

疾患モデル線虫を用いたポリグルタミン病の新規治療薬の開発

研究分担者 小野寺 理（新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野）
共同研究者 他田 正義（新潟大学脳研究所 神経内科）
徳永 純（新潟大学脳研究所 神経内科）
藤田 菜摘（新潟大学脳研究所 神経内科）
西澤 正豊（新潟大学脳研究所 神経内科）
山中 邦俊（熊本大学発生医学研究所 分子細胞制御分野）

研究要旨

ポリグルタミン病において原因蛋白の構造変化とそれに引き続く凝集体形成は中核的な初期分子病態であり、凝集体形成カスケードの中間体である可溶性重合体に強い細胞毒性があると考えられている。私たちはこれまでに、ポリグルタミン病蛋白の重合体形成を阻害する新規治療薬の開発を目的として、変異蛋白の重合体形成を生細胞内で検出する培養細胞システムを樹立し、アメリカ食品医薬品局 FDA 認可の小化合物ライブラリーを用いて大規模薬剤スクリーニングを行ってきた。本年度は、初期スクリーニングで得られた約 300 の候補薬の中から既に本邦で臨床使用されている 25 薬剤を抽出し、ポリグルタミン病モデル線虫を用いて治療効果を検討した。その結果、6 薬剤がモデル線虫の封入体面積（および総数）を有意に減少させた。この中で、既に広く臨床使用され安全性の確認されている高血圧治療薬 PolyQ Aggregation Inhibitor 39095 (QAI-39095) に注目し、モデル線虫の表現型解析および生化学的解析を行った。QAI-39095 投与により、封入体数・面積の減少、運動能の改善、寿命の延長、重合体量の減少が生じることが示された。今後、QAI-39095 を含む有望な薬剤についてはモデル動物を用いて治療効果を検討する。

A. 研究背景・目的

アルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン（polyQ）病など多くの神経変性疾患において、原因蛋白の構造変化とそれに引き続く凝集体形成は中核的な初期分子病態と考えられている。この凝集体形成カスケードの最終産物である封入体形成は保護的な細胞動態の結果

であり、中間体である可溶性重合体に強い細胞毒性があるという「重合体毒性仮説」が、多くの先行研究で示されてきた。変異蛋白の重合体は、転写障害、軸索輸送障害、シナプス機能障害、ミトコンドリア障害、DNA 修復障害といった様々な中間病態を介して細胞の機能障害、神経細胞死を引き起こす。有効な病態抑止療

法の存在しない polyQ 病の治療戦略において、より上流の初期病態を治療標的とすることは理想的と考えられ、(1) 変異蛋白の発現抑制、(2) 変異蛋白の分解促進、(3) 重合体形成阻害、などの分子標的治療が想定される。これまで数多くの治療研究がなされてきたが、重合体形成阻害を標的とした治療研究の報告は少ない。

本研究の目的は、polyQ 病蛋白の重合体形成を阻害する新規治療薬を開発することである。私たちはこれまでに、protein-fragment complementation assay という手法を用いて変異 polyQ 蛋白の重合体形成を生細胞内で検出する培養細胞システムを樹立し、アメリカ食品医薬品局 FDA 認可の小化合物ライブラリーを用いて大規模薬剤スクリーニングを行った。その結果、2,140 を越える薬剤の中で、51 剤が 80%以上の重合体形成阻害効果を示し、302 剤が 50%以上の阻害効果を示した。本年度は、この候補薬の中から既に臨床使用されている薬剤トップ 25 を抽出し、ポリグルタミン病モデル線虫を用いて治療効果を検討した。

B. 研究方法

モデル線虫の樹立: 異常伸長した polyQ 鎖 (40 リピート) を有する断片型 DRPLA 蛋白を体壁筋に恒常発現するモデル線虫 (Q40 線虫) を用いた。組替え蛋白は蛍光蛋白 GFP が融合され、蛍光顕微鏡により線虫の体壁に封入体を観察することができる。Q40 線虫では封入体形成、運動能低下、寿命短縮が観察され、生化学的に (弱変性条件下アガロースゲル電気泳動とウ

エスタンプロット法により) 変異蛋白の重合体を検出することが可能である。

線虫の同調培養と薬剤負荷: 通常の方法で同調培養を実施した。日齢 1 日に線虫を分散し、薬剤を 2 段階の濃度で餌に混ぜて投与した。

表現型解析: 成虫に達する日齢 4 日に線虫を回収し、まず封入体数・面積を解析した。封入体数・面積の減少が認められた薬剤については、運動能 (液体中の 30 秒あたりの虫体の屈曲回数) を解析し、寿命測定を実施した。

生化学的解析: 虫体を溶解して蛋白を抽出し、生化学的に変異蛋白の総量および重合体量を解析した。寿命測定以外は日齢 4 日に解析を行った。統計解析は SPSS ver. 12.0 を使用した。

(倫理面への配慮)

組換え DNA 実験、動物実験は、本学の当該委員会の承認を得た上で、関係省庁の法令および本学の安全管理規定を遵守して実施した。

C. 研究結果

(1) 封入体解析によるスクリーニング: 25 剤を対象とした封入体解析において、6 つの薬剤が Q40 線虫の封入体面積 (および総数) を有意に減少させた。この 6 候補薬の中で私たちは PolyQ Aggregation Inhibitor 39095 (QAI-39095) に着目し、解析を進めた。QAI-39095 は高血圧治療薬として既に広く臨床使用されている薬剤であり、長期内服が可能で副作用が少ないという利点がある。動物実験で血液脳関門を通過することも示されている。

(2) QAI-39095 の治療効果の検討: 日齢

4日の封入体面積は、非投与群に比べ低濃度投与群で6.2%減少し（有意差なし）、高濃度投与群で17.6%減少した（ $p < 0.01$ ）。運動能は、非投与群（31.9回/30秒）に比して高濃度投与群（34.8回/30秒）で改善した（ $p = 0.018$ ）。さらに、寿命は、非投与群に比して低濃度投与群・高濃度投与群において有意に延長した（Log Rank検定 $p < 0.01$, $p = 0.043$ ）。生化学的解析では、非投与群に比して高濃度投与群において、polyQ蛋白の総量に有意な変化を認めなかったが、一方、重合体量の減少が認められた（ $p < 0.01$ ）。QAI-39095はラット腎において熱ショック蛋白（HSP）の発現を誘導することが知られている。HSP70はHSP40と共同してpolyQ鎖蛋白の異常凝集を抑制し、神経変性を抑制する。非投与群に比して高濃度投与群においてHSP70の発現亢進を認めた（ $p < 0.01$ ）。以上の結果から、QAI-39095はQ40線虫において、封入体数・面積の減少、運動能の改善、寿命の延長、重合体量の減少をもたらすことが示された。この効果発現にHSPの発現誘導が関係している可能性が示唆された。

D. 結論と展望

PolyQ病モデル線虫を用いた表現型解析および生化学的解析により、重合体形成阻害効果を示す薬剤を同定した。今後、他の候補薬についても効果の検討を行い、有望な薬剤についてはモデル動物を用いて治療効果を検討する。

E. 健康危険情報

とくになし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H: Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013 doi:10.1111/nan.12057.
- 2) Tada M, Nishizawa M, Onodera O: IP3 Receptors in Neurodegenerative Disorders: Spinocerebellar Ataxias and Huntington's and Alzheimer's Diseases. In *Pathologies of Calcium Channels*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg ed. 2014
- 3) 他田正義, 小野寺理: 劣性遺伝性小脳失調症. *アクチュアル脳・神経疾患の臨床「小脳と運動失調 小脳はなにをしているのか」*. 西澤正豊編集. p200-214, 中山書店 2013
- 4) 徳永純, 他田正義, 永井貴大, 西澤正豊, 小野寺理: 【小脳の神経学】治療研究に向けた小脳機能評価法の将来. *神経内科* 2013;78:687-694.

2. 学会発表

- 1) 小野寺理: 進化する脊髄小脳変性症治療 新たなステージへ 脊髄小脳変性症の治療薬開発に向けて 本邦の治験の歴史から学ぶ. 第31回日本神経治療学総会, 2013/11/22 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

とくになし。

図1. 培養細胞系による一次スクリーニング
Protein-fragment complementation assay (PCA) の原理

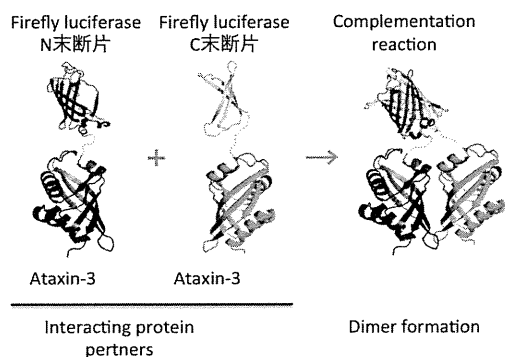


図2. 研究デザイン

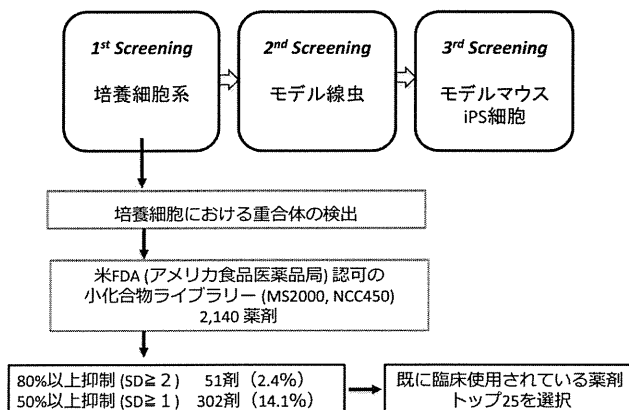
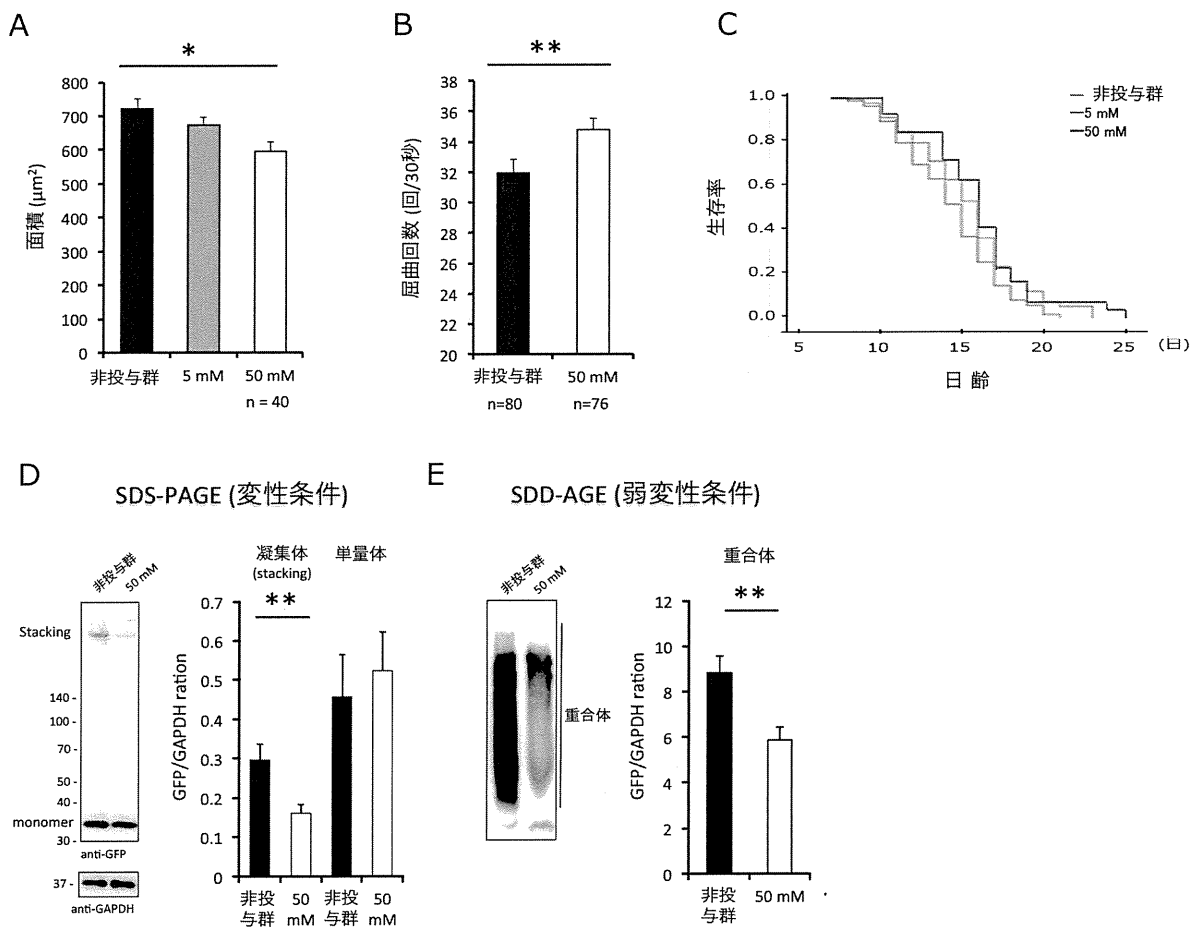


図3. QAI-39095の治療効果



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 分担研究報告

脊髄小脳失調症 13 型 (SCA13) の病態解明

研究分担者 中村 和裕（群馬大学大学院医学系研究科神経生理学）
共同研究者 平井 宏和（群馬大学大学院医学系研究科神経生理学）

研究要旨

脊髄小脳失調症 13 型 (SCA13) は、電位依存性カリウムチャネル Kv3.3 のミスセンス変異が原因である。Kv3.3 はプルキンエ細胞に豊富に発現していることから、Kv3.3 変異は、プルキンエ細胞を強く障害することが推測される。しかし、変異 Kv3.3 がプルキンエ細胞に、どのような機能的障害を引き起こすのかは不明である。そこで、我々は SCA13 変異 (R424H) をもつマウスの Kv3.3 を、レンチウイルスベクターを用いてマウスの培養小脳神経細胞に発現させた。変異 Kv3.3 を発現するプルキンエ細胞では、外向き電流は低下、活動電位スパイクの幅は広がり、細胞内カルシウム濃度も上昇することが明らかとなった。さらに変異 Kv3.3 発現は、プルキンエ細胞選択的に樹状突起の伸長障害と細胞死を引き起こした。樹状突起伸長障害と細胞死は、神経細胞培養液中に P/Q タイプカルシウムチャネル阻害剤を加えることで抑制できた。以上より、同様の障害が SCA13 患者でも見られ、カルシウムチャネル阻害剤で障害を抑制できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 13 型 (SCA13) は、小脳萎縮と小脳症状を示す常染色体優性遺伝性疾患で、電位依存性カリウムチャネル Kv3.3 のミスセンス変異が原因である。中枢神経系において、Kv3.3 は小脳プルキンエ細胞にきわめて豊富に発現していることから、SCA13 の患者ではプルキンエ細胞が強く障害されていると推測される。本研究では、レンチウイルスベクターを用いて、培養プルキンエ細胞に変異 Kv3.3 を発現させることで引き起こされる機能異常や形態障害を調べることで、SCA13 の病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

レンチウイルスベクターを用いて、マウス培養プルキンエ細胞にミスセンス変異 (R424H) をもつ Kv3.3 を発現させ、形態学および電気生理学的に変異 Kv3.3 を発現するプルキンエ細胞を解析した。

（倫理面への配慮）

できるかぎり使用動物個体数を少なくするよう検討した。また実験動物には麻酔など適切な方法を講じた。

C. 研究結果

ウイルス未感染、あるいは GFP のみ発現しているプルキンエ細胞と比較し、変

異 Kv3.3 発現プルキンエ細胞では、脱分極パルスによる外向き電流の減少、活動電位の幅の拡大、細胞内カルシウム濃度の上昇が観察された。さらに変異 Kv3.3 発現により、プルキンエ細胞の樹状突起の発達が障害され、細胞死が惹起された。樹状突起伸長障害と細胞死は P/Q タイプのカルシウムチャネル阻害薬を加えることで防ぐことが可能であった。

D. 考察

P/Q タイプのカルシウムチャネル阻害薬で、培養プルキンエ細胞の樹状突起伸長障害と細胞死が阻害されたことから、この薬剤が SCA13 の治療薬となる可能性があり、その検証には、生体の SCA13 マウスを用いた研究が必要と考えられる。

E. 結論

プルキンエ細胞に R424H 変異 Kv3.3 が発現すると、内在性 Kv3 チャネルの機能低下を介して神経細胞が過剰興奮し、細胞内カルシウム濃度が上昇、その結果、神経細胞死が誘導されると考えられた。SCA13 患者でも同様の障害を介してプルキンエ細胞の興奮性が増大し、プルキンエ細胞死が誘導されることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Irie T, Matsuzaki Y, Sekino Y, Hirai H : Kv3.3 channels harbouring a mutation of spinocerebellar ataxia

type 13 alter excitability and induce cell death in cultured cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 2014;592(Pt 1):229-47

- 2) Matsuzaki Y, Oue M, Hirai H: Generation of a neurodegenerative disease mouse model using lentiviral vectors carrying an enhanced synapsin I promoter. *J Neurosci Methods* 2014;223:133-43
- 3) Konno A, Shuvaev AN, Miyake N, Miyake K, Iizuka A, Matsuura S, Huda F, Nakamura K, Yanagi S, Shimada T, Hirai H: Mutant Ataxin-3 with an Abnormally Expanded Polyglutamine Chain Disrupts Dendritic Development and Metabotropic Glutamate Receptor Signaling in Mouse Cerebellar Purkinje Cells. *Cerebellum* 2014;13(1):29-41
- 4) Matsuura S, Shuvaev AN, Iizuka A, Nakamura K, Hirai H: Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Cerebellar Pathology in a Mouse Model of Spinocerebellar Ataxia Type 1. *Cerebellum*. 2013 Nov 17. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

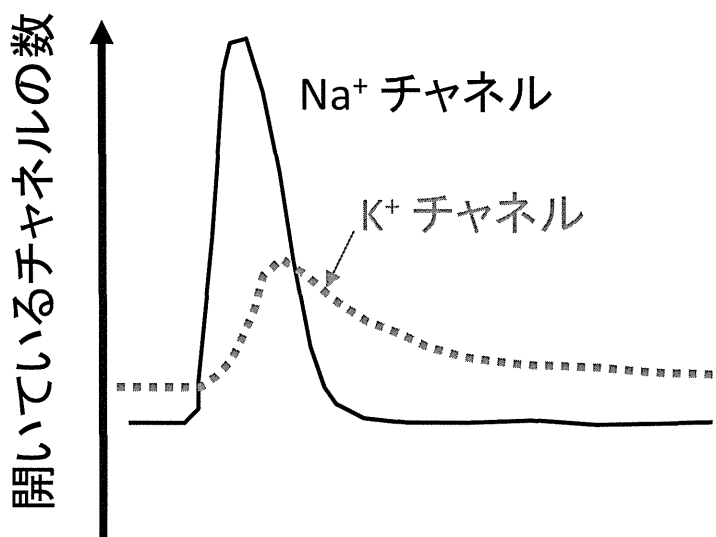
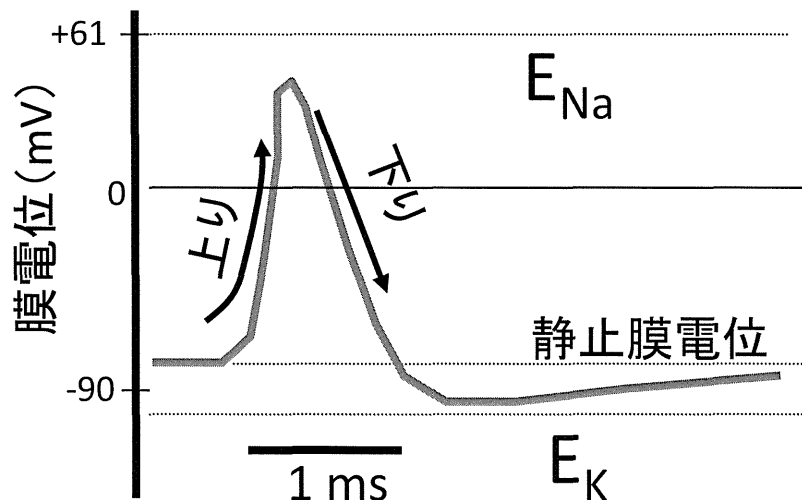
- 1) Konno A. Shuvaev A, Yanagi S, Hirai H : Perturbation of mGluR signaling in SCA3 model mice expressing mutant ataxin-3 and the rescue by intravascular administration of AAV9 . 23rd Neuropharmacology Conference 11/7-8/2013 サンディ

エゴ

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

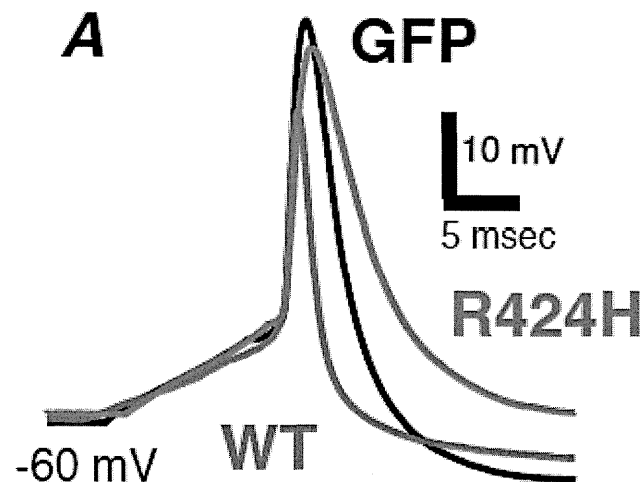
なし

脊髄小脳失調症13型(SCA13)の病態を解明



活動電位の下りは、電位依存性K⁺の開口によって規定される。

培養プルキンエ細胞



- SCA13患者では、電位依存性K⁺チャネルKv3.3にミスセンス変異(マウスではR424Hに相当)がある。
- Kv3.3は小脳プルキンエ細胞に豊富に発現
- 変異Kv3.3発現プルキンエ細胞では、電位依存性K⁺チャネルを介する外向き電流が減少
- プルキンエ細胞の活動電位の幅が広がる(上図参照)。
- 細胞内へのCa²⁺流入が増加→プルキンエ細胞死

IV. 小脳研究会

2013 年度 小脳研究会 学術集会・総会

日時：2014 年 1 月 8 日（水）、16：00～18：00

会場：都市センターホテル 6階 606号室

東京都千代田区平河町 2-4-1

プログラム

16：00～16：10 小脳研究会の目的と歩み

国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

認知行動医学講座脳神経病態学分野 水澤英洋

16：10～17：00 講演 1：小脳の構造と機能

国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

認知行動医学講座システム神経生理学分野 杉原 泉

17：00～17：50 講演 2：小脳の再生—発達不全から変性疾患まで—

国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科

脳神経病態制御学講座神経生理学分野 平井宏和

17：50～18：00 総会

発起人：佐々木秀直、祖父江元、辻 省次、西澤正豊、水澤英洋

狩野方伸、川人光男、北澤 茂、杉原 泉、三品昌美

顧問：伊藤正男、金澤一郎、篠田義一

連絡先：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科学）分野

電話：03-5803-5233、 F A X：03-5803-0134

e-mail：h-mizusawa.nuro@tmd.ac.jp

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

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

佐々木 秀直

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
佐々木秀直	多系統萎縮症の自律神経障害について	自律神経	50(4)	255-257	2013
佐々木秀直	脊髄小脳変性症 最近の進歩	日本内科学会雑誌	102(9)	2375-2381	2013
矢部一郎, 佐々木秀直	脊髄小脳変性症の治療の進歩	神経治療学	30(4)	411-415	2013
The Multiple-System Atrophy Research Collaboration	Mutations in COQ2 in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy	N Eng J Med	369	233-244	2013
Sasaki H, Matsushima M, Hama Y, Sakushima K, Nakamura M, Yabe I, Oba K, Tanji K, Mori F, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J	Plasima matrix metalloproteinase-3 correlates with the clinical severity in men with multiple system atrophy	Neurol Clini Neurosci	1(2)	69-77	2013

岡澤 均

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Fujita K, Nakamura Y, Oka T, Ito H, Tamura T, Tagawa K, Sasabe T, Katsuta A, Motoki K, Shiwaku H, Sone M, Yoshida C, Katsuno M, Eishi Y, Murata M, Taylor JP, Wanker EE, Kono K, Tashiro S, Sobue G, La Spada AR, and Okazawa H	A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA damage repair in multiple polyglutamine diseases	Nature Commun	4	1816	2013
Li C, Ito H, Fujita K, Shiwaku H, Yunlong Qi Y, Tagawa K, Tamura T, Okazawa H	Sox2 transcriptionally regulates Pqbp1, an Intellectual Disability-Microcephaly causative gene, in neural stem progenitor cells	PLOS ONE	8	e68627	2013
Shiwaku H, Yagishita S, Eishi Y, Okazawa H	Bergmann glia are reduced in spinocerebellar atasia type 1	Neuroreport	24	620-625	2013
Ikeuchi Y, de la Torre L, Matsuda T, Steen H, Okazawa H, Bonni A	The XLID protein PQBP1 and the GTPase dynamin 2 define a signaling link that orchestrates ciliary morphogenesis in postmitotic neurons	Cell Reports	4	1-11	2013
Barclay SS, Tamura T, Ito H, Fujita K, Tagawa K, Shimamura T, Katsuta A, Shiwaku H, Sone M, Imoto S, Miyano S and Okazawa H	Systems biology analysis of <i>Drosophila in vivo</i> screen data elucidates core networks for DNA damage repair in SCA1	Hum Mol Genet	23(5)	1345-64	2014
Okazawa H	HD Research Around the World: Japan. Past, Present, Future	HD Insights	4	7-8	2013
水口峰之、岡澤 均	Polyglutamine tract-binding protein 1の構造生物学的研究	YAKUGAKU ZASSHI	133(5)	519-526	2013
岡澤 均	夢のクスリ -医療研究最前線- 『DNA修復障害メカニズムの解明』	代ゼミナールジャーナル	619	No 2	2013

小野寺 理

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ (最初-最後)
Tada M, Nishizawa M, Onodera O	IP3 Receptors in Neurodegenerative Disorders: Spinocerebellar Ataxias and Huntington's and Alzheimer's Diseases	Norbert Weiss	Pathologies of Calcium Channels	Springer-Verlag Berlin Heidelberg	Germany	2014	579-600
他田正義, 小野寺 理	劣性遺伝性小脳失調症	西澤正豊	小脳と運動失調 小脳はなにをしているのか	中山書店	東京	2013	200-214

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H	Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations	Neuropathol Appl Neurobiol		doi:10.1111/nan.12057	2013
徳永純, 他田正義, 永井貴大, 西澤正豊, 小野寺 理	【小脳の神経学】 治療研究に向けた小脳機能評価法の将来	神経内科	78	687-694	2013

祖父江 元

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Hara K, Watanabe H, Ito M, Tsuboi T, Watanabe H, Nakamura R, Senda J, Atsuta N, Adachi H, Aiba I, Naganawa S, Sobue G	Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy	Parkinsonism Relat Disord	20(2)	157-61	2014
Multiple-System Atrophy Research Collaboration	Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy	N Engl J Med	369(3)	233-44	2013
Watanabe H, Sobue G	A milestone on the way to therapy for MSA	Lancet Neurol	12(3)	222-3	2013
Mano T, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Hashizume A, Araki A, Watanabe H, Tanaka S, Yamamoto M, Sobue G	Tongue pressure as a novel biomarker of spinal and bulbar muscular atrophy	Neurology	82(3)	255-62	2014
Watanabe H, Senda J, Kato S, Ito M, Atsuta N, Hara K, Tsuboi T, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Adachi H, Naganawa S, Sobue G	Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination	Mov Disord	28(12)	1732-6	2013
Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Izumi Y, Morita M, Ogaki K, Taniguchi A, Aiba I, Mizoguchi K, Okamoto K, Hasegawa K, Aoki M,	Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients	J Neurol Neurosurg Psychiatry	84(12)	1365-71	2013

Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G					
---	--	--	--	--	--

高嶋 博

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Iwata A, Goto J, Yamamoto Y, Komata M, Shirahige K, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Takashima H, Kuвано R, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Soma H, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Dürr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Shults CW, Tanner CM, Kukull WA, Lee VM, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Trojanowski JQ, Ozelius L, Foroud T, Tsuji S	Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy	N Engl J Med	369(3)	233-44	2013
平野隆城, 樋口雄二郎, 西郷隆二, 大窪隆一, 高嶋 博	南九州地域の遺伝性脊髄小脳変性症一疾患の 特徴と遺伝子診断—	神経内科	78(3)	257-264	2013

瀧山 嘉久

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ (最初-最 後)
瀧山嘉久	小脳障害を伴う遺伝性痙性対麻痺	辻 省次, 西澤正豊	アクチュアル 脳・神経疾患の臨 床:小脳と運動失 調	中山書店	東京	2013	215-221

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Shimazaki H, Takiyama Y, Honda J, Sakoe K, Namekawa M, Tsugawa J, Tsuboi Y, Suzuki C, Baba M, Nakano I	Middle cerebellar peduncles and pontine T2 hypointensities in ARSACS	J Neuroimaging	23	82-85	2013
Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki Y, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y	Autosomal recessive complicated spastic paraplegia with lysosomal trafficking regulator gene mutation	J Neurol Neurosurg Psychiatry		in press	
Koh K, Ishiura H, Miwa M, Doi K, Yoshimura J, Mitsui J, Goto J, Morishita S, Tsuji S, Takiyama Y	Exome sequencing reveals a novel de novo mutation in ATL1	Neurol Clin Neurosci		in press	
三輪道然, 高 紀信, 植松晶子, 羽田貴礼, 一瀬佑太, 小野原亜希子, 福元 恵, 高木隆助, 山城亘央, 小林史和, 長坂高村, 新藤和雅, 瀧山嘉久	山梨大学神経内科における遺伝性痙性対麻痺の 臨床・分子遺伝学的検討	山梨医学	41	48-51	2013

武田 篤

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Hasegawa T, Kikuchi A, Takeda A	Pathogenesis of multiple system atrophy	Neurol Clin Neurosci	1	189-194	2013
Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Kobayashi M, Sugeno N, Konno M, Miura E, Hosokai Y, Ishioka T, Nishio Y, Hirayama K, Suzuki K, Aoki M, Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y, Mori E, Takeda A	Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross -sectional and 3-year longitudinal cohort study	BMJ Open	3	e002249	2013
Konno M, Hasegawa T, Baba T, Miura E, Sugeno N, Kikuchi A, Fiesel FC, Sasaki T, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A	Suppression of dynamin GTPase decreases alpha-synuclein uptake by neuronal and oligodendroglial cells: a potent therapeutic target for synucleinopathy	Mol Neurodegener	7	38	2012
菊池昭夫, 武田 篤	MSAの臨床症候 パーキンソニズム、特集：多 系統萎縮症 (MSA) のすべて	クリニカルニュー ロサイエンス	31	301-304	2013

田中 真樹

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ (最初-最 後)
田中真樹	時間情報処理における大脳小脳 連関の役割	廣川信隆	ブレインサイエ ンスレビュー201 4	クバプロ	東京	2014	印刷中
田中真樹, 松嶋藻乃	39章 視線の制御 (邦訳)	金澤一郎, 宮 下保司	カンドル神経科 学 (Principles	メディカ ル・サイエ	東京	2014	印刷中

			of Neural Science, 5th ed)	ンス・インターナショナル			
--	--	--	----------------------------	--------------	--	--	--

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Omae S, Uematsu A & Tanaka M	Temporally specific sensory signals for the detection of stimulus omission in the primate deep cerebellar nuclei	Journal of Neuroscience	33	15432-15441	2013
田中真樹, 國松 淳, 大前彰吾	時間の測り方 ー脳による時間の符号化	脳と神経 (Brain and Nerve)	65	941-948	2013

辻 省次

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
The Multiple-System Atrophy Research Collaboration	Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy	N Engl J Med	369	233-244	2013
Ichikawa Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Kobayashi S, Takuma H, Kanazawa I, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Tsuji S	Exome analysis reveals a Japanese family with spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1	J Neurol Sci	331	158-160	2013

永井 義隆

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ (最初-最後)
永井義隆	ポリグルタミン鎖の伸長によるSCA	西澤正豊	<アクチュアル脳・神経疾患の臨床⑤>「小脳と運動失調」	中山書店	東京	2013	172-181

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Takeuchi T, Popiel HA, Futaki S, Wada K, Nagai Y	Peptide-based therapeutic approaches for treatment of the polyglutamine diseases	Curr Med Chem		in press	
Togashi K, Wakatsuki S, Furuno A, Tokunaga S, Nagai Y, Araki T	Na ⁺ /H ⁺ exchangers induce autophagy in neurons and inhibit polyglutamine-induced aggregate formation	PLoS One	8(11)	e81313	2013
Popiel HA, Takeuchi T, Burke JR, Strittmatter WJ, Toda T, Wada K, Nagai Y	Inhibition of protein misfolding/aggregation using polyglutamine binding peptide QBP1 as a therapy for the polyglutamine diseases	Neurotherapeutics	10(3)	440-446	2013
永井義隆、藤掛伸宏	コンフォメーション病としての神経変性疾患	ファルマシア	49(9)	849-853	2013
畑中悠佑、和田圭司、永井義隆	認知症におけるシナプス病態	Dementia Japan	27(2)	128-135	2013

中村 和裕

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Matsuura S, Shuvaev AN, Iizuka A, Nakamura K, Hirai H	Mesenchymal stem cells ameliorate cerebellar pathology in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1	Cerebellum		in press	
Konno A, Shuvaev AN, Miyake N, Miyake K, Iizuka A, Matsuura S, Huda F, Nakamura K, Yanagi S, Shimada T, Hirai H	Mutant ataxin-3 with abnormally expanded polyglutamine chain disrupts dendritic development and metabotropic glutamate receptor signaling in mouse cerebellar Purkinje cells	Cerebellum	13	29-41	2014

西澤 正豊

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ (最初-最後)
他田正義, 小野寺 理	劣性遺伝性小脳失調症	西澤正豊	小脳と運動失調 小脳はなにを しているのか	中山書店	東京	2013	200-214

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Mezaki N, Miura T, Sakai N, Hokari M, Takeshima A, Utsumi K, Kondo T, Yokoseki A, Nishizawa M	Abnormal ghrelin secretion contributes to gastrointestinal symptoms in multiple system atrophy patients	J Neurol	260	2073-2077	2013
Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T, Nishizawa M	Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants	BMC Neurol	12	130	2012
Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, Chinushi M, Aizawa Y, Nishizawa M	Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy	Mov Disord	27	570-574	2012
Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, Takeuchi R, Tokutake T, Katada S, Nishizawa M	Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy	Mov Disord	27	919-921	2012
徳永純, 他田正義, 永井貴大, 西澤正豊, 小野寺 理	【小脳の神経学】 治療研究に向けた小脳機能評価法の将来	神経内科	78	687-694	2013
西澤正豊	【神経疾患-その多彩な症状と診断手順】 診断の方法と手順 運動失調	Clinical Neuroscience	31	569-570	2013
西澤正豊	神経疾患治療ノート 遺伝性脊髄小脳変性症に合併する末梢神経障害	Clinical Neuroscience	31	1454-1455	2013

貫名 信行

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ (最初-最後)
松本 弦, 貫名信行	Basic Neuroscience 生化学(分子生物学) p62リン酸化とオートファジー	鈴木 則宏, 荒木 信夫, 宇川 義一, 祖父江 元, 川原 信隆	Annual Review神 経 2013	中外医学 社	東京	2013	29-36

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Maheshwari M, Bhutani S, Das A, Mukherjee R, Sharma A, Kino Y, Nukina N & Jana NR	Dexamethasone induces heat shock response and slows down disease progression in mouse and fly models of Huntington's disease	Hum Mol Genet		in press	2014
Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Akimoto K, Hirose T, Ohno S, Hattori N & Nukina N	Loss of aPKCλ in Differentiated Neurons Disrupts the Polarity Complex but Does Not Induce Obvious Neuronal Loss or Disorientation in Mouse Brains	PLoS One	8	e84036	2013
Furukawa Y & Nukina N	Functional diversity of protein fibrillar aggregates from physiology to RNA granules to neurodegenerative diseases	Biochim Biophys Acta	1832	1271-8	2013
貫名信行	【神経変性疾患-研究と診療の進歩】 神経変性疾患の病態機序の解明 Proteinopathyからみた神経変性疾患の病態機序	医学のあゆみ	247	395-9	2013

水澤 英洋

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ (最初-最後)
石川欽也, 水澤英洋	よくみられる神経疾患 脊髄小脳変性症	北川泰久, 寺本 明, 三村 将 飯森 眞喜雄, 内山 真一郎, 片山 容一, 岸本 年史, 水澤英洋	神経・精神疾患診療マニュアル	南山堂		2013	S208-S209
石川欽也, 水澤英洋	脊髄小脳変性症の治療. 薬物治療を中心に	辻 省次, 西澤正豊	アクチュアル脳・神経疾患の臨床「小脳と運動失調. 小脳はなにをしているのか」	中山書店		2013	224-232
水澤英洋	神経系の疾患 遺伝性脊髄小脳失調症 (hereditary spinocerebellar ataxia)	矢崎義雄	ASAKURA Internal Medicine 内科学第10版	朝倉書店		2013	2171-2175
水澤英洋	神経系の疾患 Friedreich失調症ほか	矢崎義雄	ASAKURA Internal Medicine 内科学第10版	朝倉書店		2013	2175-2177
水澤英洋	神経系の疾患 家族性痙性対麻痺	矢崎義雄	ASAKURA Internal Medicine 内科学第10版	朝倉書店		2013	2177
Nanri K, Ihara M, Mitoma H,	Gluten ataxia: anti-gliadin-antibody-positive cerebellar ataxia	Dane B. Walter	Gluten	NOVA Science Publishers		2013	119-130

Tanaka N, Taguchi T, Mizusawa H							
---------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Niimi Y, Takahashi M, Sugawara E, Umeda S, Obayashi M, Sato N, Ishiguro T, Higashi M, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K	Abnormal RNA structures (RNA foci) containing a penta-nucleotide repeat (UGGAA)n in the Purkinje cell nucleus is associated with spinocerebellar ataxia type 31 pathogenesis	Neuropathology	33(6)	600-11	2013
Multiple-System Atrophy Research Collaboration	Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy	N Engl J Med	369(3)	233-44	2013
Nanri K, Niwa H, Mitoma H, Takei A, Ikeda J, Harada T, Okita M, Takeguchi M, Taguchi T, Mizusawa H	Low-titer anti-GAD-antibody-positive cerebellar ataxia	Cerebellum	12(2)	171-5	2013
水澤英洋	神経疾患の克服—新しい時代への挑戦—	臨床神経	53(11)	893-897	2013
佐藤望, 水澤英洋	【脊髄小脳変性症医療の発展】脊髄小脳変性症 医療の最新情報 分子遺伝学的研究による新知 見と治療法開発状況	難病と在宅ケア	19(3)	9-12	2013
水澤英洋	【神経疾患-その多彩な症状と診断手順】神経疾 患における「症候」の多彩さ	Clinical Neuroscience	31(5)	513-515	2013
三苫博, 水澤英洋	【免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見 -】抗GAD抗体と免疫性神経疾患	日本臨床	71(5)	921-926	2013

宮井 一郎

書籍

著者名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ (最初-最 後)
Mihara M, Hattori N, Miyai I	Applications of Near-Infrared Spectroscopy in Movement Disorders		Neuroimaging of Movement Disor ders	Human Pre ss		2013	93-104
宮井一郎	小脳障害の治療. リハビリテー ションの進歩	辻省次, 西澤 正豊編	小脳と運動失調. 小脳は何をして いるのか.	中山書店		2013	239-248
宮井一郎	脳血管障害による失語症のリハ ビリテーション	福井次矢, 高 木誠, 小室一 成編	今日の治療指針	医学書院		2014	906-7

雑誌

著者名	論文題名	発表誌名	巻号	ページ (最初-最後)	出版年
Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I	NIRS-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in post-stroke victims: a pilot study	Stroke	44	1091-1098	2013
Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen J, Feil K, Kalla R, Miyai I, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D	Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders DOI 10.1007/s12311-013-0531-6	Cerebellum		in press	
Fujimoto H, Mihara M,	Cortical changes underlying balance	NeuroImage	85	547-55	2014