

Yasuhiro Watanabe, Shinya Kawase, Miho Yamakawa, Mitsutaka Ebiki, Kenichi Yasui, Michio Kitayama, Toshiya Nakano, and Kenji Nakashima. Transplantation of mesenchymal stem cells secreting multiple trophic factors in an ALS mouse model. 23rd International Symposium on ALS/MND, Chicago.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特許取得

「家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）発症するトランスジェニックマウス」中島健二ら（特許第4590638号）.

臨床調査個人票を用いた筋萎縮性側索硬化症に関する記述疫学研究

研究分担者 土井由利子¹⁾

研究協力者 中野今治²⁾，祖父江元³⁾，熱田直樹³⁾，森田光哉²⁾

1) 国立保健医療科学院疫学調査研究分野，2) 自治医科大学内科学講座神経内科学部門，
3) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨

2009年度の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の臨床調査個人票のデータを用いALS患者の栄養呼吸管理に関する横断的分析を中心に解析を行った。解析対象者は7,461人（新規1,795人、更新5,666人）であった。新規患者の75%は61歳以降に発症しており、高齢化が進む日本社会において、高齢発症のALS患者を如何にしてサポートして行くかは臨床・行政にとって喫緊の課題であると思われた。栄養管理の主流は胃瘻腸瘻、呼吸管理の主流は気管切開下陽圧換気であり、ALS患者の約30%（新規は約4%）に導入されていた。ALSでは、稀に初発症状として急速に進行する呼吸障害が出現するが、新規患者の6.7%に呼吸障害が認められ、極めて高い頻度で人工呼吸器が導入されていた。今後、導入後の予後や経過について明らかにし、ALS患者の栄養呼吸管理に役立てて行く必要があると思われた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動神経細胞の変性を主病変として、全身の筋萎縮と筋力低下を生じ、数年の自然経過で死亡する進行性の予後不良の疾患であり、国が難病として指定する特定疾患治療研究対象疾患の一つである。

平成16年10月に厚生労働省から「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」が出され、個票の情報を研究目的で活用するための体制が整備された。熱田らは、平成15～18年度のALS臨床調査個人票のデータを解析し、その有用性と問題点について検討した¹⁾。その結果、ALSの横断像の描出や病像の解析には極めて有用である一方²⁾、経時的な情報の把握や入力率の担保などに問題のある点が指摘された¹⁾。

本研究の目的は、最新の臨床調査個人票のデータをもとに、ALSに関する記述疫学的分析を行い、国の難病対策に資する科学的知見を提供することである。本年度は、本研究の初年度として、これまで指摘されてきた臨床調査個人票の問題点を踏まえつつ、ALS患者の栄養呼吸管理に関す

る横断的分析を中心に検討を行うこととした。

B. 研究方法

1. 対象者

対象者は、難治性疾患等克服研究事業における、平成18～22（2006～2010）年度の5年間に特定疾患医療受給証を交付された全国のALS患者である。

2. データ

ALS臨床調査個人票（2006～2010年度分）の研究目的利用申請を行い、厚生労働省健康局疾病対策課から個人を特定できない形での電子媒体情報として提供を受けた（2012年2月1日付）。

3. 解析

各年度の臨床調査個人票（新規＋更新）の入力件数を各年度末現在の医療受給者証所持者の人数で除した割合（%）をいわゆる入力率として算出した。件数が最も多く入力率が最も高かったのは2009年度で、7,821件（新規1,801件、更新6,020件）、92.1%であった。特定疾患医療受給証の有効期間は、10月1日から翌年の9月30日までの1年間であるため、10月1日より前に新規

の申請をした者は同じ年度内に更新の申請をしなければならぬ。そこで、重複件数を除外した、7,461人（新規1,795人、更新5,666人）を、本研究の解析に用いた。

経管栄養（経鼻胃管および胃瘻腸瘻）による栄養管理、非侵襲的陽圧換気（NIPPV）および気管切開下陽圧換気（TPPV）による呼吸管理について、1）それぞれの使用頻度と療養している場所の内訳（%）、2）使用期間および発症から導入までの期間（月）を算出した。さらに、新規患者においては、栄養呼吸管理と初発症状、性、発症年齢（55歳未満、55歳以上65歳未満、65歳以上）との関連について、多変量回帰分析を用いて解析を行った。

（倫理面への配慮）

国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の承認を得た（NIPH-IBRA#12005）。

C. 研究結果

表1に対象者の性、申請時の年齢、発症年齢を示す。年齢の確認には、満年齢（歳）と生年（YYYY）および発症年月（YYYYMM）を用いた。

表1 対象者の属性

	更新+新規 N=7,461	新規 N=1,795
性（%）		
男	57.7	57.0
女	42.3	43.0
申請時の年齢（歳）		
平均（標準偏差）	66.9 (11.0)	68.1 (10.4)
中央値（4分位範囲）	68.0 (15.0)	69.0 (14.0)
発症年齢（歳）		
平均（標準偏差）	61.3 (12.7)	66.6 (10.6)
中央値（4分位範囲）	63.0 (17.0)	68.0 (14.0)

表2と表3に栄養呼吸管理の使用頻度と療養している場所の内訳を示す。

NIPPV使用の144人のうち21人は経鼻胃管、12人は胃瘻腸瘻を使用していた。TPPV使用の72人のうち33人は経鼻胃管、22人は胃瘻腸瘻を使用していた。72人のうち14人がNIPPVを使用していた。

表2 栄養呼吸管理の頻度

	更新+新規 N=7,461		新規 N=1,795	
	n	%	n	%
経鼻胃管	389	5.2	76	4.2
胃瘻腸瘻	2,469	33.1	87	4.8
NIPPV	770	10.3	144	8.0
TPPV	2,072	27.8	72	4.0

表3 栄養呼吸管理別にみた療養場所

	経鼻胃管	胃瘻腸瘻	NIPPV	TPPV
	% n=389	% n=2,469	% n=770	% n=2,072
在宅	26.7	51.2	61.6	43.8
入院	69.9	44.0	31.8	52.5
入所	1.5	3.1	1.3	2.2
他	1.8	1.7	5.3	1.5

経管栄養、NIPPVおよびTPPVの使用期間（使用開始から2009年度末まで）の中央値（4分位範囲）（月）は、それぞれ36.1（51.0）、21.6（30.0）、51.3（60.0）であった。表4には、発症から導入までの期間（月）を更新と新規に分けて示した。

表4 栄養呼吸管理別にみた発症から導入までの期間（月）

	更新 N=5,666	新規 N=1,795
中央値（4分位範囲）		
経管栄養	25.3 (28.1)	11.5 (15.1)
NIPPV	25.3 (26.6)	11.1 (13.1)
TPPV	26.6 (29.2)	5.5 (11.9)

新規 ALS 患者の初発症状の分布を図 1 に示す。主な初発症状は四肢の筋力低下（上肢>下肢）と球麻痺であったが、わずかに呼吸障害 6.7%（n=121）と頸部筋力低下 6.5%（n=117）を認めた。

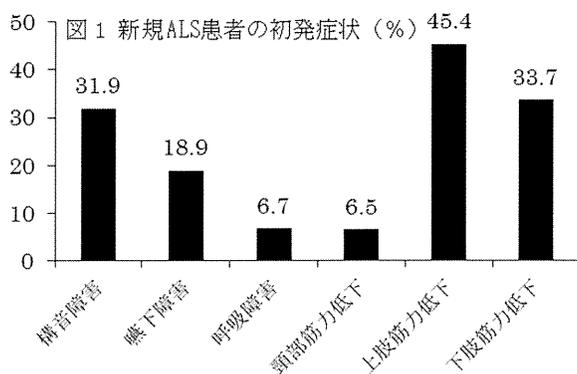


表 5 に、初発症状と栄養呼吸管理との関連について、有意差を示したオッズ比のみを示す。呼吸障害は、性・発症年齢に関係なく、NIPPV と TPPV との間に極めて強い関連を認めた。加えて、NIPPV では頸部筋力低下および高齢発症、TPPV では嚥下障害および高齢発症との間に有意な関連を認めた。さらに、呼吸障害および嚥下障害は、経管栄養との間でも同様の有意な関連を認めた。加えて、胃瘻腸瘻では、構音障害とも同様の有意な関連を認めた一方で、上肢の筋力低下とは負の関連を認めた。なお、いずれにおいても、性別との有意な関連は認められなかった。

表 5 栄養呼吸管理と初発症状との関連

	経鼻胃管 n=76	胃瘻腸瘻 n=87	NIPPV n=144	TPPV n=72
構音		2.09		
嚥下	2.07	3.55		2.30
呼吸	3.49	4.92	8.56	13.39
頸部			2.51	
上肢		0.56		
下肢				

D. 考察

最近の 5 年間（2006～2010 年度）のうちで、年度末現在の ALS 医療受給者証所持者数が最も多く、入力件数・入力率が最も高かった 2009 年度の臨床調査個人票のデータ（新規 1,795 人、更新 5,666 人）を用い、ALS 患者の栄養呼吸管理に関する分析を行った。以下に、本研究で示唆された主な分析結果について考察する。

1) 発症年齢の高齢化

これまで教科書的には“ALS の発症年齢は 10 歳代から 80 歳代に及ぶが 50～60 歳代が最も多い”とされてきた。しかし、表 1 より、2009 年度新規 ALS 患者の 75% は 61 歳以降（50% は 61～75 歳）に発症していたことがわかった。2003～2006 年度の新規 ALS 患者 3,428 人の平均発症年齢（標準偏差）65.4（10.7）歳²⁾と 2009 年度の 66.6（10.6）歳を比べてみても 1 歳以上の上昇があり、ALS の発症年齢の高齢化が進んでいることが示唆された。

“高齢”は唯一の確立された孤発性 ALS のリスク要因だと言われている³⁾。加齢を止めることはできないが、ALS と関連する何らかの加齢現象の程度や速度を減少させることで、病気の発症や進行を遅らせることができるかもしれない。

平成 24 年度版高齢社会白書によれば、65 歳以上の高齢者人口は過去最高の 2,975 万人（総人口の 23.3%）を記録した（2011 年 10 月 1 日現在）。そのうち一人暮らしの高齢者は 479 万人に上った。このように、高齢化が進む日本社会において、高齢発症の ALS 患者を如何にしてサポートして行くか、直面する喫緊の課題と思われる。

2) 栄養呼吸管理の実態

ALS の呼吸筋障害による換気不全と球麻痺による嚥下障害は、そのまま放置すると患者の生命にかかわるので、呼吸管理と栄養管理は ALS 患者の治療上極めて重要である⁴⁾。

全体としてみると、栄養管理の主流は胃瘻腸瘻、呼吸管理の主流は TPPV であり、いずれも ALS 患者の約 30% に導入されていた（表 2）。呼吸管

理について、新規 ALS 患者に絞って見てみると、NIPPV が TPPV を大きく上回っていた。このうち当初より TPPV による呼吸補助を必要とした者は 58 人 (3.2%) であった。その理由としては、NIPPV のマスクがあわなかったり、当初よりすでに球麻痺が強く NIPPV ができなかった可能性が考えられる。

新規 ALS 患者では、発症から栄養呼吸管理導入までの期間が、更新に比べ大幅に短くなっていた。その理由として、診断・治療の早期化や急速に進行する呼吸障害の可能性などが考えられる。

3) 初発症状と栄養呼吸管理

ALS では、稀に初発症状として急速に進行する呼吸障害が出現することがあり、この初期の段階での呼吸障害は頸髄 C₃₋₅ 前角細胞の脱落による横隔膜麻痺によるものとされる⁵⁾。今回の分析で(表 5)、新規 ALS 患者の 6.7% に初発症状として呼吸障害が認められ、発症年齢とは関係なく、極めて高い頻度で NIPPV や TPPV が導入されていたことがわかった。また、ALS では球麻痺と呼吸筋麻痺は時間的に近接して麻痺する傾向があるとされ⁴⁾、呼吸管理と併せて栄養管理が施行されていることが確認できた。また、球麻痺による気道分泌物の増強や誤嚥物の排出困難があれば TPPV、頸部筋力低下(頸髄 C₁₋₆)に伴う換気不足があれば NIPPV で対応されている可能性が示唆された。

なお、新規 ALS 患者のうち当初より TPPV による呼吸補助を必要とした 58 人の中には、TPPV 導入後に ALS と診断された者がいた可能性も考えられるが、用いたデータの限界から、病歴や経過に関する情報を入手することができなかった。

4) 今後の展望

臨床調査個人票登録システムの改善によって、交付中止(死亡や転出など)情報の正確な把握と連結可能匿名化が可能になれば、NIPPV や TPPV 導入後の予後を明らかにすることができる。

E. 結論

本研究で新たに得られた主な知見は、ALS の発

症年齢の高齢化が進んでいること、新規の NIPPV や TPPV の導入に初発症状としての呼吸障害が極めて大きく関与していることであった。

参考文献

- 1) 熱田直樹, 渡辺宏久, 伊藤瑞規, 千田譲, 祖父江元. 現行の臨床調査個人票の問題点-筋萎縮性側索硬化症. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 2007 年度神経変性疾患に関する調査研究班ワークショップ報告書(2008 年 3 月). pp. 3-6.
- 2) Naoki Atsuta et al. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 276: 163-169.
- 3) Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1688-700.
- 4) ALS 治療ガイドライン. http://www.neurology.jp.org/guidelinem/als_index.html.
- 5) de Carvalho M, et al.. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* 1996 ;139 Suppl:117-22.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

Doi Y, Nakano I, Atsuta N, Morita M, Sobue G. Care management for ALS patients. *Neuroepidemiology* 2012; 39: 241 (2012, 2nd Internaional Conference on Neurology & Epidemiology, France, Nice).

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

なし。

進行期筋萎縮性側索硬化症における意思伝達障害の予測因子に関する検討

研究協力者 清水俊夫²⁾

中山優季¹⁾、林健太郎²⁾、望月葉子³⁾、長尾雅裕²⁾、川田明広²⁾、小柳清光⁴⁾、松原四郎²⁾

1) 東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室, 2) 東京都立神経病院 脳神経内科,

3) 東京都立北療育医療センター神経内科, 4) 信州大学医学部 神経難病学講座

研究要旨

気管切開・人工呼吸器下にある筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者 76 例において、意思伝達に関する進行予測因子を検討した。意思伝達障害を、意思伝達可能（stage I）、困難（stage II～IV）、不能（V）に分類し比較した結果、3 群間において呼吸器装着まで期間、経管栄養まで期間、完全四肢麻痺までの期間にて有意差を認めた。予測因子としては、stage II への進展因子として、発症後 2 年以内の呼吸器装着（ $p=0.008$, Cox ハザード比 8.018,）と完全四肢麻痺出現（ $p=0.001$, Cox ハザード比 23.798）、stage V への進展因子としては、発症後 2 年以内の眼球運動障害出現（ $p=0.022$, Cox ハザード比 7.034,）が検出された。Stage の進行は必ずしも連続病態ではないことを示唆している。

A. 研究目的

気管切開下人工呼吸器（TPPV）を導入した筋萎縮性側索硬化症（ALS）例の多くは意思伝達能力障害を来すが、その進行経過を示せる指標は少ない。そこで、ALS 患者の経過の追跡から、人工呼吸器装着後に意思伝達に影響を与える因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は、東京都立神経病院の TPPV 下の ALS 剖検例 29 例、および 2005 年から 2012 年まで経過観察しえた TPPV 下 ALS 患者 47 例の計 76 例。診療録の後方視的調査を行い、生存例については、医師・看護師への聞き取り調査も加えて、意思伝達障害の程度に基づくステージ分類（林ら；2012）に沿って経過を分類した。

(1) 調査項目；性別、発症年齢、発症部位、罹病期間、家族歴・遺伝子変異の有無、経管栄養の有無、眼球運動障害の有無、四肢完全麻痺の有無、および経過として各 stage の期間、発症から TPPV 導入までの期間、発症から経管栄養導入までの期

間、発症から眼球運動障害出現までの期間、発症から完全四肢麻痺までの期間。

(2) 分析項目；調査項目について、stage I（意思伝達可能）、II～IV（意思伝達困難）、V（意思伝達不可能）の3群比較および、予測因子の検証として発症後2年時点でのTPPV装着、経管栄養導入、眼球運動障害出現、四肢完全麻痺の有無によって2群にわけ、stage進展をイベントとし、Kaplan-Meier解析・log-rank検定とCox比例ハザードモデルでの解析を行った。生存例については、2012年4月1日を打ち切り日とした。統計学的解析には、PASW Statistic ver.19.0（IBM SPSS Statics）を用い、 $p<0.05$ を統計学的有意差、 $p<0.1$ を有意傾向とした。なお本研究は、東京都医学総合研究所倫理委員会および東京都立神経病院倫理委員会の承認を得て行った。対象の匿名化、IDによる管理などデータ管理に細心の注意を払い、個人が特定されることのないよう配慮した。さらに、「改訂臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省、2008）など関連指針に準拠して行った。

C. 研究結果

全76例の発症年齢は、13歳～73歳（平均±SD 53.6±12.5）、罹病期間28～371カ月（130.3±88.6）であった。Stage別対象数は、I 36例（47.3%）、II～IV 27例（35.5%）、V 13例（17.2%）であった。発症年齢、罹病期間、性、遺伝子変異・家族歴に有意差はなく、3群間で統計学的有意差を認められたのは、発症からTPPV導入までの期間、発症から経管栄養導入までの期間、発症から完全四肢麻痺までの期間、stage Iの期間および、眼球運動障害と完全四肢麻痺の頻度であった。

次に stage 進展をイベントとした比較では、発症2年時点でのTPPV、経管栄養、眼球運動障害出現、完全四肢麻痺の有無でそれぞれ2群に分け、群間比較した。Stage II～IV、Vのすべての生存曲線において、発症2年時点で生じた群が生じていない群より有意に早く、stageが悪化していた（ $p < 0.01$ ）。

次に、Cox比例ハザードモデルで、性、発症年齢、発症部位（球麻痺-非球麻痺）、遺伝子変異、家族歴（有無）、発症後2年でのTPPVの有無・経管栄養の有無・眼球運動障害の有無・完全四肢麻痺の有無を従属変数とした解析を行った。結果、Stage IIへの進展については、単変量解析で発症年齢、TPPVの有無、経管栄養の有無、眼球運動障害出現の有無、完全四肢麻痺の有無に有意差が認められ、多変量解析では、呼吸器装着・完全四肢麻痺に有意差が認められた。Stage Vへの進展では、単変量解析で遺伝子変異・家族歴有（有意傾向）、発症後2年でのTPPVの有無、経管栄養の有無、眼球運動障害の有無、完全四肢麻痺の有無に有意差が認められたが、多変量解析で、眼球運動障害の有無のみに有意差を認めた。

D. 考察

1. 意思伝達障害予測因子の検証

昨年度、ALS 剖検例 29 例での解析の結果、発症から TPPV 装着までの期間が早い例、遺伝子変異・家族歴がある例が意思伝達障害を来たしやす

いことを指摘した。今回、症例数を増やした検討によって、意思伝達困難（Stage II～IV）には、発症2年以内でのTPPV装着と完全四肢麻痺が、さらに、意思伝達不能（Stage V）には、眼球運動障害出現という臨床像がリスク因子として挙げられることを確認した。一般にALSでは、発症2～4年が、生存中央値とされており、発症2年時点での、リスク因子を明らかにすることは、その後の自己決定やケア介入にとって有用であると言える。

TPPV装着後のALS患者の意思伝達手段は、残存部位を活用した代替手段となるが、この際の残存部位は、眼球運動や上下肢のわずかな動きであることが多い。完全四肢麻痺により、スイッチ操作に必要なわずかな動きすら途絶えることでstage II（意思伝達困難）に、眼球運動障害によりyes-noの合図が途絶えることでstage V（意思伝達不能）に至るリスクが高いと言える。言い換えれば、発症2年以後のこれらの障害の出現では、意思伝達困難や不可能に至るリスクは減少すると言える。本分類は、代替手段を用いた状態での意思伝達の程度をステージ化しており、各障害が出現しても、代替手段の導入やケアの向上によって、意思伝達を維持できることを意味しており、適切なケア介入の指標として役立つことも期待できる。

2. 進行様式と病型

今回、発症2年時点での呼吸、嚥下、四肢、眼球の4つの運動系の障害の出現有無を主な予測因子としたが、単変量解析では、発症年齢や遺伝子変異・家族歴の有無においても、有意傾向を示した。特に、遺伝子変異・家族歴については、昨年度stage Vに至る症例に有意に多いことを報告しており、意義深いといえる。すべての例で遺伝子検索がされていないこと、打ち切り例を含む解析のため、最終像での判定ではないことなどの影響もあるため、引き続きの検討が必要である。しかし、各ステージにおける

罹病期間に有意差はなく、約 30 年にわたり stage I を保ち続けた例もあるため、経過の長期化により stage が進行するわけではない、すなわち I~V は連続病態とはいえないことが確認された。

今回は、発症後 2 年時点での臨床症状に基づく分析で、発症後の急速な進行が与える影響に着目したが、2 年以後に急速に進行するような場合を含めたすべての進行様式に対応したものではないため、さらなる検討が必要である。

E. 結論

人工呼吸器装着後の ALS 患者にとっていわゆる「生活の質 (QOL)」を左右する最も大きな問題は、コミュニケーション障害 (意思伝達障害) と言える。呼吸器を装着する以前に、正確な予後予測を行うことは、呼吸器装着に関する自己決定やケア介入の方法を大きく左右しうると想像される。今回の検討結果から、呼吸器装着までの進行速度が速いこと、また眼球運動出現までの速度が速いことが、意思伝達障害を予測する因子となりうることを示された。家族歴の有無・遺伝子変異の有無については、症例がまだ少なく今後の検討課題であり、また遺伝子変異のタイプによるさらなる解析が必要であろう。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

林健太郎, 望月葉子, 中山優季, 清水俊夫ら. 侵襲的陽圧補助換気導入後の筋萎縮性側索硬化症における意思伝達能力障害 - stage 分類の提唱と予後予測因子の検討 - 臨床神経 53 ; 印刷中.

2. 学会発表

望月葉子, 林健太郎, 中山優季, 清水俊夫ら. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における意思伝達障害に及ぼす病理学的特徴. 第 53 回日本神経学会

学術大会, 2012 (5) 東京.

小柳清光, 望月葉子, 中山優季, 林健太郎, 清水俊夫ら. ALS とブレインマシンインターフェース: 完全閉じ込め状態でも保たれる神経経路. 第 53 回日本神経学会学術大会, 2012 (5) 東京.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得; なし。
2. 実用新案登録; なし。
3. その他; なし。

ZNF512B 遺伝子は ALS の予後規定因子である

研究分担者 中野今治¹⁾

研究協力者 手塚修一¹⁾，森田光哉¹⁾，飯田有俊³⁾，上原里程²⁾，池川 志郎³⁾

1) 自治医科大学，神経内科，2) 自治大学，公衆衛生学

3) 理化学研究所，ゲノム医学研究センター

研究要旨

最近、ZNF512B 遺伝子領域内の Single Nucleotide Polymorphism (SNP; rs2275294)が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)の発症と関連することが報告された。この ALS 関連リスクアレルは ZNF512B 遺伝子の発現量を低下させること、また ZNF512B 遺伝子が神経細胞の保護や生存に必須な TGF- β シグナル伝達経路の下流の遺伝子(群)の発現を促す転写因子であることも報告されている。しかし ALS 患者の実際の臨床経過にこの SNP がどのような影響を及ぼしているかは不明であったため、我々は自験例における臨床経過をこの SNP の有無で比較検討することを目的として解析を行った。当院において ALS と診断された 176 例について、ZNF512B 遺伝子を解析し、rs2275294 の ALS 関連リスクアレル(C allele)の有無と臨床経過との関連を retrospective に解析した。予後について、ZNF512B 遺伝子内 rs2275294 の ALS 関連リスクアレルの有無における Kaplan-Meier 生存曲線を比較検討した。その結果リスクアレルを有している群が、他の予後規定因子に独立して、累積生存率が有意に低下していた(log-rank test, $P < 0.01$)。また、多変量解析においても、リスクアレルは、独立した予後規定因子であった(危険率 1.807 ; 95%信頼区間 1.018-3.209, $P = 0.43$)。今回の解析の結果、リスクアレルを有する群では累積生存率が有意に低下し、予後不良となることが示された。

A.研究目的

飯田らは、日本人の ALS 患者集団 1,305 人と一般対照者集団 4,244 人について大規模ゲノム関連解析を行い、ALS の疾患感受性に関連する新規 Single Nucleotide Polymorphism (SNP)を ZNF512B 遺伝子内に発見した。ALS 感受性遺伝子は既に欧米で見つかっていたが、今回日本人を対象に解析した結果、初めて東アジア人で ALS 感受性遺伝子が発見された。ZNF512B 遺伝子は、機能未知の転写因子で、ALS 発症との関わりについて不明であった。飯田らの培養細胞を用いた実験による解析の結果では、ZNF512B 遺伝子のイントロン 12 にある SNP が ALS 発症リスクを高めること、この ALS 関連 SNP が ZNF512B 遺伝子の発現量を低下させることが示されている。これらの結果から、ALS 関連 SNP を持つ患者では、ZNF512B 遺伝子の発現量が低下し、神経細胞保護シグナルが減弱

することによって、ALS 発症リスクが高まることが報告された。

飯田らの ZNF512B 遺伝子と ALS に関する研究は、主に in vitro の解析結果であり、実際の ALS 患者において、新規 SNP がどのような影響を及ぼしているかは不明であった。そのため、我々は自験例における臨床経過をこの SNP の有無で比較検討することを目的として解析を行った。

B.研究方法

当院において、1995 年から 2010 の間に ALS と診断された 176 名について ZNF512B 遺伝子を分析した。提供された患者血液より genomic DNA を抽出し、PCR 法にて、ZNF512B 遺伝子内の新規 SNP (rs2275294)の ALS 関連リスクアレル(C allele)の有無を調査した。また、ALS 患者の生存期間、発症時年齢、初発部位等の臨床像を

retrospective に解析した。最長観察期間は 72 カ月、end point は死亡もしくは人工呼吸器の装着 と設定した。統計学的解析には、Chi-square test、Student's t-test、Whitney's U-test 等を用いて両群(リスクアレルあり、なし)の臨床特徴を比較し、累積生存率は、Kaplan-Meier 生存曲線 (log-rank test) にて比較検討した。さらに、Cox 回帰分析による多変量解析を施行し、独立した予後規定因子であるかどうかの評価を行った。すべての検定は両側検定にて、有意差を $P < 0.05$ に設定した。

(倫理面への配慮)

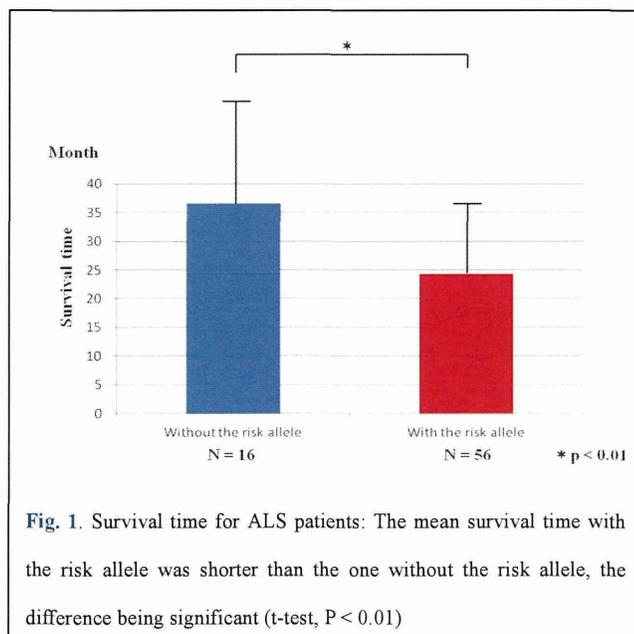
遺伝子解析研究については事前に当施設の遺伝子解析倫理委員会へ申請し、各患者より書面にて informed consent を得ている。

C. 研究結果

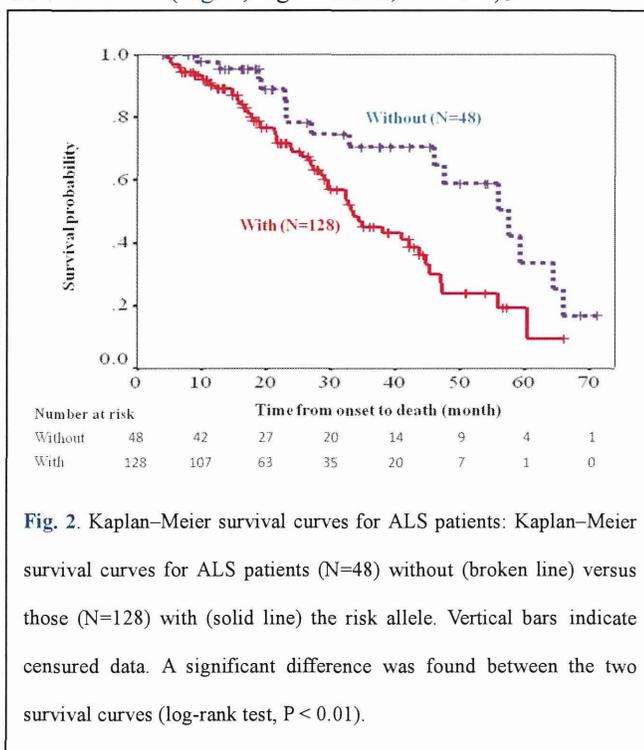
新規SNPのリスクアレル (rs2275294, C allele) は、調査したALS患者176名中、128名 (72.4%) にて認められた。発症時の平均年齢は、リスクアレルありで63.8 (± 10.7)、なしで62.7 (± 11.1) であった。初発部位 (球麻痺型/脊髄型) については、ありにて43/85名、なしにて19/29名であった。その他の両群間の臨床的特徴として、症状の発症から診断に至るまでの期間、リルゾールの内服率についても調査を行った。上記臨床的特徴において、両群間において、有意差は認められなかった (Table 1)。

Characteristic	Without allele (n=48)	With allele (n=128)	P value
Sex (male/female)	30/18	67/61	0.23
The mean age at onset (SD) (year)	62.7 (± 11.1)	63.8 (± 10.7)	0.56
The site of onset (bulbar/spinal)	19/29	43/85	0.46
Riluzole (+/-)	25/23	67/61	0.98
The mean time from onset to diagnosis (SD) (month)	16.8 (± 14.2)	13.1 (± 9.3)	0.32

解析したALS患者176名中、72名においてend pointを確認することができた。その72名の両群間の生存期間を解析したところ、リスクアレルありにて平均24.3 (± 13.8)カ月、リスクアレルなしにて平均36.6 (± 19.7)カ月で、有意にリスクアレルありの方が、生存期間が短かった (Fig. 1)。



また、両群間における累積生存率について、Kaplan-Meier 生存曲線 (log-rank test) にて比較検討した。その結果リスクアレルを有している群が、他の予後規定因子に独立して、累積生存率が有意に低下していた (Fig. 2, log-rank test, $P < 0.01$)。



次に、Cox比例ハザードモデルによる予後規定因子については、リスクアレルの有無・性・発症時年齢・初発部位（球麻痺型/脊髄型）・リルゾールの内服・発症から診断にいたるまでの期間について、解析を行った。リスクアレルの有無・発症時年齢・初発部位（球麻痺型/脊髄型）・発症から診断にいたるまでの期間については、それぞれP = 0.043, P = 0.002, P = 0.049, P < 0.001とそれぞれ有意差が認められた。リスクアレルを有する群は、生存率リスクの与えるハザード比（HR）とその95%信頼区間（CI: confidence interval）は、1.807 [95 % CI 1.018–3.209] と示された（Table 2）。

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
The risk allele (C allele)	1.807	(1.018-3.209)	0.043*
Sex (male)	0.673	(0.403-1.125)	0.131
The age at onset	1.004	(1.016-1.072)	0.002*
The site of onset (bulbar)	1.716	(1.001-2.942)	0.049*
Riluzole (no)	1.333	(0.805-2.209)	0.264
Time from onset to diagnosis	0.960	(0.939-0.982)	<0.001*

* Significant covariates, CI confidence interval

D. 考察

これまでの研究において、ALS 患者の予後規定因子として、発症時年齢・初発部位（球麻痺型/脊髄型）・発症から診断にいたるまでの期間が提示されている。病状の進行度及び生存期間を予測することは、ALS 患者の診療にあたりとても重要なことである。また、新薬等の臨床試験では、その効果を評価する時に、予後を規定する要因を知ることは必要不可欠なことである。我々は、本研究において、ZNF512B 遺伝子その他の予後規定因子から独立して、ALS 患者の生存率に影響を与えている可能性を見出すことができた。つまり、ZNF512B 遺伝子中にリスクアレル（rs2275294, C allele）を有する ALS 患者は、有意に生存率は低下することを示した。

これまでに見出された ALS 感受性遺伝子はい

くつかあるが、ALS 生存率との関連性において有意差まで見出された感受性遺伝子は少ない。また、ALS 感受性遺伝子と ALS 病態機序の関連については、これまでほとんど解明されていなかった。しかし、我々は、次のような仮説まで展開することができた。

これまでの、ALS 感受性遺伝子と ALS の関連性については、主に飯田らによる *in vitro* の解析結果であったが、今回実際の ALS 患者において、新規 SNP が臨床経過に影響を及ぼしているかを示すことができた。ZNF512B 遺伝子は、神経細胞の保護や生存に必須な TGF- β シグナル伝達経路の下流の遺伝子（群）の発現を促す転写因子であるとされていた。その ZNF512B 遺伝子の ALS 関連 SNP（rs2275294, C allele）が、ZNF512B 遺伝子の発現量を低下させることにより、血清中の TGF- β のレベルが低下し、そのため神経細胞の保護も低下する。その結果、ALS 患者の生存率も低下するという仮説を我々は、考えている（Fig. 3）。

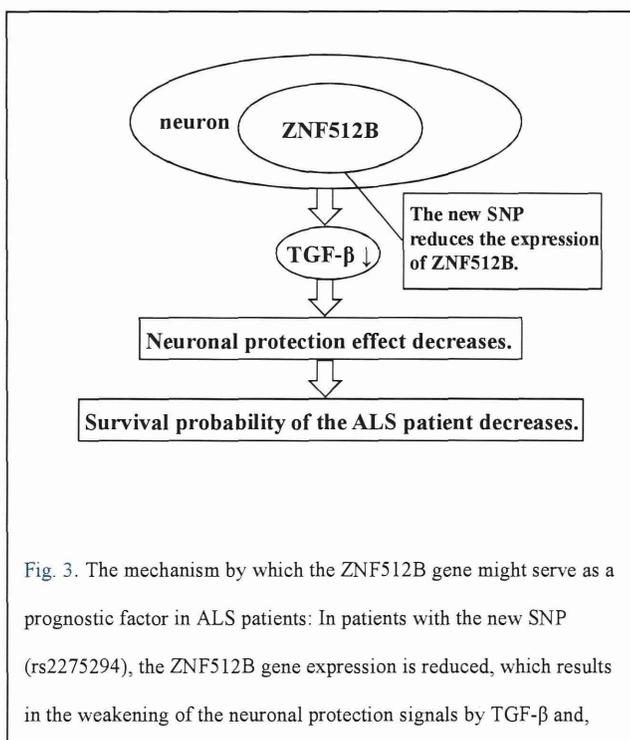


Fig. 3. The mechanism by which the ZNF512B gene might serve as a prognostic factor in ALS patients: In patients with the new SNP (rs2275294), the ZNF512B gene expression is reduced, which results in the weakening of the neuronal protection signals by TGF- β and,

E.結論

- ・今回の解析の結果、リスクアレル (rs2275294, C allele) を有する ALS 群では、累積生存率が有意に低下し、予後不良となることが示された。
- ・ ZNF512B 遺伝子の測定は、ALS 患者の予後判定に有用である可能性がある。

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1. 論文発表

Syuichi T, Mitsuya M, Aritoshi I, Ritei U, Shiro I, Imaharu N. ZNF512B gene is a prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 324: 163-166.

2. 学会発表

Syuichi T, Mitsuya M, Aritoshi I, Ritei U, Shiro I, Imaharu N. ZNF512B gene is a prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis (0067). The 23rd International Symposium on ALS/MND. Chicago, USA, 2- 7 December 2012

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記事項なし

ALS における馬尾神経造影 MRI についての検討

研究分担者 戸田達史¹⁾

研究協力者 関口兼司¹⁾，古和久朋¹⁾，荻田典生¹⁾

1) 神戸大学神経内科

研究要旨

ALS では一般に馬尾神経の造影効果はないとされているが、近年馬尾神経に造影効果を認めた ALS が 2 件報告された。今回我々は ALS の馬尾神経がどの程度造影されるのを半定量的に評価して検討した。ALS 群 19 名 (El Escorial probable 以上: 男性 13 名, 女性 6 名, 平均年齢 62 歳) および対照群 9 名 (男性 5 名, 女性 4 名, 平均年齢 50 歳) の腰椎造影 MRI を撮影。水平断で左右の L4, L5, S1 神経根を同定しそれぞれの造影前と造影後での T1 強調画像での MR 信号値を測定した。複数の部位の信号変化を用いて標準化し、信号変化量を造影率として算出し比較した。全神経根の造影率の平均値は、ALS 群が対照群と比較して有意差を持って造影率が高い結果が得られた (0.18 ± 0.1 vs 0.01 ± 0.1 : $p=0.029$)。髄液タンパクの値や、発症から MRI 撮影までの期間との間に明らかな相関は見られなかった。特に ALS 群のすべての神経根のうち臨床的或いは筋電図所見にて「脱神経あり」とされた神経根の群では「脱神経なし」とした群と比較して、有意差を持って造影率が高い結果が得られた (0.24 ± 0.2 vs 0.10 ± 0.2 : $p=0.0019$)。ALS の馬尾神経は目視で判別できる程度ではないが、半定量的には造影剤による信号変化が増強される傾向にあることが示された。またこの変化は障害が確認されている神経根においてより強い傾向があった。この所見は運動ニューロン死に関連した血液神経関門の破綻を反映したものと考えられ、早期診断の一助となる可能性もある。今後計測法の再検討と同一症例における経時的評価、病理学的検討が必要である。

A. 研究目的

ヒトの腰椎造影 MRI において、通常血液神経関門を欠く脊髄神経節は造影されるものの馬尾神経（脊髄神経根）は造影されない。一方で炎症性ニューロパチー (GBS, CIDP) では炎症による血液神経関門の破綻を反映して造影効果を認める場合がある。また腰髄部脊髄梗塞やポリオなどでも前角細胞障害に伴う前根の Waller 様変性を反映して馬尾神経の前根に造影効果を認める場合がある。ALS では一般に馬尾神経の造影効果はないとされているが、近年馬尾神経に造影効果を認めた ALS が 2 件報告された (Young NP, *ALS* 11: 207, 2010, Luigetti M, *ALS* 11: 412, 2010)。今回我々は ALS の馬尾神経がどの程度造影されるのを半定量的に評価して検討した。

B. 研究方法

ALS 群 19 名 (El Escorial probable 以上: 男

性 13 名, 女性 6 名, 平均年齢 62 歳) および対照群 9 名 (男性 5 名, 女性 4 名, 平均年齢 50 歳) において通常の単純および造影の腰椎 MRI を施行 (Philips 社製 1.5T の MRI 装置を用いて fast SE 法での T1 強調画像および T2 強調画像と、0.2 ml/kg の Gadolinium 造影剤 (マグネビスト注®) 注射後 T1 強調画像を撮影)。水平断で左右の L4, L5, S1 神経根を同定。複数のスライスで各神経根あたり 3 ヶ所に関心領域 (ROI) をおいて、それぞれの造影前と造影後での T1 強調画像での MR 信号値を測定した。通常造影されない部位である腰髄部と、通常造影される部位である脊髄神経節の造影前後での MR 信号値を用いて、馬尾神経の信号変化量を標準化した造影率 (enhancement ratio : ER) を求めた。造影率は馬尾神経の MR 信号値を $C(x)$ 、脊髄神経節の MR 信号値を $D(x)$ 、腰髄部の MR 信号値を $S(x)$ 、造影前を b 、造影後 a としたとき、次の式で定義した。

$$ER = \frac{\frac{C(a)}{C(b)} - \frac{S(a)}{S(b)}}{\frac{D(a)}{D(b)} - \frac{S(a)}{S(b)}}$$

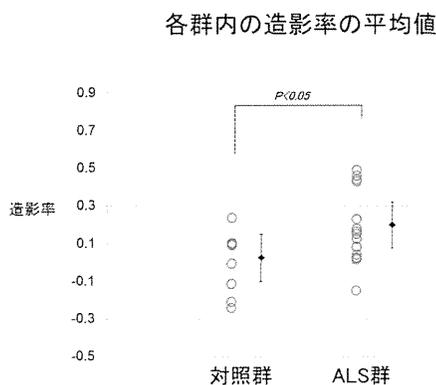
ALS 群と対照群における，すべての神経根の造影率の平均値に差があるかどうかを検討した．また，ALS 群の患者におけるすべての神経根を障害がある(脱神経あり)か，障害がない(脱神経なし)かによって2群に分け，両群の造影率の平均値に差があるかどうかを検討した．検定は対応のある t 検定を用いた．

障害の有無については，臨床的に当該神経根支配筋に筋萎縮を伴う筋力低下を認めるか，針筋電図にて安静時放電を認める場合に「脱神経あり」とした．

C. 研究結果

全神経根の造影率の平均値は，ALS 群が対照群と比較して有意差を持って造影率が高い結果が得られた (0.18 ± 0.1 vs 0.01 ± 0.1 : $p=0.029$)．

Fig. 1



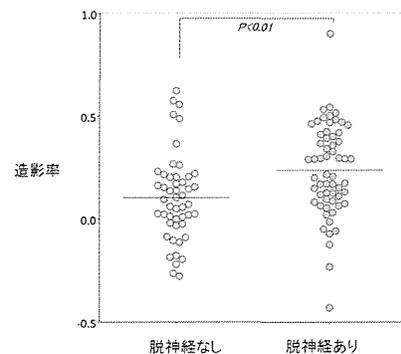
髄液タンパクの値や，発症から MRI 撮影までの期間との間に明らかな相関は見られなかった．

ALS 群におけるすべての神経根のうち「脱神経あり」とした神経根の群では「脱神経なし」とした群と比較して，有意差を持って造影率が高い結果が得られた

(0.24 ± 0.2 vs 0.10 ± 0.2 : $p=0.0019$)．

Fig. 2

各神経根の脱神経所見の有無による比較



D. 考察

今回の検討で，通常造影効果はないとされる ALS の馬尾神経が，目視で判別できる程度ではないが，半定量的には造影剤による信号変化が増強される傾向にあることが示された．またこの変化は障害が確認されている神経根においてより強い傾向があった．この結果は ALS の前角運動ニューロン死の過程における，前根の変性を反映している可能性がある．SOD1 変異 ALS モデルマウスの高磁場 MRI を使った検討でも前根に造影効果が見られている (Cowin GJ, *Neuroimage* 58: 69, 2011)．前根が造影効果を受ける機序に関しては明確にされていないが，ヒヒの実験的脊髄神経損傷モデルにおいて，MRI で造影効果を認めた神経根の病理所見を確認し，Waller 様変性に伴う神経血液関門の破綻があることを証明した報告 (Nguyen C, *AJNR* 16: 265, 1995) や SOD1 変異 ALS モデルマウスで運動ニューロン脱落に先行して血液脊髄関門が破綻するという報告 (Zhong Z, *Nat Neurosci.* 11: 420, 2008, Miyazaki K, *J Neurosci Res.* 89: 718, 2011) などから考えると，運動ニューロン死に関連した血液神経関門の破綻を反映したものと考えられる．近年，ALS の細胞死のプロセスが “Dying-back” 型変性であり，細胞脱落に先行して神経根変性が起こるとする仮説の報告も増えてきており (Fischer LR, *Exp Neurol.* 185: 232, 2004)，今回の前根の造影効果が運動ニューロン死に先行するものであるとす

ると, ALS の早期診断の一助となる可能性もある.
今後計測法の再検討と同一症例における経時的
評価, 病理学的検討が必要である.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1 論文発表 なし

2. 学会発表 第 53 回日本神経学会総会

H. 知的所有権の取得状況 なし

Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
<u>Miwa H</u>	Rodent models of tremor	Mechanism and emerging therapies in tremor	Grimaldi G and Manto M	Springer	New York	2013	37-51
<u>Sato S and Mochizuki H</u>	Surgical treatment for Parkinson's disease.	Advances in Parkinson's disease Management	Joseph H Friedman	Future Medicine Ltd	UK	2012	88-95
<u>Shigeki Kuzuhara and Yasumasa Kokubo:</u>	Amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-Dementia complex in the Kii peninsula of Japan (Muro disease): a review on recent research and new concept	Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementias	Edited by Michael J. Strong	Oxford University Press	Oxford, UK	2012	p39-54
<u>Shimazaki H, Takiyama Y</u>	Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): clinical, radiological and epidemiological aspects.	Spinocerebellar ataxia	Gazulla J	INTECH	Croatia	2012	155-172
<u>Muramatsu S, Asari S</u>	Assessment of dopaminergic function in Parkinson's disease by SPECT/PET.	Horizons in Neuroscience Research Volume 7	Andres Costa and Eugenio Villalba	Nova Publishers	米国	2012	219-224
<u>Muramatsu S</u>	Gene therapy for continuous dopamine production in Parkinson's disease.	Gene therapy for continuous dopamine production in Parkinson's disease. Dopamine: Functions, Regulation and Health Effects	Endo Kudo and Yuriko Fujii	Nova Publishers	米国	2012	283-286
<u>Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S</u>	Cell therapy for Parkinson's disease.	Clinical implications of fetal transplantation in Medicine	Stubblefield P and Bhattacharya N	Springer-Verlag	米国	in press	in press

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi K, <u>Nakano I</u>	Creatinine/cystatin C ratio as a surrogate marker of residual muscle mass in amyotrophic lateral sclerosis	Neurol Clinic Neurosci	in press	in press	2012	有
Tetsuka S, Morita M, Iida A, Uehara R, Ikegami S, <u>Nakano I</u>	ZNF512B gene is a prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis	J Neural Sci	in press	in press	2012	有
Shimazaki H, Takiyama Y, Ishiura H, Sakai C, Matsushima Y, <u>Nakano I</u> , et al	A homozygous mutation of C12orf65 causes spastic paraplegia with optic atrophy and neuropathy (SPG55)	J Med Genet	49	777-784	2012	有
Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Muramatsu S, Asari S, <u>Nakano I</u> , et al	Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder	Sleep Medicine	13	102-106	2012	有
Tsuiji H, Iguchi Y, Furuya A, Kataoka A, Hatsuta H, Atsuta N, Tanaka F, Hashizume Y, Akatsu H, Murayama S, <u>Sobue G</u> , Yamanaka K	Spliceosome Integrity is Defective in the Motor Neuron Diseases ALS and SMA.	EMBO Mol Med	in press	in press	2012	無
Matsuda M, Hoshino T, Yamakawa N, Tahara K, Adachi H, <u>Sobue G</u> , Maji D, Ihn H, Mizushima T	Suppression of UV-Induced Wrinkle Formation by Induction of HSP70 Expression in Mice.	J Invest Dermatol	in press	in press	2012	無
Katsumata R, Ishigaki S, Katsuno M, Kawai K, Sone J, Huang Z, Adachi H, Tanaka F, Urano F, <u>Sobue G</u>	c-Abl inhibition delays motor neuron degeneration in the G93A mouse, an animal model of amyotrophic lateral sclerosis.	PLoS One	7	e46185	2012	無
Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, Doi H, Kondo N, Iida M, Ishigaki S, Fujioka Y, Matsumoto S, Miyazaki Y, Tanaka F, Kurihara H, <u>Sobue G</u>	Naratriptan mitigates CGRP1-associated motor neuron degeneration caused by an expanded polyglutamine repeat tract.	Nature Medicine	18	1531-8	2012	無
Rinaldi C, Bott LC, Chen KL, Harmison GG, Katsuno M, <u>Sobue G</u> , Pennuto M, Fischbeck KH	Insulinlike Growth Factor (IGF)-1 Administration Ameliorates Disease Manifestations in a Mouse Model of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.	Mol Med	18	1261-8	2012	無
Sahashi K, Hua Y, Ling KK, Hung G, Rigo F, Horev G, Katsuno M, <u>Sobue G</u> , Ko CP, Bennett CF, Krainer AR	TSUNAMI: an antisense method to phenocopy splicing-associated diseases in animals.	Genes Dev	26	1874-84	2012	無
Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, <u>Sobue G</u> , Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S	The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement	Am J Hum Genet	91	320-9	2012	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Ishigaki S, Masuda A, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, <u>Sobue G</u> , Ohno K	Position-dependent FUS-RNA interactions regulate alternative splicing events and transcriptions.	Sci Rep	2	529	2012	無
Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Jiang YM, Huang Z, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Tanaka F, Muramatsu S, <u>Sobue G</u>	Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2.	Nature Medicine	18	1136-41	2012	無
Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, <u>Sobue G</u>	Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA).	Cell Tissue Res	349	313-20	2012	無
Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Adachi H, Tanaka F, <u>Sobue G</u>	Molecular pathophysiology and disease-modifying therapies for spinal and bulbar muscular atrophy.	Arch Neurol	69	436-40	2012	無
Tachikawa M, Kanagawa M, Yu CC, Kobayashi K, <u>Toda T</u> .	Mislocalization of fukutin protein by disease-causing missense mutations can be rescued with treatments directed at folding amelioration.	J Biol Chem	287	8398-8406	2012	無
Kuga A, Kanagawa M, Sudo A, Chan YM, Tajiri M, Many H, Kikkawa Y, Nomizu M, Kobayashi K, Endo T, Lu QL, Wada Y, <u>Toda T</u> .	Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing a non-laminin binding form of alpha-dystroglycan.	J Biol Chem	287	9560-9567	2012	無
Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, Anderson KJ, Beecham G, Berg D, Biernacka JM, Brice A, Destefano AL, Do CB, Eriksson N, Factor SA, Farrer MJ, Foroud T, Gasser T, Hamza T, Hardy JA, Heutink P, Hill-Burns EM, Klein C, Latourelle JC, Maraganore DM, Martin ER, Martinez M, Myers RH, Nalls MA, Pankratz N, Payami H, Satake W, Scott WK, Sharma M, Singleton AB, Stefansson K, <u>Toda T</u> , Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP; 23andMe, The Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium; The International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); The Parkinson's Disease GWAS Consortium; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JP, Bertram L.	Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database.	PLoS Genet	8	e1002548	2012	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Sharma M, Ioannidis JPA, Aasly JO, Brice A, Van Broeckhoven C, Annesi G, Bertram L, Bozi M, Crosiers D, Clarke C, Facheris MF, Farrer M, Gispert S, Auburger G, Vilarino-Guell, Garraux G, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon BS, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Mok VCT, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Opala GM, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogaeva EA, Ross OA, Stefanis L, Stockton J, Satake W, Silburn P, Theuns J, Tan EK, <u>Toda T</u> , Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Xiromerisiou G, Yueh KC, ZHAO YI, Gasser T, Maraganore DM, Krüger R.	Large-scale replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci.	Neurology	79	659-667	2012	無
Shirafuji T, Kanda F, Sekiguchi K, Higuchi M, Yokosaki H, Tanaka K, Takahashi H, <u>Toda T</u> .	Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis with esophageal small cell carcinoma.	Int Med	51	2423-2427	2012	無
Tsutsumi M, Kowa-Sugiyama H, Bolor H, Kogo H, Inagaki H, Ohye T, Yamada K, Taniguchi-Ikeda M, <u>Toda T</u> , Kurahashi H.	Screening of genes involved in chromosome segregation during meiosis I: in vitro gene transfer to mouse fetal oocytes.	J Hum Genet	57	515-522	2012	無
Nakagawa N, Many H, <u>Toda T</u> , Endo T, Oka S.	Human natural killer-1 sulfotransferase (HNK-1ST)-induced sulfate-transfer regulates laminin-binding glycans on α -dystroglycan.	J Biol Chem	287	30823-30832	2012	無
Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima C, Cha PC, Sese J, Sugawara H, Iwamoto K, Kato T, Ando J, <u>Toda T</u> .	Genome-Wide DNA Methylation and Gene Expression Analyses of Monozygotic Twins Discordant for Intelligence Levels.	PLoS ONE	7	e47081	2012	無
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, Vilarino-Guell 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, Libioulle 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, Theuns J, Tan EK, <u>Toda T</u> , 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; GEOPD consortium.	A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants.	J Med Genet	49	721-726	2012	無
Popiel HA, Takeuchi T, Fujita H, Yamamoto K, Ito C, Yamane H, Muramatsu S, <u>Toda T</u> , Wada K, Nagai Y.	Hsp40 Gene Therapy Exerts Therapeutic Effects on Polyglutamine Disease Mice via a Non-Cell Autonomous Mechanism.	PLoS One	7	e51069	2012	無