapy in Japan and the United States: results of two patient surveys. *Patient Relat Outcome Meas*. 3: 31-8, 2012.
- [67] Shimura H., Tanaka R, Urabe T, Tanaka S, Hattori N. Art and Parkinson's disease: a dramatic change in an artist's style as an initial symptom. *J Neurol*, 259(5):879-81, 2012.
- [68] Shiba-Fukushima K, Imai Y, Yoshida S, Ishihama Y, Kanao T, Sato S, Hattori N. PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy. *Sci Rep*. 2012;2:1002, 2012,
- [69] Hatano T, Kubo SI, Nijima-Ishii Y, Hattori N, Sugita Y. Levodopa-responsive Parkinsonism following bilateral putaminal hemorrhages. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Nov 22. doi:p11: S1353-8020(12)00408-7.
- [70] Ujiie S, Hatano T, Kubo S, Imai S, Sato S, Uchihara T, Yagishita S, Hasegawa K, Kowa H, Sakai F, Hattori N. LRRK2 I2020T mutation is associated with tau pathology. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Aug;18(7):819-23.
- [71] Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa KI, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M,

- Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jul 18.
- [72] Ogaki K, Hirayama T, Chijiwa K, Fukae J, Furuya T, Noda K, Fujishima K, Hattori N, Takahashi T, Okuma Y. Anti-aquaporin-4 antibody-positive definite neuromyelitis optica in a patient with thymectomy for myasthenia gravis. *Neurologist.* 2012 Mar;18(2):76-9.
- [73] Hattori N, Fujimoto K, Kondo T, Murata M, Stacy M. Patient perspectives on Parkinson's disease therapy in Japan and the United States: results of two patient surveys. *Patient Relat Outcome Meas.* 2012;3:31-8.
- [74] Shimura H, Mizuno Y, Hattori N. Parkin and Parkinson disease. *Clin Chem.* 2012 Aug;58(8):1260-1.
- [75] Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Apr;83(4):430-6.
- [76] Hattori N. Autosomal dominant parkinsonism: its etiologies and differential diagnoses. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18 Suppl 1:S1-3. Review.
- [77] Sato S, Hattori N. Genetic mutations and mitochondrial toxins shed new light on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:979231. Epub 2011 Aug 1.
- [78] 服部信孝. 神経疾患治療ガイドライン 国際比較からみた本邦の特徴 Parkinson病治療ガイドラインの国際比較(解説). *神経治療学* 29(3):319-326, 2012年5月
- [79] 舩山学, 服部信孝.【パーキンソン病医学・医療の最前線】(第1部)基礎編 遺伝子研究からわかったこと(解説/特集). *Progress in Medicine* 32(6):1167-1172, 2012年6月
- [80] 富施教仁, 深江治郎, 服部信孝. 遺伝子工学からの恩恵 iPS細胞の誕生と再生医療への応用(解説). *BIO Clinica* 27(7): 705-709. 2012年7月
- [81] 佐藤栄人, 服部信孝.【ミトコンドリア病-up to date】神経疾患、老化とミトコンドリア異常 パーキンソン病(解説/特集). *Clin. Neurosc.* 30(9):1047-1050, 2012年9月

2. 学会発表

- [1] 富山弘幸, 吉野浩代, 大垣光太郎, 李林, 李元哲, 舩山学, 佐々木良元, 小久保康昌, 葛原茂樹, 服部信孝. 孤発性パーキンソン病における PLA2G6 p.P806R. 第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ), 2010.10.8. 京都
- [2] 富山弘幸, 吉野浩代, 大垣光太郎, 李林, 李元哲, 舩山学, 佐々木良元, 小久保康昌, 葛原茂樹, 服部信孝. パーキンソン病における PLA2G6 p.P806R. 日本人類遺伝学会総会, 2010.10.29. 大宮
- [3] 大垣光太郎, 李元哲, 高梨雅史, 吉野浩代, 本井ゆみ子, 富山弘幸, 服部信孝, FTDP-17が疑われた71症例のMAPT, PGRN 遺伝子解析. 第51回日本神経学会総会, 2010年5月20日. 東京
- [4] 大垣光太郎, 李元哲, 高梨雅史, 石川景一, 小林智則, 中西淳, 野中隆, 長谷川成人, 岸雅彦, 吉野浩代, 舩山学, 塩屋敬一, 横地正之, 佐々木良元, 小久保康昌, 葛原茂樹, 本井ゆみ子, 富山弘幸, 服部信孝, FTDP-17が疑われた日本人71症例におけるMAPT, PGRN 遺伝子解析. 第4回パーキンソン

- 病・運動障害疾患コンgres、2010年10月8日、京都
- [5] 吉野浩代、富山弘幸、立花直子、李元哲、船山学、橋本隆男、高嶋修一、服部信孝；パーキンソニズム症例における PARK14 変異解析. 第51回日本神経学会総会, 2010年5月20日-22日. 東京
- [6] 吉野浩代、富山弘幸、立花直子、大垣光太郎、李元哲、船山学、橋本隆男、高嶋修太郎、服部信孝；若年性パーキンソニズム症例における PARK14 変異解析, 2010年10月8日-9日. 京都
- [7] 吉野浩代、富山弘幸、立花直子、大垣光太郎、李元哲、船山学、橋本隆男、高嶋修太郎、服部信孝；日本人パーキンソニズム症例における PLA2G6 遺伝子変異解析. 第55回日本人類遺伝学会, 2010年10月28日-30日. 大宮
- [8] 李元哲、船山学、吉野浩代、今道洋子、富山弘幸、水野美邦、服部信孝；血族婚のあるパーキンソン病家系におけるオート接合性マッピングの検討(続報) 第51回日本神経学会総会, 2010.5.20. 東京
- [9] 李林、船山学、李元哲、今道洋子、吉野浩代、富山弘幸、水野美邦、服部信孝. 日本人における GIGYF2 の変異解析. 第51回日本神経学会総会, 2010年5月20日. 東京
- [10] 李林、船山学、李元哲、今道洋子、吉野浩代、富山弘幸、水野美邦、服部信孝；日本人パーキンソン病患者における GIGYF2 の変異解析. 第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 2010年10月8日. 京都
- [11] 船山学、吉野浩代、今道洋子、李元哲、松浦英治、有村公良、高嶋博、野元三治、富山弘幸、水野美邦、服部信孝；SNP chip による家族性パーキンソン病の linkage 解析(続報). 第51回日本神経学会総会, 2010.5.20. 東京.
- [12] 船山学、関根威、加賀谷肇、李元哲、吉野浩代、富山弘幸、服部信孝；SNCA 三重変異の同定. 第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2010.10.8. 京都
- [13] 船山学、関根威、加賀谷肇、李元哲、吉野浩代、富山弘幸、服部信孝；アジア初の α -synuclein 遺伝子三重変異. 日本人類遺伝学会 第55回大会, 2010.10.29. 大宮
- [14] 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
- [15] 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
- [16] 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
- [17] 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, 「加齢性疾患とエビジェネティクス」, 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
- [18] 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.
- [19] 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
- [20] 大垣光太郎、李元哲、今道洋子、吉野浩代、船山学、高梨雅史、本井ゆみ子、富山弘幸、服部信孝. 日本人患者24症例の Frontotemporal dementia における PSEN1

- 遺伝子解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、平成 24 年 5 月 23 日。
- [21] 李元哲、船山学、吉野浩代、富山弘幸、服部信孝. 日本人若年性パーキンソン病における FBXO7 遺伝子変異解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、平成 24 年 5 月 25 日。
- [22] 吉野浩代、富山弘幸、舟辺さやか、山下力、李元哲、船山学、村山繁雄、服部信孝. Alpha-Synucleinopathy における PLA2G6 および PANK2 変異解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、平成 24 年 5 月 25 日。
- [23] 山下力、李元哲、船山学、吉野浩代、富山弘幸、市川忠、江原義郎、石川欽也、水澤英洋、服部信孝. 日本人 Parkinson 病患者における polyglutamine(polyQ)鎖リピート数の調査、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、平成 24 年 5 月 25 日。
- [24] 船山学、李元哲、佐竹渉、吉野浩代、富山弘幸、松浦英治、野元三治、有村公良、戸田達史、高嶋博、服部信孝. 常染色体劣性遺伝性パーキンソン病家系の連鎖解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、平成 24 年 5 月 25 日。
- [25] 安藤真矢、船山学、李元哲、柏原健一、村上善勇、石津暢隆、豊田千純子、野口克彦、橋本貴司、中野直樹、佐々木良元、小久保康昌、葛原茂樹、大垣光太郎、山下力、吉野浩代、波田野琢、富山弘幸、服部信孝. 日本人パーキンソン病患者における VPS35 p.D620N 変異の解析、第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)、京都、平成 24 年 10 月 12 日。
- [26] Tomiyama H, Yoshino H, Ogaki K, Li L, Yamashita C, Li Y, Funayama M, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, and Hattori N. Mutation analysis for PLA2G6 in patients with Parkinson's disease / frontotemporal type of dementia. *Movement Disorders*, Dublin, Ireland. 2012.6.17.
- [27] Tomiyama H, Ando M, Ogaki K, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Hattori N. Genetic Analysis for Parkinson's Disease in Juntendo University, Tokyo, Japan. 7th Genetics Epidemiology of Parkinson's Disease Annual meeting, Seoul, Korea. 2012.10.8.
- [28] Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. 7th Genetics Epidemiology of Parkinson's Disease Annual meeting, Seoul, Korea. 2012.10.10.
- [29] Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Tomiyama H, and Hattori N. VPS35 Asp620Asn mutation in Japanese patients with Parkinson disease. 7th Genetics Epidemiology of Parkinson's Disease Annual meeting, Seoul, Korea. 2012.10.10.
- [30] Tomiyama H, Yamashita C, Sasaki R, Li Y, Funayama M, Hattori N, Kuzuhara S, and Y. Kokubo Y. No association between ATXN2 (SCA2) CAG repeat expansion and amyotrophic lateral sclerosis / parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. The American Society of Human Genetics, ASHG 62nd Annual Meeting. San Francisco, USA. 2012.11.07.

[31] Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Tomiyama H, and Hattori N. The Asp620Asn mutation of VPS35 in Japanese patients with typical Parkinson disease. ASHG 2012 Meeting, San Francisco, U.S.A. 2012.11.08.

[32] Ogaki K, Li Y, Atsuta N, Tomiyama H, Funayama M, Watanabe H, Nakamura R, Yoshino H, Yato S, Tamura A, Naito Y, Taniguchi A, Fujita K, Izumi Y, Kaji R, Hattori N, Sobue G. Analysis of C9orf72 repeat expansion in Japanese patients with ALS. ASHG 2012 Meeting, San Francisco, U.S.A. 2012.11.09.

[33] Li Y, Funayama M, Sekine T, Li L, Yoshino H, Nishioka K, Tomiyama H, Hattori N. Genetic analysis of the GBA gene in

Japanese familial Parkinson's disease. ASHG 2012 Meeting, San Francisco, U.S.A. 2012.11.09.

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。

パーキンソン病のテーラーメイド医療をめざして パーキンソン病の病型分類に関する研究

研究分担者 村田 美穂 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科部長

研究要旨

パーキンソン病の遺伝情報を基にしたテーラーメイド医療を目標とした創薬のために、十分な臨床情報を伴う患者 DNA 収集と、その臨床情報による層別分類をするための指標を確立することを目標とした。1 年目はパーキンソン病およびその関連疾患患者の長期継続的な臨床情報を評価収集するためのシステムを構築し、2, 3 年目はそのシステムに沿って患者情報を収集した。さらに2年目は層別分類の指標として非運動症状による分類について検討し、非運動症状のうち、うつ、REM 睡眠行動障害 (RBD)、嗅覚障害については①PD 運動症状発症前より存在、②運動症状発症後5年以内に発症、③運動症状発症5年目以降に発症の3群に分けて検討すべきことを明らかにした。さらに、3年目は非運動症状のうちとくに衝動性障害 (ICD) に注目し、スクリーニング質問紙法の QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease)の日本語版を作成し、構造化面接により妥当性を検証した。何等かの ICD は 27%に認め、層別解析の指標の一つになると考えられた。

A.研究目的

遺伝情報を基にしたテーラーメイド医療を目指した創薬のためには十分な臨床情報を伴う DNA 収集が極めて重要である。このとき、臨床的になんらかの分類をし、遺伝子多型との関連を解析することで遺伝情報の意味づけがより明確になることがありうることは容易に想像される。そのためには、まず長期継続的な臨床情報を評価収集システムの構築が必要である(H22年度)。さらにこれらで得た臨床情報による病型分類をする必要がある。我々はこれまでに、まず中心となる症状、経過からの分類を試みてきた。その結果、振戦主体型の一部はパーキンソン病ではなく、SWEDDs (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit)に分類されること、眼球運動障害、前頭葉徴候などはなく数年以上にわたりすくみ現象が主体の症例は PSP の亜型であることなどが明らかになってきた。さらに、薬物効果の評価する場合に L-dopa の吸収の個体差が大きいことも分類を困難にする要因であることを明

らかにしてきた。

以上より、治療薬が多数開発され、一定の効果を得られるが、細胞変性の指標となるバイマーカーが存在しないパーキンソン病における病型分類のためには、1) PD 発症前から存在することが知られている症状、2) 比較的できるだけ薬剤の影響を受けない症候であることが望ましいと考え、これに合致する病型分類の要因の評価(H23年度)とその方法として、いまだ確立していなかった、強迫性障害のスクリーニングの日本語版を作成し、妥当性を評価した(H24年度)。

B.研究方法

1) 長期継続的な臨床情報評価収集システムの構築(H22年度)

これまでの研究より、長期継続的に評価しうる臨床情報の項目の決定と、収集システムの構築を行った。

2) PDにおける病型分類の要因の検討(非運動症状を中心に)(H23年度)

上記の理由から、①PD発症前駆症状と考えられている症状、②比較的薬剤効果の少ない症状による分類の可能性を明らかにするために、評価方法とそれによる有病率を検討した。

3) PD 強迫性障害スクリーニング質問票日本語版作成と妥当性の検証(H24年度)

最近問題になっているPD強迫性障害スクリーニング質問票 QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease) について、作成者の許可のもと、日本語版を作成し(翻訳及び逆翻訳)、PD患者118人を対象に構造面接により、妥当性の検証を行った。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針に沿って研究を進めた。

C. 研究結果

1) 長期継続的な臨床情報評価収集システムの構築(H22-24年度)

評価項目を決定し、File maker proにて評価項目シートを作成した。毎年1回評価し、各患者1年ごとに1シートとし、年間の横断的評価と長期継続的評価を行う。当院にて経過観察中のパーキンソン病及びその関連疾患患者約1000名を対象とし、臨床情報収集を進めている。これと平行して、遺伝子検索の同意を得られた患者から採血、DNA収集を行った。

2) PDにおける病型分類の要因の検討(非運動症状を中心に)(H23年度)

①PD発症前駆症状：RBD、うつ、嗅覚障害はいずれもPD発症前から存在しうるものがしられ、発症機序に関連する可能性がある。RBD、うつについて、質問紙法(ESS, RBDSQJ, SDS, BDI-II, HADS)を用いて実態調査を行った。

外来通院PD患者302人の質問紙による調査で

は、ESS (Epworth Sleep Score)>11以上の過眠は34.6%、RBDSQ>6以上のRBDありとの判定は38.9%、SDS>50以上の鬱は26.3%であった。

BDI-IIでは経度鬱以上が46%、中等度以上が21%、高度が6%で、HADSでは疑いが14%、確実が35%であった。HADSは下位概念として抑うつと不安に分けて評価することができることが特徴であるが、PDのうち、症状変動であるwearing-off現象が出現している患者では優位に不安が高いことが明らかになった。

② 比較的薬剤効果の少ない症状

i) 姿勢異常(腰曲り)

PDにおける姿勢異常はPDの症状そのものとも考えられるが、PDの主症状が薬物で十分に改善しても著明な前屈姿勢などの異常姿勢が患者のADL、QOLを大きく阻害していることが少なくない。しかもそれらは姿勢特異的に出現し、仰臥位ではほぼ消失する可逆性のものである。PDで通常の治療をしてなお、姿勢異常が前面に出る症例は一つの病型を呈するとして分類可能と考えられる。外来患者での写真による評価では約10%に姿勢異常を認めた。姿勢異常には屈曲の部位と方向により前屈型(上腹部型、腰部型)側屈型、側方偏倚型の4種類に分類可能で、それぞれの責任筋の同定と治療法の開発を進めている。

ii) 衝動性障害(ICD)

比較的若年発症の患者では病的賭博や病的買い物などの衝動性障害が治療上の大きな問題になっている。欧米ではPD患者の約10%程度の頻度とされており、治療に難渋する。ICDは運動合併症を発症しやすい若年発症者に多いが、通常運動合併症患者に推奨されているドパミンアゴニストはICDのリスクとされており、早期にICDの発症を予測すること、また、発症しやすいタイプを分類することはテーラーメイド医療として極めて重要といえ、病型分類の要素の一つとなりうると思った。

3) PD 強迫性障害スクリーニング質問票日本語版作成と妥当性の検証(H24年度)

各 ICD の感度/特異度/positive predictive value (PPV)/area under the curve (AUC) は、以下のとおりであった。

項目	n	感度	特異度	PPV	AUC
病的賭博	7	0.71	0.95	0.5	0.84
性的逸脱行動	6	0.67	0.93	0.33	0.73
病的買い物	6	0.5	0.94	0.3	0.73
反復常同行動	13	0.36	0.9	0.33	0.63
趣味への没頭	18	0.5	0.89	0.5	0.69
歩き回り	6	0.17	0.98	0.17	0.56

病的食事は診断該当なし。強迫的薬剤の使用は1人のみであった。特異度は高いが、感度は病的賭博では0.7を超えているが、他は0.7未満で、低い結果であった。

何れかの ICD の有病率は27%だった。ICD 有群では ICD 無群に比較して、男性の割合が有意に多く、検査時年齢、発症年齢が有意に低く、LED (levodopa equivalent dose) およびドパミン受容体作動薬を内服している割合は有意に高かった。

D. 考察

我々はこれまで、パーキンソン病にはいくつかの病型があることを主張してきたが、最近ようやく国際的にもパーキンソン病の病型が注目されるようになってきた。パーキンソン病のように経過の長い疾患においては、横断的な所見のみならず経過を加味した診察及び検査所見がその病態の把握、患者の特性把握に極めて重要である。本研究ではまず長期的な臨床評価システムの構築を行い、詳細な臨床情報のある DNA 収集を進めた。

さらに新たな有用な病型分類法として、薬物の影響を受けにくい非運動症状に注目した。RBD、うつは PD の発症に先行する症状として師 r されており、これと SNP との関連を検索することは PD の多様性の機序を考えるうえで極めて有用で

ある。ただし、これらの症状は発症後に出現することもあることから、①病歴上 PD 発症前に存在。②PD 発症後5年以内に存在、③PD 発症5年以上経過しても存在しない、の3種類に分類して検討すべきと考えた。

患者数としては、どの時期かはともかくとして全患者数の30%程度は存在するため、十分評価、分類に耐えられると考えられた。

比較的薬剤効果の少ない症候は、それぞれ10%程度の有病率であった。しかし、PD の有病率を考慮すると十分評価検討に耐えうる人数と考えている。ICD については、PD 以外の病的賭博や、薬物中毒の感受性遺伝子との関連が興味深いと考えられた。

QUIP の感度が十分でなかった理由としては、質問紙の文章の理解不足、患者の病識不足、隠ぺい特性などが考えられ、わが国では自記式ではなく、質問紙法の運用に臨床心理士を入れるべきと考えられた。

E. 結論

PD を対象に長期継続的な臨床情報評価収集システムを構築した。

PD 疾患感受性遺伝子の検索で PD の多様性の機序を解明する手段として、うつ、RBD、嗅覚障害など先行しうる症状および、姿勢異常、衝動性障害はよい指標となると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M. Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles) *Neuromuscul Disord* 2013;23:84-88.
- Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Bertram L, Bozi M, Barcikowska M, Crosiers D, Clarke CE, Facheris MF, Farrer M, Garraux G, Gispert S, Auburger G, Vilarinho-Güell C, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon

- BS, Jamrozik Z, Krygowska-Wajs A, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Liablouche C, Murata M, Mok V, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Meitinger T, Zimprich A, Opala G, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogaeva E, Ross OA, Stefanis L, Stockton JD, Satake W, Silburn PA, Strom TM, Thenus J, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Van Broeckhoven C, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Yomono HS, Yueh KC, Zhao Y, Gasser T, Maraganore D, Krüger R; on behalf of GEOPD consortium. A multi-centre clinic-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet* 2012;49(11):721–726
3. Mori-Yoshimura M, Okuma A, Oya Y, Fujimura-Kiyono C, Matsuura K, Takemura A, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Murata M, Nishino I. Clinicopathological features of centronuclear myopathy in Japanese populations harboring mutations in dynamin 2. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:678–683
 4. Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M. Long-term effect repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19: 350–354.
 5. Yamamoto T, Chihara N, Mori-Yoshimura M, Murata M. Videofluorographic detection of anti-muscle-specific kinase-positive myasthenia gravis *Am J Otolaryngology* 2012;33:758–761
 6. Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Kuroiwa Y, Aranami T, Yamamura T. CCR2⁺CCR5⁺ T Cells Produce Matrix Metalloproteinase-9 and Osteopontin in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis *The Journal of Immunology* 2012;5057–5065
 7. Kawazoe T, Araki M, Lin Y, Ogawa M, Okamoto T, Yamamura T, Wakakura M, Murata M. New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus and Anti-Aquaporin-4 Antibody Positive Optic Neuritis Associated with Type 1 Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C. *Intern Med* 2012; 51:2625–2629
 8. Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T, Tanaka K, Tomimitsu H, Nakano S, Sonoo M, Shimizu J, Sugie K, Nakamura H, Oya Y, Yukiko K, Hayashi, May Christine V, Malicdan, Noguchi s, Murata M, Nishino I. Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations *J Neurol Sci* 2012;318:100–105
 9. Kandori A, Yamamoto T, Sano Y, Oonuma M, Miyashita T, Murata M, and Sakoda S. Simple Magnetic Swallowing Detection System *IEEE SENSORSJOURNAL* 2012;12(4):805–811
 10. Furusawa Y, Mukai Y, Kobayashi Y, Sakamoto T, Murata M. Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. *Mov.Dis.* 2012;27:802–803
 11. Yamamoto T, Ikeda K, Usui H, Miyamoto M, Murata M. Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in parkinson's disease patients. *Qual Life Res* 2012;21:1299–1303
 12. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi Y K, , Nishino I, Nonaka I, Murata M. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease

- type II: a 2-year follow-up study J Inherit Metab Dis 2012;35(2):301-10
13. Yamamoto T, Ikeda K, Usui H, Miyamoto M, Murata M. Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in parkinson's disease patients. Qual Life Res 2011 Oct 5, Epub ahead of print.
 14. 村田美穂. パーキンソン病の診断と治療 パーキンソン病治療薬:L-dopaと関連薬剤 GP・レジデントのためのパーキンソン病テキストブック 山本光利編著 アルタ出版 東京 2012,pp111-119
 15. 村田美穂 やさしいパーキンソン病の自己管理. 改訂版 村田美穂編著, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2012
 16. 村田美穂. ハンチントン病 今日の精神疾患治療指針 樋口輝彦,市川宏伸,神庭重信,朝日 隆,中込和幸編 医学書院 東京 2012,404-407
 17. 岡本智子,村田美穂. パーキンソン病 今日の精神疾患治療指針 樋口輝彦,市川宏伸,神庭重信,朝日 隆,中込和幸編 医学書院 東京 2012,pp400-404
 18. 村田美穂. パーキンソン病治療薬の課題と創薬への期待 ヒューマンサイエンス 2011;22(4): 22-25
 19. 山本敏之,臼井晴美,新庄孝子,市川直美,三好智佳子,村田美穂. 問診によるパーキンソン病患者の誤嚥の評価. 嚥下医学 2012;1:90-98.
 20. 村田美穂. パーキンソン病ガイドライン 2011 日本神経学会監修 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会 東京 2011
 21. 村田美穂.性機能障害の原因とその対策 よくわかるパーキンソン病のすべて水野美邦,近藤智善編 永井書店 東京 2011,pp112-115
 22. 村田美穂. パーキンソン病の分子病態と治療 Rad Fan 2011;9(5):35-37
 23. 岡本智子,村田美穂.抗パーキンソン病薬の種類と使い方, 注意すべき副作用 内科 2011;107(5) 813-816
 24. 村田美穂. 進行期パーキンソン病における諸問題について Pharma Medica 2011;29(3) :175-179
2. 学会発表
 1. Satake W, Yamamoto K, Ando Y, Takeda A, Tomiyama H, Kawakami H, Hasegawa K, Obata F, Watanabe M, Tamaoka A, Nakashima K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Japanese 2nd GWAS identifies strong association at a novel risk locus and MCCC1 for Parkinson's disease. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012
 2. Mukai Y, furusawa T, Kawazoe H, Sato T Sano T sakamoto M, Murata M. A classification algorithm for "camptocormia" in Parkinson's disease patients. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012
 3. Furusawa Y, Sakamoto T, Nakamura H, Mukai Y, Ikeda K, Sakamoto T, Iwata Y, Wakita M, Kobayashi Y, Murata M. Lidocaine injection into external oblique muscle improves upper type camptocormia in Parkinson's disease patients. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012
 4. Sano T, Furusawa Y, Kawazoe T, Satou H, Mukai Y, Sakamoto T, Murata M. Ultrasonography is useful for injecting lidocaine into target muscles inducing camptocormia in Parkinson's disease. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012
 5. Yamamoto T, Murata M. Evaluation of videofluoroscopic findings that contribute to aspiration in patients with Parkinson's disease. 16th International Congress of Parkinson's

- Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland
June 17–21, 2012
6. Okamoto T, Aranami T, Yamaguchi H, Murata M, Yamamura T. A study of activated T cell subsets in Parkinson's disease Up Close and Personalized, International Congress on Personalized Medicine. Italy February 2–5, 2012
 7. Nomoto M, Kodo T, Hasegawa K, Murata M, Hattori N, Mizuno Y, and Rotigotine Study Group, Japan Rotigotine in parkinson's disease: comparison of dosage, efficacy, adverse events, pharmacokinetics in clinical trials in Europe, Us and Japan XXth World Congress of Neurology Marrakesh, Morocco, November 12–17, 2011
 8. Furusawa Y, Sakamoto T, Nakamura H, Mukai Y, Ikeda K, Sakamoto T, Iwata Y, Wakita M, Kobayashi Y, Murata M. Lidocaine injection into external oblique muscle improves upper type camptocormia in Parkinson's disease patients. XXth World Congress of Neurology Marrakesh, Morocco, November 12–17, 2011
 9. Kandori A, Yamamoto T, Sano Y, Oonuma M, Miyashita T, Murata M, Sakoda S. Development of magnetic swallowing detection system 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto) June 5–9, 2011
 10. Mizuta I, Satake W, Takafuji K, Kanagawa M, Kobayashi K, Nagamori S, Kanai Y, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. An α -synuclein 3'-flanking region SNP interacts with Parkinson's disease susceptibility via allele-specific binding of transcription factor 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto) June 5–9, 2011
 11. Okada Y, Toda T, Murata M. Effect of levodopa on parkinsonian dysarthria(1)–Acoustic analysis of articulation, phonation and respiration 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto) June 5–9, 2011
 12. Okada Y, Toda T, Murata M. Effect of levodopa on parkinsonian dysarthria(2)–Formant analysis of Japanese five vowels 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto) June 5–9, 2011
 13. Furusawa Y, Sakamoto T, Ikeda K, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Kobayashi Y, Murata M. External oblique muscle is responsible for upper type camptocormia in Patients with Parkinson's disease 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto) June 5–9, 2011
 14. Mizuno Y, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Hattori N, Nomoto M. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-and ropinirole-controlled trial of rotigotine in patients with advanced Parkinson's disease in Japan 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto) June 5–9, 2011
 15. Kandori A, Sano Y, Yokoe M, Murata M, Tsuji T, Sakoda S. Development of simple finger-tapping measuring system using magnetic sensors 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto) June 5–9, 2011
 16. Yamamoto T, Kandori A, Sano Y, Murata M. Evaluation of swallowing dynamics in patients with Parkinson's disease using a magnetic swallowing detection system 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto) June 5–9, 2011
 17. 村田美穂. パーキンソン病でみられるドパミン調節異常症候群 第24回日本総合病院精神医学会総会 〈シンポジウム〉 福岡 2011.11.25

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

ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬・テーラーメイド研究

研究分担者 山本光利 香川県立中央病院 神経内科 主任部長（現 高松神経内科クリニック 院長）

研究要旨

パーキンソン病 (PD) は複数の遺伝的素因と環境因子が複雑に関与し発症すると考えられており、PD の遺伝的素因を見出すことはテーラーメイド医療を実現するために重要である。本研究はテーラーメイド医療の基礎となる PD 患者の臨床症状（精神病、姿勢異常）の頻度と、認知機能障害における検査法の検討は、PD の病態との関連の解析を行いゲノム解析等に関連させる基礎データを集積した。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) は多彩な運動症状と非運動症状を呈する疾患であり、その治療は各患者によって細やかな最適な治療が必要とされる。本研究は PD のテーラーメイド治療に必須な各種症候（幻覚、姿勢異常、認知症等）の基礎データとなる、頻度調査と診断方法の確立をめざした。

B. 研究方法

1) 「パーキンソン病治療したにおける薬物性精神障害発現予知のための SNP 解析」

パーキンソン病治療上精神症状、特に幻覚妄想は患者のみならず介護者の大きな負担となる。原因は薬剤性と患者側の素因（遺伝的要因）が想定されているがまだ明確ではない。本研究はこの点を明らかにするために SNP 改正と患者の背景要因を調査研究することにより、現在、DNS の収集と患者データベースを作成中である。

2) 「ドパミンアゴニストと姿勢異常の検討」 PD 患者 224 例で姿勢異常頻度および治療薬との関連の調査を行った。

3) 「パーキンソン病における認知障害検出方法の検討 (MoCA, MMSE の比較)」：パーキンソン病 (PD) における認知症の早期診断と検出は療養生活上重要であるので、臨床診断としてモントリオール認知機能評価票 (MoCA) とミニメンタルステ

ート (MMSE) の有用性を検討した。

(倫理面への配慮)

香川県立中央病院および秋田脳研センターの倫理委員会にて承認を受けた後に実施した。患者本人、もしくは患者本人が意思疎通困難の場合は保護者（家族）から書面にて同意を得て行った。

C. 研究結果

1) 「パーキンソン病治療したにおける薬物性精神障害発現予知のための SNP 解析」：

パイロット研究では 60 例のパーキンソン病患者で、幻覚妄想の頻度では幻視は 100% の患者で最低 1 度は経験していたが、現在も持続している患者は 23% であった。頻度とその程度に関しては多数症例での検討が必要である。

2) 「ドパミンアゴニストと姿勢異常の検討」：

PD 患者で生活上支障となる程度の姿勢異常を示した患者は約 15% であり、重症ほど割合は増加した。また脊椎の圧迫骨折が危険因子としてあげられた。薬剤による誘発、悪化例が 3 例認められた。

3) 「パーキンソン病における認知障害検出方法の検討 (MoCA, MMSE の比較)」：

調査対象 PD 患者数は 145 例であった (男性 61 名、女性 84 名、平均年齢 67.4 ± 7.8 歳)。MoCA 平均得点 = 23.7 ± 4.0, MMSE 平均

得点 $=28.5 \pm 2.3$ であり MoCA の点数は MMSE と比較して有意に低かった。MoCA と MMSE の間には有意な正の相関を認めた ($r=0.70$, $p<0.01$)。A 群 (MoCA, MMSE 共に 26 点以上)、B 群 (MoCA=26 点未満, MMSE=26 点以上) と区分すると、以下の下位項目の得点は trail making test ($p<0.05$), number counting ($p<0.05$), phonological word recall ($p<0.001$), similarity ($p<0.001$) で A 群よりも B 群の方が有意に低得点であった。連続引き算では両群での差はなかった。

D. 考察

PD における症候は多彩である。これらの発現頻度、重症度、治療薬剤との関連を調査して遺伝子解析を勧めていくことはテーラーメイド医療の実現に重要で有る。本研究では精神病、姿勢異常、認知機能障害の検出は重要で有る。本研究はプレリミナリーな研究であるが精神病の高頻度発現、姿勢異常の頻度、認知期の障害の検出方法として MoCA の有用性とその使用上の注意点が明らかにされた。この成果を基にさらに多数例での検証が必要と考えられた。

E. 結論

2) 「ドパミンアゴニストと姿勢異常の検討」：パーキンソン病における姿勢異常と薬剤の関連は明確でないが、明らかに薬剤誘発例が存在しているので、薬理作用の検討や遺伝的背景等を含めての調査が必要である。

3) 「パーキンソン病における認知障害検出方法の検討 (MoCA, MMSE の比較)」 MoCA は MMSE では十分に明らかに出来ない異なった大脳皮質の認

知機能を検出できる可能性があると考えられた、MoCA の有用性の検証がさらに多数例で行われる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
戸田 達史 佐竹 渉	パーキンソン病の発症関連遺伝子多型	鈴木 則宏 祖父江 元 荒木 信夫 宇川 義一 川原 信隆	Annual Review 神経 2011	中外医学社	東京	2011	260-267
村田 美穂	パーキンソン病	上月 正博	リハビリスタッフに求められる薬・栄養・運動の知識	南江堂	東京	2010	179-188
村田 美穂	パーキンソン病の内科的治療	山口 徹 北原 光夫 福井 次矢	今日の治療指針 2010	医学書院	東京	2010	751-753
山本 光利	麦角系ドパミンアゴニスト	山本 光利	パーキンソン病：臨床の諸問題 2	中外医学社	東京	2011	292-303
村田 美穂	ハンチントン病	樋口 輝彦 市川 宏伸 神庭 重信 朝日 隆 中込 和幸編	今日の精神疾患治療指針	医学書院	東京	2012	404-407
岡本 智子 村田 美穂	パーキンソン病	樋口 輝彦 市川 宏伸 神庭 重信 朝日 隆 中込 和幸編	今日の精神疾患治療指針	医学書院	東京	2012	400-404
村田 美穂		日本神経学会監修 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会 東京 2011	パーキンソン病ガイドライン 2011	医学書院	東京	2011	
村田 美穂	性機能障害の原因とその対策	水野 美邦 近藤 智善編	よくわかるパーキンソン病のすべて	永井書店	東京	2011	112-115