

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
Takao Mitsui, Yukiko Kuroda, Shu-ichi Ueno, Ryuji Kaji	The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies	Acta Neurol. Belg	111	188-194	2011	無
Kashihara K. , Imamura T	Clinical correlates of anterior and lateral flexion of the thoracolumbar spine and dropped head in patients with Parkinson's disease	Parkinsonism and Related Disorders	E pub	E pub	2011	有
Kashihara K. , Hanaoka A, Imamura T	Frequency and characteristics of taste impairment in patients with Parkinson's disease: results of a clinical interview	Internal Medicine	50	2311-2315	2011	無
Kashihara K. , Shinya T, Higaki F	Reduction of neuromelanin-positive nigral volume in patients with MSA, PSP and CBD	Internal Medicine	50	1683-1687	2011	無
Kashihara K. , Shinya T, Higaki F	Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease	J Clin Neurosci	18	1093-1096	2011	無
Shibuya K, Misawa S, Arai K, Nakata M, Kanai K, Yoshiyama Y, Ito K, Ise S, Noto Y, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Ohmori S, Kitamura H, Sato Y, Kuwabara S	Markedly reduced axonal potassium channel expression in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis: an immunohistochemical study	Experimental Neurology	232	149-153	2011	有
Noto YI, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Ise S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Nakagawa M, Kuwabara S	Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset	Clinical Neurophysiology	in press	in press	2011	有
Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Awa Y, Yanagisawa M, Higuchi Y, Sato Y, Ichikawa T, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S	Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease	J Neurol Neurosurg Psychiatry	82	382-386	2011	無
Makino T, Ito S, Kuwabara S	Involvement of pontine transverse and longitudinal fibers in multiple system atrophy: a tractography-based study	Journal of the Neurological Sciences	303	61-66	2011	無
Noto Y, Kanai K, Misawa S, Shibuya K, Ise S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Nakagawa M, Kuwabara S	Distal motor axonal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis	Journal of the Neurological Sciences	302	58-62	2011	有
Noto Y, Shibuya K, Sato Y, Kanai K, Misawa S, Sawai S, Mori M, Uchiyama T, Ise S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Kasai T, Tokuda T, Nakagawa M, Kuwabara S	Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: specificity, sensitivity, and a possible prognostic value	Amyotroph Lateral Scler	13	140-143	2011	有
Shibuya K, Misawa S, Arai K, Nakata M, Kanai K, Yoshiyama Y, Ito K, Ise S, Noto Y, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Ohmori S, Kitamura H, Sato Y, Kuwabara S	Markedly reduced axonal potassium channel expression in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis: an immunohistochemical study	Experimental Neurology	232	149-153	2011	有
Noto YI, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Ise S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Nakagawa M, Kuwabara S	Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset	Clinical Neurophysiology	in press	in press	2011	有
Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Awa Y, Yanagisawa M, Higuchi Y, Sato Y, Ichikawa T, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S	Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease	J Neurol Neurosurg Psychiatry	82	382-386	2011	無
Makino T, Ito S, Kuwabara S	Involvement of pontine transverse and longitudinal fibers in multiple system atrophy: a tractography-based study	Journal of the Neurological Sciences	303	61-66	2011	無
Noto Y, Kanai K, Misawa S, Shibuya K, Ise S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Nakagawa M, Kuwabara S	Distal motor axonal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis	Journal of the Neurological Sciences	302	58-62	2011	有
Noto Y, Shibuya K, Sato Y, Kanai K, Misawa S, Sawai S, Mori M, Uchiyama T, Ise S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Kasai T, Tokuda T, Nakagawa M, Kuwabara S	Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: specificity, sensitivity, and a possible prognostic value	Amyotroph Lateral Scler	13	140-143	2011	有
Hiroyuki Tomiyama, Hiroyo Yoshino, Kotaro Ogaki, Lin Li, Chikara Yamashita, Yuanzhe Li, Manabu Funayama, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo , Shigeki Kuzuhara, and Nobutaka Hattori	PLA2G6 variant in Parkinson's disease	J Hum Genet.	56	2300-1	2011	有
Yasumasa Kokubo , Satoru Morimoto, Akihiro Shindo, Yoshihumi Hirokawa, Taizo Shiraishi, Yuko Saito, Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara	Cardiac 123I-Meta- Iodobenzylguanidine Scintigraphy and Lewy Body Pathology in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Kii, Japan	Mov Disord.	26	401-3	2011	有

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
Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S.	Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan.	Parkinsonism Relat Disord.	In press	In press	2011	有
Yumi Takahashi, Kana Hosoki, Masafumi Matsushita, Makoto Funatsuka, Kayoko Saito, Hiroshi Kanazawa, Yu-ichi Goto, and Shinji Saitoh	A Loss-of-Function Mutation in the SLC9A6 Gene Causes X-Linked Mental Retardation Resembling Angelman Syndrome	American Journal Of Medical Genetics	Part B 156(7)	799-807	2011	無
Yabe I, Tsuji-Akimoto S, Shiga T, Hamada S, Hirata K, Otsuki M, Kuge Y, Tamaki N, Sasaki H	Writing errors in ALS related to loss of neuronal integrity in the anterior cingulate gyrus.	J Neurol Sci	in press	in press	2011	有
Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H.	Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan.	J Neurol Sci	in press	in press	2011	有
Sato K, Yabe I, Yaguchi H, Nakano F, Kunieda Y, Saitoh S, Sasaki H.	Genetic analysis of two Japanese families with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism.	J Neurol	258(7)	1327-32	2011	有
Tsuji-Akimoto S, Hamada S, Yabe I, Tamura I, Otsuki M, Kobashi S, Sasaki H.	Writing errors as a result of frontal dysfunction in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol	257(12)	2071-7	2010	有
Shimo H, Nakamura M, Tomiyasu A, Ichiba M, Ueno S, Sano A	Comprehensive analysis of the genes responsible for neuroacanthocytosis in mood disorder and schizophrenia.	Neurosci Res	69	196-202	2011	無
Tomiyasu A, Nakamura M, Ichiba M, Ueno S, Saiki S, Morimoto M, Kobal J, Kageyama Y, Inui T, Wakabayashi K, Yamada T, Kanemori Y, Jung H, Tanaka H, Orimo S, Afawi Z, Blatt I, Aasly J, Ujiike H, Babovic-Vuksanovic D, Josephs K, Tohge R, Rodrigues G, Dupré N, Yamada H, Yokochi F, Kotschet K, Takei T, Rudzińska M, Szczudlik A, Penco S, Fujiwara M, Tojo K, Sano A	Novel pathogenic mutations and copy number variations in the VPS13A gene in patients with chorea-acanthocytosis	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	156	620-631	2011	有
Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, et al.	Fasciculation potentials in ALS and the diagnostic yield of the Awaji algorithm.	Muscle Nerve	in print	in print	2011	有
Sonoo M, Kurokawa K, Higashihara M, et al.	Origin of far-field potentials in the ulnar compound muscle action potential.	Muscle Nerve	43	671-678	2011	有
Uesugi H, Sonoo M, Stålberg E, et al.	"Clustering index method": a new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG.	Clin Neurophysiol	122	1032-1041	2011	有
Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, et al.	Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy using the Clustering Index method.	Muscle Nerve	44	539-546	2011	有
Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, et al.	Decremental responses to repetitive nerve stimulation (RNS) in motor neuron disease.	Clin Neurophysiol	122	2530-2536	2011	有
Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, et al.	EMGs of the flexor digitorum profundus muscle in inclusion body myositis	Muscle Nerve	in print	in print	2011	有
Piao Y, Hashimoto T, Takahama S, Kakita A, Komori T, Morita T, Takahashi H, Mizutani T, Oyanagi K	Survival motor neuron (SMN) protein in the spinal anterior horn cells of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Brain Res	1372	152-159	2011	無
Mori F, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K	Enhancement of native and phosphorylated TDP-43 immunoreactivity by proteinase K treatment following autoclave heating.	Neuropathology	31	401-40	2011	無
Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K	Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease.	Neurobiol Dis	43	690-697	2011	無
Toyoshima Y, Tanaka H, Shimohata M, Kimura K, Morita T, Kakita A, Takahashi H	Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is associated with TDP-43 pathology.	Acta Neuropathol	122	375-378	2011	無
Tanji K, Mori F, Kito K, Kakita A, Miura J, Itoh K, Takahashi H, Kamitani T, Wakabayashi K	Synphilin-1-binding protein NUB1 is colocalized with non-fibrillar, proteinase K-resistant α -synuclein in presynapses in Lewy body disease.	J Neuropathol Exp Neurol	70	879-889	2011	有
Miki Y, Mori F, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K	Accumulation of histone deacetylase 6, an aggresome-related protein, is specific to Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions.	Neuropathology	31	561-568	2011	有
Orimo S, Uchihara T, Kanazawa T, Itoh Y, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H	Unmyelinated axons are more vulnerable to degeneration than myelinated axons of the cardiac nerve in Parkinson's disease.	Neuropathol Appl Neurobiol	37	791-802	2011	有

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
Ito H, Nakamura M, Komure O, Ayaki T, Wate R, Maruyama H, Nakamura Y, Fujita K, Kaneko S, Okamoto Y, Ihara M, Konishi T, Ogasawara K, Hirano A, Kusaka H, Kaji R, Takahashi R, Kawakami H	Clinicopathologic study on an ALS family with a heterozygous E478G optineurin mutation.	Acta Neuropathol.	122	223-9	2011	無
Fujii C, Tokuda T, Ishigami N, Mizuno T, Nakagawa M.	Usefulness of serum S100B as a marker for the acute phase of aquaporin-4 autoimmune syndrome.	Neurosci Lett.	494	86-88	2011	無
Noto Y, Shibuya K, Sato Y, Kanai K, Misawa S, Sawai S, Mori M, Uchiyama T, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Kasai T, Tokuda T, Nakagawa M, Kuwabara S.	Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: specificity, sensitivity, and a possible prognostic value.	Amyotroph Lateral Scler	12	140-143	2011	無
El-Agnaf OMA, Tokuda T.	Correspondence: Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from patients with parkinson disease.	Neurology	77	510-511	2011	無
Hideyuki Sawada, Tomoko Oeda, Sadako Kuno, Masahiro Nomoto, Kenji Yamamoto, Mitsutoshi Yamamoto, Kinya Hisanaga, Takashi Kawamura, for the Amantadine Study Group	Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial	PLOS ONE	5(12)e15298	1-7	2010	無
Mizuno Y, Kondo T, Kuno S, Nomoto M, Yanagisawa N.	Early addition of selegiline to L-Dopa treatment is beneficial for patients with Parkinson disease.	Clin Neuropharmacol.	33(1)	1-4	2010	無
Mohammed Emamussalehin Choudhury, Takashi Moritoyo, Madoka Kubo, Win Thiri Kyaw, Hayato Yabe, Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Seiji Matsuda, Masahiro Nomoto	Zonisamide-induced long-lasting recovery of dopaminergic neurons from MPTP-toxicity	BRAIN RESEARCH	1384	170-178	2011	有
Hiroaki Yanagawa, Minoru Irahara, Hitoshi Houchi, Yoshiyuki Kakehi, Takashi Moritoyo, Masahiro Nomoto, Mitsuhiko Miyamura, Taro Shuin, and the Shikoku Collaborative Group for Promotion of Clinical Trials.	View and present status of personnel involved in clinical trials: a survey of participants from the First Symposium of the Shikoku Collaborative Group for Promotion of Clinical Trials.	J Med Invest	58(1, 2)	81-85	2011	無
Takashi Fujiwara, Mai Nishimura, Ryoko Honda, Takashi Nishiyama, Masahiro Nomoto, Naoto Kobayashi, Masayuki Ikeda	Comparison of peer-led versus professional-led training in basic life support for medical students	Advances in Medical Education and Practice	2	187-191	2011	無
Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Tomoaki Tsujii, Nachi Tanabe, Hiroshi Takashima and Masahiro Nomoto	Three Spinocerebellar Ataxia Type 2 Siblings with Ataxia, Parkinsonism, and Motor Neuronopathy	INTERNAL MEDICINE	50	1429-1432	2011	有
Mohammed Emamussalehin Choudhury, Kana Sugimoto, Madoka Kubo, Masahiro Nagai, Masahiro Nomoto, Hisaaki Takahashi, Hajime Yano & Junya Tanaka	A cytokine mixture of GM-CSF and IL-3 that induces a neuroprotective phenotype of microglia leading to amelioration of (6-OHDA)-induced Parkinsonism of rats	Brain and Behavior	1(1)	26-43	2011	無
Noda K, Fukae J, Fujishima K, Mori K, Urabe T, Hattori N, Okuma Y.	Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as cortical subarachnoid hemorrhage.	Intern Med.	51(1)	137	2011	無
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)	289-93	2011	無
Inoue Y, Uchimura N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N.	Long-term efficacy and safety of gabapentin enacarbil in Japanese restless legs syndrome patients.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2011	有
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.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2011	無
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)	2163-8	2011	無
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)	582-5.	2011	無
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.	J Neuropathol Exp Neurol	70(8)	686-97	2011	有

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
Noda K, Fukae J, Fujishima K, Mori K, Urabe T, <u>Hattori N</u> , Okuma Y.	Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as subarachnoid hemorrhage, reversible posterior leukoencephalopathy, and cerebral infarction.	Intern Med.	50(11)	1227-33	2011	無
Usui C, Hatta K, Doi N, Kubo S, Kamigaichi R, Nakanishi A, Nakamura H, <u>Hattori N</u> , 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)	1704-8	2011	有
Tanaka R, Sasaki-Ikesawa K, Shimura H, Nishioka K, <u>Hattori N</u> , Tanaka S.	Methotrexate leukoencephalopathy mimics acute progressive stroke.	J Neurol.	258(11)	2083-5	2011	無
Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, <u>Hattori N</u> , 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)	1696-705	2011	無
Kamagata K, Motoi Y, Hori M, Suzuki M, Nakanishi A, Shimoji K, Kyougoku S, Kuwatsuru R, Sasai K, Abe O, Mizuno Y, Aoki S, <u>Hattori N</u> .	Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI.	J Magn Reson Imaging	33(4)	803-7	2011	無
Doi Y, Yokoyama T, Nakamura Y, Nagai M, <u>Fujimoto K</u> , Nakano I	How can the national burden of Parkinson's disease comorbidity and mortality be estimated for the Japanese population?	J Epidemiol	21	211-216	2011	有
Asari S, <u>Fujimoto K</u> , Miyauchi A, Sato T, Nakano I, Muramatsu S	Subregional 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease	BMC Neurol	11	35-40	2011	有
Izawa M-O, <u>Miwa H</u> , Kajimoto Y and Kondo T	Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and MIBG myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for Parkinson's disease.	European Journal of Neurology	in press	in press	2011	無
Umoto M, <u>Miwa H</u> , Ando R, Kajimoto Y and Kondo T	White matter hyperintensities in patients with multiple system atrophy.	Parkinsonism & Related Disorders	16	249-251	2011	無
<u>Miwa H</u> and Miwa T	Fatigue in patients with Parkinson's disease: impact on quality of life.	Internal Medicine	in press	in press	2011	無
<u>Miwa H</u> and Kondo T	Bicycle sign for differential diagnosis of Parkinsonism: is it of use in a hilly country like Japan?	Journal of Parkinson's disease	1	1, 2	2011	無
Yamamoto T, Ikeda K, Usui H, Miyamoto M, <u>Murata M</u> .	Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in parkinson's disease patients.	Qual Life Res	Published online:07 October	Published online:07 October	2011	無
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, <u>Murata M</u> .	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	Published online:16 October	Published online:16 October	2011	無
Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, <u>Murayama S</u> .	Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology.	BMJ Case Reports 2011(in press).	in press	in press	2011	無
Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, <u>Murayama S</u> , Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E	The Dissociation of Aβ from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates Aβ42 assembly.	J Neurosci Res (in press).	in press	in press	2011	無
Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, <u>Murayama S</u> , Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J, Tsuji S	Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease.	J. Human Gen. (in press)	in press	in press	2011	無
Takao M, <u>Murayama S</u> , Yoshida Y, Mihara B.	Superficial siderosis associated with abundant tau and α-synuclein accumulation.	BMJ Case Reports. (in press)	in press	in press	2011	無
Murakami, K., Murata, N., Noda, Y., Tahara, S., Kaneko, T., Kinoshita, N., Hatsuta, H., <u>Murayama, S.</u> , Barnham, K. J., Irie, K., Shirasawa, T., & Shimizu, T.	SOD1 deficiency drives amyloid beta oligomerization and memory loss in a mouse model of Alzheimer's disease.	J Biol Chem. (in press)	in press	in press	2011	無
Murata K, <u>Mochizuki H</u> , et al.	Compensation of depleted neuronal subsets by new neurons in a local area of the adult olfactory bulb	J Neurosci.	31	10540-57	2011	有
Namba T, <u>Mochizuki H</u> , et al.	Time-Lapse Imaging Reveals Symmetric Neurogenic Cell Division of GFAP-Expressing Progenitors for Expansion of Postnatal Dentate Granule Neurons	PLoS One	6	e25303	2011	有
Irie S, <u>Mochizuki H</u> , et al.	A case of parkinsonism and dopa-induced severe dyskinesia associated with novel mutation in the GTP cyclohydrolase 1 gene	Parkinsonism Relat Disord	17	769-70	2011	有

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
Yasuda T, Mochizuki H, et al.	Parkin-mediated dopaminergic neuroprotection in an MPTP-minipump mouse model of Parkinson's disease	J Neuropathol Exp Neurol	70	686-97	2011	有
Ono K, Mochizuki H, et al.	Effect of melatonin on α -synuclein self-assembly and cytotoxicity	Neurobiology of Aging	in press	in press	2011	有
Mori F, Tanji K, Kon T, Odagiri S, Hattori M, Hoshikawa Y, Kono C, Yasui K, Yokoi S, Hasegawa Y, Yoshida M, Wakabayashi K.	FUS immunoreactivity of neuronal and glial intranuclear inclusions in intranuclear inclusion body disease.	Neuropathol Appl Neurobiol	2011 Aug 25. doi: 10.1111/j.1365-990.2011.01217.x. [Epub ahead of print]	2011 Aug 25. doi: 10.1111/j.1365-2990.2011.01217.x. [Epub ahead of print]	2011	無
Fujita K, Yoshida M, Sako W, Maeda K, Hashizume Y, Goto S, Sobue G, Izumi Y, Kaji R.	Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	82	1402-03	2011	有
Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, Tamaoka A, Yamashita M, Kametani F, Yoshida M, Arai T, Akiyama H.	Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies.	J Mol Neurosci	45	480-485	2011	無
Muramatsu R, Kubo T, Mori M, Nakamura Y, Fujita Y, Akutsu T, Okuno T, Taniguchi J, Kumanogoh A, Yoshida M, Mochizuki H, Kuwabara S, Yamashita T.	RGMA modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis.	Nat Med	17	488-494	2011	無
Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Kojima A, Yoshida M, Nokura K, Yuasa H, Katada E, Yamamoto T, Kosaka K, Hashizume Y, Yamamoto H, Mitake S.	Longitudinal study on MRI intensity changes of Machado-Joseph disease: correlation between MRI findings and neuropathological changes.	J Neurol	258	1657-1664	2011	無
Hishikawa N, Niwa H, Hara T, Hara K, Ito M, Shimada S, Yoshida M, Hashizume Y, Murakami N.	An autopsy case of lymphomatosis cerebri showing pathological changes of intravascular large B-cell lymphoma in visceral organs.	Neuropathology	31	612-619	2011	無
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y.	An autopsied case of V180I Creutzfeldt-Jakob disease presenting with panencephalopathic-type pathology and a characteristic prion protein type.	Neuropathology	31	540-548	2011	無
Saito Y, Iwasaki Y, Aiba I, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y.	An autopsy case of MM2-cortical + thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Neuropathology	31	523-530	2011	無
Hashizume M, Takagi J, Kanehira T, Otake K, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y.	Histologic study of age-related change in the posterior pituitary gland focusing on abnormal deposition of tau protein	Pathol Int	61	13-18	2011	無
Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta I, Nakagawa M, The Alexander Disease Study Group in Japan.	Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis	J Neurol	258	1998-2008	2011	無
Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S	Cardiac (123I)-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan	Parkinsonism Relat Disord.	Aug 30. [Epub ahead of print]	Aug 30. [Epub ahead of print]	2011	有
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):401-3. Epub 2011 Mar 3	56(5):401-3. Epub 2011 Mar 3	2011	有
Shimizu T, Honda M, Ohashi T, Tsujino M, Nagaoka U, Kawata A, Watabe K, Matsubara S, Hayashi H.	Hyperosmolar hyperglycemic state in advanced amyotrophic lateral sclerosis.	Amyotroph Lateral Scler	12	379-381	2011	無
Shimizu T, Hayashi M, Kawata A, Mizutani T, Watabe K, Matsubara S.	A morphometric study of vagus nerve in amyotrophic lateral sclerosis with circulatory collapse.	Amyotroph Lateral Scler	12	356-362	2011	有
Mochizuki Y, Mizutani T, Shimizu T, Kawata A.	Proportional neuronal loss between the primary motor and sensory cortex in amyotrophic lateral sclerosis.	Neurosci Lett	503	73-75	2011	無
Shindo K, Watanabe H, Ohta E, Nagasaka T, Shiozawa Z, Takiyama Y	Sympathetic sudomotor neural function in amyotrophic lateral sclerosis.	Amyotroph Lateral Scler	12	39-44	2011	有
Nagasaka T, Nagasaka K, Ohta E, Shindo K, Takiyama Y, Shiozawa Z, Miyazawa N, Yamasaki N, Mori N, Onda H, Shinohara T	Cerebral hypermetabolism demonstrated by FDG-PET in familial Creutzfeldt-Jakob disease.	Clinical Nuclear Medicine	36	725-727	2011	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
Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, Hartka T, Sokohl A, Schiffmann R, Gordish-Dressman H, Albin R, Amartino H, Brockman K, Dinopoulos A, Dotti MT, Fain D, Fernandez R, Ferreira J, Fleming J, Gill D, Griebel M, Heilstedt H, Kaplan P, Lewis D, Nakagawa M, Pedersen R, Alyssa R, Sawaishi Y, Schneider M, Sherr E, <u>Takiyama Y</u> , Wakabayashi K, Gorospe JR, Vanderver A	GFAP mutations, age of onset and clinical subtypes in Alexander disease.	Neurology	77	1287-1294	2011	無
Namekawa M, <u>Takiyama Y</u> , Honda J, Sakoe K, Naoi T, Shimazaki H, Yamagata T, Momoi M, Nakano I	A novel adult case of juvenile-onset Alexander disease: complete remission of neurological symptoms for over 12 years, despite insidiously progressive cervicomedullary atrophy.	Neurol Sci	Epub	24-Dec	2011	無
Asari S, Fujimoto K, Miyauchi A, Sato T, Nakano I and <u>Muramatsu S</u>	Subregional 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease.	BMC Neurol	-	11-35	2011	有
Tokuoka H, <u>Muramatsu S</u> , Ichinose C, Sakane H, Kojima M, Aso Y, Nomura T, Metzger D and Ichinose H	Compensatory regulation of dopamine after ablation of the tyrosine hydroxylase gene in the nigrostriatal projection.	J Biol Chem	286(50)	43549-43558	2011	無
Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, <u>Muramatsu S</u> , Asari S, Nakano I and Hirata K	Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder.	Sleep Med	in press	in press	2011	無

英文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Eisen A, <u>Kuwabara S</u>	The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol Neurosurg Psychiatry	in press	in press	2011
Kuwabara S,	Excitability testing: from nerve to muscle	Clinical Neurophysiology	122	629-630	2011
<u>Kuwabara S</u> , Yokota T	Propagation: prion-like mechanisms can explain spreading of motor neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis?	J Neurol Neurosurg Psychiatry	82	1181-1182	2011
Ince PG, Highley JR, Kirby J, Wharton SB, <u>Takahashi H</u> , Strong MJ, Shaw PJ	Molecular pathology and genetic advances in amyotrophic lateral sclerosis: an emerging molecular pathway and the significance of glial pathology.	Acta Neuropathol	122	657-671	2011
Hattori N.	Autosomal dominant Parkinsonism: its etiologies and differential diagnoses.	Parkinsonism Relat Disord	18 Suppl 1	S1-3	2011
Saiki S, Sato S, <u>Hattori N.</u>	Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2011
Kawajiri S, Saiki S, Sato S, <u>Hattori N.</u>	Genetic mutations and functions of PINK1.	Trends Pharmacol Sci	32(10)	573-80	2011
Sato S, <u>Hattori N.</u>	Genetic mutations and mitochondrial toxins shed new light on the pathogenesis of Parkinson's disease.	Parkinsons Dis.	2011	979231	2011
<u>Miwa H</u> and Kondo T	T-type calcium channel as new therapeutic target for tremor	Cerebellum	10	563-569	2011
Ohta E and <u>Takiyama Y</u>	MRI findings in neuroferritinopathy.	Neurology Research International	Epub	21-Jul	2011

邦文単行本

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
長谷川一子	ドパミンアゴニスト, ドパミンアゴニストの副作用, ドパミンアゴニストの選択基準	パーキンソン病治療ガイドライン2011	日本神経学会監修	医学書院	東京	2011	1-201
長谷川一子	早期パーキンソン病の治療	よくわかるパーキンソン病のすべて 改訂第2版	水野美邦, 近藤智善	永井書店	東京	2011	35-58
養場郁子	進行性核上性麻痺, 皮質基底核変性症	神経疾患最新の治療 2012-2014	小林祥泰, 水澤英洋	株式会社南江堂	東京都文京区	2012年2月(予定)	未定
日出山拓人、郭 伸	髄液 (CSF)-細胞数- 髄液 (CSF)-糖- 髄液 (CSF)-外観, 圧- 髄液 (CSF)-蛋白- 髄液オリゴクローナルバンド (OG) 髄液ミエリン塩基性蛋白 (MBP)	パーフェクトガイド 検査値事典	中原一彦	総合医学社	東京	2011	696 697 698 699 700 701
斎藤加代子、荒川玲子	ウェルドニヒヒ・ホフマン病	症候群ハンドブック	総編集:井村裕夫, 編集:福井次矢・辻省次	中山書店	東京	2011	72-73
中村雅之、佐野輝	有棘赤血球を伴う舞蹈病	症候群ハンドブック	総編集:井村裕夫、 編集:福井次矢/辻省次	中山書店	東京	2011	117-121
野元正弘	Parkinson病/Huntington病	病気がみえるvol.7 脳・神経		メヂカル メディア	東京	2011	274-291
服部信孝、河尻澄宏	遺伝性パーキンソン病. III. 基礎応用編. よくわかるパーキンソン病のすべて.	Clinical Textbook of Parkinson's Disease	水野美邦	永井書店	大阪	2011	380-388
三輪英人	Dopamine dysregulation syndrome の原因とその対策	よくわかるパーキンソン病のすべて 第二版	水野美邦、近藤智善	永井書店	大阪	2011	165-173
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
村田美穂	パーキンソン病治療ガイドライン2011	パーキンソン病治療ガイドライン2011	日本神経学会	医学書院	東京	2011	1-201
吉田眞理	第23章 神経系	ロビンス基礎病理学 原書8版	監訳者 豊國伸哉 高橋雅英	丸善出版	東京	2011	987-1034

邦文原著・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
石原健司、堀部有三、大野英樹、杉江正行、塩田純一、中野全治、河村満	若年性認知症2剖検例の臨床病理学的検討。	Brain and Nerve	63	1117-1123	2011	無
中原圭一、嶋崎晴雄、澤田幹雄、中野全治	当院におけるposterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)12症例の検討	Journal of Japanese Congress on Neurological Emergencies	23	24-28	2011	無
中下聡子、和田健二、足立芳樹、渡辺保裕、中島健二	多発性の大脳微小出血を認めたパーキンソニズム	神経内科	74	324-326	2011	無
古和久典、瀧川洋史、野村哲志、安井建一、中島健二	Parkinson病患者における薬酸・ビタミンB12補充療法による高ホモシステイン血症是正効果の臨床薬理学的検討—栄養障害関連因子の検討を含めて—	臨床薬理の進歩	32	46-52	2011	無
小柴梢子、徳岡宏文、横山照夫、堀内恵美子、長谷川一子、一瀬宏	神経疾患患者の脳脊髄液における還元型プテリジンレベルの測定：臨床資料中の還元型プテリジン測定のポストカラム酸化法の応用。	ビタミン	85	63-69	2011	無
林 信太郎、岡本幸市	頭部外傷を契機に発症したLeber's hereditary optic neuropathyの1例	臨床神経	51	781-783	2011	無
織田雅也、和泉唯信、梶龍児	家族性ALSの原因遺伝子	Brain Nerve	63	165-170	2011	無
和泉唯信、鎌田正紀、梶龍児	家族性ALS ALS-OPTNの臨床と病理	Clinical Neuroscience	29	136-137	2011	無
有井敬治、乾俊夫、浅沼光太郎、和泉唯信、梶龍児、三ツ井貴夫	Parkinson病に対する新しいリハビリテーション	Brain Nerve	63	878-883	2011	無
森蓉子、永井将弘、田邊奈子、矢部勇人、西川典子、野元正弘	パンコマイシン血中濃度からMunchausen症候群が疑われた1例	愛媛医学	30 (1)	55-58	2011	無
野元正弘	用量の地域差について	臨床評価	38 (4)	690-696	2011	無
山崎知恵子、森豊隆志、山下梨沙子、野元正弘	ネットワーク治験における「訪問CRC」の有用性—愛媛大学病院における検討—	臨床薬理	42 (3)	117-120	2011	無
野元正弘	病態時薬物動態試験の現状と課題	臨床薬理	42 (3)	179-180	2011	無
野元正弘	マイアミ大学のPhase I Unitについて	臨床評価	39 (1)	117-119	2011	無
矢部勇人、西川典子、永井将弘、野元正弘	レボドパ合剤で発症したParkinson病の突発性睡眠	神経内科	75(4)	407-409	2011	無
野川茂、高橋裕秀、服部信孝	パーキンソン病症状の新しい包括的自記式質問票(MASAC-PD31)の開発・評価	臨床神経学	51巻5号	321-329	2011	無
藤本健一、村田美穂、服部信孝、近藤智善	大規模患者調査で明らかになった日本におけるParkinson病薬物治療の実態 Parkinson病患者の服薬状況および疾患・治療に対する意識調査	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	63巻3号	255-265	2011	無
深野崇之、深江治郎、高梨雅史、飯塚崇、服部信孝	咽喉頭部に皮診を認め、両側顔面神経麻痺を呈した水痘帯状疱疹ヘルペス感染症の1例	神経内科	74巻4号	427-429	2011	無
藤本健二、村田美穂、服部信孝、近藤智善	大規模患者調査で明らかになった日本におけるParkinson病薬物治療の実態； Parkinson病患者の服薬状況および疾患・治療に対する意識調査	Brain and Nerve	63	255-265	2011	無
高梨雅史、舟辺さやか、村山繁雄、横地正之	左側の失行とパーキンソニズムを認め、経過6年で寝てきりとなった84歳男性。	BRAIN and NERVE.	63	901-908	2011	無
宮本鋼、中江吉希、宮腰重三郎、稲松孝思、村山繁雄、原田和昌、沢辺元司、徳丸阿耶、豊田昌子、新井富生、大田雅嗣	同種臍帯血移植後に意識障害が遷延した高齢者骨髄異形成症候群の1例。	「内科」	107(5)	885-894	2011	無
飯田円、川上治、安藤哲朗、吉田眞理、橋詰良夫、早川清順	進行性多巣性白質脳症(PML)の1剖検例MRIと病理所見の対比	Brain Nerve	63	1001-1007	2011	無
岩崎靖、森恵子、伊藤益美、三室マヤ、吉田眞理	初期には脊髄小脳変性症と診断され、オリブ・橋・小脳病変が高度であった進行性核上性麻痺の1剖検例	臨床神経	51	756-760	2011	無
岩崎靖、森恵子、伊藤益美、吉田眞理	無動性無言で長期間安定した状態を呈した孤発性Creutzfeldt-Jakob病の1剖検	神経内科	74	410-415	2011	無
岩崎靖、森恵子、伊藤益美、出口晃、吉田眞理	高齢発症の前頭側頭葉変性症の1剖検例	臨床神経	51	426-429	2011	無

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
中野今治	進行性核上性麻痺 (PSP) の発見から現在まで	難病と在宅ケア	17	8-10	2011
中野今治	孤発性ALS 疫学, 症候, 神経病理	Clinical Neuroscience	29	982-986	2011
久我敦, 金川基, 戸田達史	【筋疾患update】 αジストログリカン異常症	BRAIN and NERVE	63巻11号	1189-1195	2011
金川基, 戸田達史	【筋ジストロフィーの分子病態から治療へ】 福山型筋ジストロフィー症の成因	生体の科学	62巻2号	91-94	2011
戸田達史	国際共同研究におけるGenome-Wide Association Study (GWAS)	Medical Science Digest	37巻9号	346-347	2011
戸田達史, 佐竹渉	【パーキンソン病発症のメカニズム】 パーキンソン病の分子遺伝学 ゲノム関連解析研究	BIO Clinica	26巻8号	701-705	2011
戸田達史	【変わりゆくパーキンソン病診療 早期診断から進行期患者の治療まで】 孤発性パーキンソン病の分子病態機序はどこまで解明されたか	内科	107巻5号	759-766	2011
中島健二	進行性核上性麻痺	今日の治療指針2011	1	818	2011
中島健二	認知症の病態解明の進歩—認知症と蛋白異常による分類と病態	日本内科学会雑誌 臨時増刊号	100	71	2011
和田健二, 中島健二	レビー小体型認知症	臨床と研究	88	9-12	2011
和田健二, 植村佑介, 中下聡子, 中島健二	地域住民におけるうつに関する調査	分子精神医学	11	86-87	2011
和田健二, 田中健一郎, 中島健二	レビー小体型認知症 (DLB)・認知症を伴うパーキンソン病 (PDD)の治療	Geriatric Medicine	49	787-794	2011
野村哲志, 井上雄一, 中島健二	レム睡眠行動異常症の原因とその対策	改訂第2版 よくわかるパーキンソン病のすべて	1	136-144	2011
和田健二, 田中健一郎, 中島健二	ロッテルダム研究	日本臨牀	69	581-586	2011
和田健二, 山脇美香, 中島健二	大山町研究と海士町研究	日本臨牀	69	616-620	2011
中島健二	認知症病態解明の進歩—認知症と蛋白異常による分類と病態 1) 認知症と蛋白異常—概説	日本内科学会雑誌	100	2465	2011
古和久典, 中島健二	パーキンソン病における認知症の臨床的特徴	Parkinson's disease	2	51-59	2011
中島健二, 植村佑介, 野村哲志, 山脇美香, 和田健二	疫学	Medicament News	2069	3-4	2011
長谷川一子	パーキンソン病の臨床診断および鑑別診断—臨床症状から	総合臨床	59	2404-2412	2010
長谷川一子	比較的まれな認知症疾患: 診断と治療のポイント ハンチントン病	Clinical Neuroscience	29	346-348	2011
長谷川一子	抗パーキンソン病薬 塩酸アマタジン	Clinical Neuroscience	29	570-571	2011
長谷川一子	パーキンソン病の治療はできるだけ早く始める方がよい Yes	MDSJ letters	4	1~3	2011
長谷川一子	ハンチントン病: UPDATE	MDSJ letters	4	4~9	2011
長谷川一子, 齋木栄資, 伊藤和則, 前田哲也	1日1回錠の有用性とプラミペキソール徐放錠の可能性について	Parma Medica	29	79-83	2011
長谷川一子	視床手	脊椎脊髄ジャーナル	24	697-699	2011
長谷川一子, 徳田隆彦, 服部信孝, 中野今治	パーキンソン病の現状と将来	Human science	24	4~12	2011
岡本幸市	シンボジウム1. 認知症の病態解明の進歩—認知症と蛋白異常の分類と病態. 5) TDP-43	日内会誌	100	2489-2494	2011
岡本幸市	前頭側頭葉変性症の最近の病理学的分類	日本臨牀	69	375-378	2011
藤田行雄, 岡本幸市	ALS-FUSの臨床と病理	Clin Neurosci	29	1030-1031	2011
藤田行雄, 岡本幸市	FUS/TLSと前頭側頭葉変性症	日本臨牀	69	88-92	2011
小野智理, 横関明男, 譚春鳳, 石原智彦, 西平靖, 豊島靖子, 柿田明美, 西澤正豊, 高橋均	<シンボジウム13—2>筋萎縮性側索硬化症の病因TDP-43およびFUS/TLS研究の最前線 TDP-43/ALSの臨床と病理	臨床神経	50	940-942,	2010
石原智彦, 有泉優子, 志賀篤, 横関明男, 佐藤達哉, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊, 小野智理	<シンボジウム19—5>認知症研究の新しい視点 TDP-43プロテインパッチーとしてのFTLD/ALS	臨床神経	50	1022-1024	2010
日出山拓人, 郭伸	興奮毒性とAMPA受容体編集異常	Clinical Neuroscience	29	1011-1014	2011

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
郭 伸	RNA editing活性低下とTDP-43病理：孤発性ALS運動ニューロンにおける疾患特異的両分子異常の分子連関	Brain Nerve	in print	in print	2011
桑原 聡	神経生理学からみたALSの病態と治療展望	BRAIN and NERVE:神経研究の進歩	62	885-891	2010
桑原 聡	筋萎縮性側索硬化症における解離性小手指萎縮:Split hand	臨床脳波	52	69-72	2010
齋藤加代子, 荒川玲子	遺伝カウンセリング	総合臨床	60(4)	599-600	2011
齋藤加代子, 浦野真理, 松尾真理, 佐藤裕子	遺伝子診療のなかでの遺伝カウンセリングの基礎と実践	産婦人科の実際	60(9)	1253-1260	2011
齋藤加代子, 松尾真理, 菅野仁, 浦野真理, 相楽有規子	遺伝子医療	東京女子医科大学雑誌	81(5)	349-355	2011
寺江 聡, 飛騨一利, 佐々木秀直	病態を考慮した脊髄空洞症の診断	BRAIN and NERVE	63(9)	969-977	2011
富安昭之, 中村雅之, 佐野麗	有棘赤血球舞踏病におけるVPS13A遺伝子のコピー数変異	生体の科学	62	560-564	2011
園生雅弘	運動ニューロン疾患	脊髄外科	in print	in print	2011
園生雅弘	運動ニューロン疾患(筋萎縮性側索硬化症を中心に)	脊椎脊髄ジャーナル	in print	in print	2011
付 永娟, 高橋 均	Taupathy による“ALS-D”?	Clin Neurosci	29	999-1000	2011
徳田隆彦	特集「脳と神経を測る」8. 筋萎縮性側索硬化症のバイオマーカー -髄液TDP-43-	BRAIN MEDICAL	23	59-63	2011
徳田隆彦	特集「認知症」診断・治療の実際:認知症のCSFマーカー診断	総合臨床	60	1891-1899	2011
野元正弘	編集後記	愛媛医学	29(1)	54	2010
野元正弘	パーキンソン病講座 薬物動態からみたパーキンソン病の治療戦略【後編】	難病と在宅ケア	16(3)	52-54	2010
野元正弘, 山田浩	座長のまとめ	臨床薬理	41(2)	55	2010
野元正弘	漢方治療	Current Therapy	28(9)	51-54	2010
野元正弘	パーキンソン病の病態と新たな薬物療法開発	総合臨床	59(12)	2367-2370	2010
野元正弘	臨床に役立つ神経薬理・化学/神経伝達物質と身体機能	Clinical Neuroscience	29(1)	8-9	2011
野元正弘	臨床に役立つ神経薬理・化学/ドパミン 運動	Clinical Neuroscience	29(2)	136-137	2011
野元正弘	臨床に役立つ神経薬理・化学/ドパミン 痛み	Clinical Neuroscience	29(5)	496-497	2011
野元正弘, 立石智則	座長のまとめ	臨床薬理	42(3)	171	2011
野元正弘	第29回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス/開会の挨拶	臨床評価	39(1)	65-66	2011
永井将弘, 野元正弘	標準的神経治療:本態性振戦 IV 治療:薬物療法	神経治療	28(3)	313-317	2011
岩城寛尚, 野元正弘	パーキンソン病治療薬開発における治験計画について	PHARM STAGE	11(4)	22-25	2011
西川典子, 野元正弘	ドパミン 消化管運動	Clinical Neuroscience	29(6)	616-617	2011
ウイン・テリー・チョウ, 西川典子, 野元正弘	ATP受容体とパーキンソン病	Frontiers in Parkinson Disease	4(3)	22-25	2011
波田野塚, 服部信孝	遺伝子工学からの恩恵 -1. Parkinson病に対する遺伝子治療の歴史-	BIO Clinica	27巻1号	100-104	2012
深江治郎, 服部信孝	【パーキンソン病発症のメカニズム】 家族性パーキンソン病の分子遺伝学	BIO Clinica	26巻8号	696-700	2011
服部信孝	手足のふるえで気づくことが多い パーキンソン病	こまど	21巻	18-20	2011
服部信孝	パーキンソン病ほかとCJDにみられる認識機能障害	Mebio 5	28巻5号	41-44	2011
藤本健一	パーキンソン病に対する遺伝子治療	脳外誌	20	87-92	2011
藤本健一	Dopamin dysregulation syndrome	神経内科	74	7-13	2011
藤本健一	抗パーキンソン病薬の導入時期	内科	107	817-820	2011
藤本健一	パーキンソン病の遺伝子治療	BIO Clinica	26	411-415	2011

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
藤本健一	パーキンソン病の鑑別診断を考える	Frontiers in Parkinson's Disease	4	202-207	2011
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	22	22-25	2011
有馬邦正, 村田美穂, 佐藤典子	先端認知症研究・医療施設の現在	Cognition and Dementia	10	78-81	2011
村田美穂	パーキンソン病の分子病態と治療	Rad Fan	9	35-37	2011
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	107	813-816	2011
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	29	175-179	2011
村山繁雄	【病理診断に役立つ分子生物学】(第2部)病理診断医になじみのある疾患関連分子 Tau 解説編	病理と臨床, 2011; 29:	29	399-401	2011
村山繁雄, 齊藤祐子	第2部 病理診断医になじみのある疾患関連分子 診断編Tau	病理と臨床 (臨時増刊号)	29	402-406	2011
村山繁雄, 齊藤祐子	認知症の病理学	総合臨床	60(9)	1805-1808	2011
村山繁雄, 齊藤祐子	認知症学 上-その解明と治療の最新知見-II. 基礎編 認知症の神経病理学 各論Braak分類	日本臨牀	69 (Suppl 8)	153-160	2011
村山繁雄, 齊藤祐子	認知症学 下-その解明と治療の最新知見-III. 臨床編 近年注目されている認知症 嗜銀顆粒性認知症	日本臨牀	69 (Suppl 10)	442-443	2011
村山繁雄, 齊藤祐子	進行性非流暢性失語	BRAIN and NERVE	63(10)	1037-1046	2011
村山繁雄, 舟辺さやか, 齊藤祐子	嗅覚障害と神経変性疾患	病理. 脳21	14(4)	67-71	2011
村山繁雄, 齊藤祐子	老化に伴う認知機能の動的神経病理(臨床・画像・病理連関)	老年期認知症研究会誌	17	61-65	2011
齊藤祐子, 初田裕幸, 石井賢二, 金丸和富, 村山繁雄	【Pre-MCIとpreclinical AD】高齢者におけるアミロイド蓄積の意義.	Cognition and Dementia	10(1)	13-17	2011
村山繁雄, 齊藤祐子	【Parkinson病-Braak仮説をめぐる】 Lewy病理の進展様式と α -シヌクレインの役割(prion仮説を含め) 基礎研究ならびに病理学的研究をふまえ、シヌクレインはどこから蓄積するか?	神経内科	75(4)	314-318	2011
吉田眞理	進行性核上性麻痺の臨床診断	難病と在宅ケア	17	11-14	2011
岩瀬環, 橋詰良夫, 吉田眞理	百歳老人の脊髄病変	Clinical Neuroscience	29	10-11	2011
吉田眞理	原発性側索硬化症、下位運動ニューロン病、広汎型ALS	Clinical Neuroscience	29	991-994	2011
橋詰良夫, 吉田眞理, 三室マヤ	脊髄外傷の病理(I)(図説)	脊椎脊髄ジャーナル	24	239-242	2011
橋詰良夫, 吉田眞理, 三室マヤ	脊髄外傷の病理(II)(図説)	脊椎脊髄ジャーナル	24	589-592	2011
吉田眞理, 三室マヤ, 桐原聡子, 大飼晃, 山田晋一郎, 長谷川康博	急性散在性脳脊髄炎の脊髄の病理(図説)	脊椎脊髄ジャーナル	24	167-171	2011
橋詰良夫, 吉田眞理, 三室マヤ	Guillain-Barre症候群における脊髄の病理(図説)	脊椎脊髄ジャーナル	24	7-10	2011
酒井素子, 亀山隆, 久留聡, 小長谷正明, 吉田眞理	遺伝性毒性対麻痺の病理	神経内科	74	152-161	2011
吉田眞理	ピック球 認知症学(上)-その解明と治療の最新知見-	日本臨牀	増刊号	171-175	2011
葛原茂樹	血管性パーキンソンニズム	日本臨牀(増刊号10 認知症学下)	69	335-338	2011
葛原茂樹	グアムと紀伊半島にみられるparkinsonism - ALS-dementia複合	日本臨牀(増刊号10 認知症学下)	69	455-460	2011
葛原茂樹	牟婁病-紀伊ALS・パーキンソン・認知症複合(特集:続・日本人の発見した神経疾患)	Brain Nerve.	63(2)	119-129	2011
清水俊夫	神経難病患者の栄養ケア	臨床栄養	119	251-255	2011
清水俊夫, 小森哲夫	筋萎縮性側索硬化症における栄養障害に対する調査研究	神経内科	75	254-258	2011
瀧山嘉久, 石浦浩之, 嶋崎晴雄, 辻省次, 西澤正豊	遺伝性毒性対麻痺の疫学 -JASPAC-	神経内科	74	141-145	2011
瀧山嘉久	皮質性小脳萎縮症	難病と在宅ケア	16	47-49	2011

Ⅱ. 総括研究報告と研究成果に関する一覧表

2. 平成 24 年度 (2012 年度)

総括研究報告

研究代表者 中野 今治
自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門
研究分担者：38 名 研究協力者：8 名

I. はじめに

「神経変性疾患に関する調査研究班」（変性班）は、難治性疾患克服研究事業（厚生労働省）において、運動ニューロン病 MND の 4 疾患（筋萎縮性側索硬化症 ALS、球脊髄性筋萎縮症 SBMA、脊髄性筋萎縮症 SMA、原発性側索硬化症 PLS）、Parkinson 病関連の 3 疾患（Parkinson 病 PD、進行性核上性麻痺 PSP、大脳皮質基底核変性症 CBD）、舞踏運動の 2 疾患（Huntington 病 HD、有棘赤血球舞踏病 ChA）および脊髄空洞症 SM の 10 疾患の調査・研究活動を行っている。このうち、ALS、SBMA、SMA、PD、PSP、CBD、HD の 7 疾患が特定疾患治療研究事業対象疾患（公費対象疾患）である。

2011 年度に続いて、「病態に名指した ALS の新規治療法開発」分科班（ALS 分化班：青木正志文化班代表者）と連携して研究を行った。

II. 研究目標

- 【1】治療法の開発：最大目標である神経変性疾患の根治療法の開発を目指す。原因遺伝子が見だされた疾患に於いてさえ、発病のメカニズムは未だ不明である。このような現況下、疾患を見据えた基礎研究を積み上げて行くのが、地道ではあるが正攻法と思われ、基礎的研究を続行した。その一方で、現に難病に侵された患者・家族に対しては、その苦痛を少しでも緩和できるような対症療法の改善・開発を目指した。PD では、数多くの有効薬物が開発され、外科治療も保険適応になっているものの進行自体は抑えることが出来ず、ついには臥床状態になる。一方、PSP と CBD に奏効する薬物は見出されておらず、このような患者・介護者には ADL/QOL の視点からの支援が必要である。HD では、当班班員による評価基準日本語版のバリデーションを基にテトラベナジンの治験が実施され、商品名コレアジンで承認された。Riluzole が唯一の承認薬である ALS に対しても治験が行われており、班員の多くが貢献している。
- 【2】調査研究：疫学調査から得られる種々のデータ（発症年齢、発症様式、進行状況、重症度、経過、予後規定因子）は、疾患の原因・病態の解明に貢献し、患者の実態把握に必須であり、疫学研究は当班の大きな柱である。この資料は医療施策に生かすことが可能で、ひいては患者の福祉向上へとつながる。当班班員を主要構成員とする Japanese Consortium of Amyotrophic Lateral Sclerosis (JaCALS)（事務局 名古屋大学医学部神経内科）により行われている ALS の前向き試料収集は世界にも類のない貴重なコホート研究である。JaCALS では経時的臨床情報収集と遺伝子試料を集積しており、その活用は全ての研究者に開かれている。さらに、鳥取大学神経内科を中心にして独立行政法人 医薬基盤研究所と連携して、パーキンソニズム（PSP と CBD が主目標）の生体試料収集を開始した。今年度は本件に関する追加交付金も付与され、2 月 24 日に更に推進するための会合を東京で開く予定である。また、ALS の臨床調査個人票を用いた疫学研究も実施した。
- 【3】診断・認定基準、機能評価方法の改善：実現性の高い治療法は病態抑止療法である。神経疾患は運動機能が損なわれる疾患であるので、治療効果判定には運動機能障害の進行を抑制することの証明が必要であり、正しい機能評価法の確立が求められる。日常生活での動作は欧米と日本人では大

きな違いがあることから、欧米の機能評価方法をそのまま日本人に適用することは出来ず、日本人の生活に適した評価法を作成する必要があり、Huntington 病評価法 (Unified Huntington Disease Rating Scale: UHDRS) 日本語版の validation を実施し、テトラベナジン治験につなげた。治験薬の効果を正しく見極めるには、均一な症例を選ぶ必要があり、特に進行の速い ALS では正確な早期診断法の開発が不可欠である。そのためには、客観的な判定に使えるサロゲートマーカーの発見が重要であり、この方面の研究にも力を入れた。

- 【4】疾患マニュアル、ガイドライン作成：PSP マニュアル第三版を発刊し、班員、患者会に配布した。Huntington 病マニュアルもほぼ完成し、近々出版予定である。また、変性班班員が数多く参加して、「ALS 診療ガイドライン」の作成に貢献した。この原稿はほぼ集まり、来年度中には発刊の予定である。

III. 今年度の研究成果

【I】 Parkinson 病 (PD) と関連疾患

1. 基礎

1) 遺伝子

- (1) *SNCA* 感受性遺伝子の発現解析：PD の感受性遺伝子である *SNCA* の重複回数が増えると PD 症状が重篤になることから、孤発性 PD でも *SNCA* の高発現が疾患感受性をもたらすと考えられる。PD 剖検脳と、*SNCA* 3' -flanking SNP rs356219 の protective allele の転写因子を強制発現させた培養細胞にて *SNCA* 発現を検索した。rs356219 の位置は antisense ncRNA の intron であることから、この ncRNA についても解析した。培養細胞では ncRNA 発現は著明に増強したものの *SNCA* 発現には影響しなかった。剖検脳では rs356219 の disease allele と ncRNA 発現とは関連しなかったが、*SNCA* と ncRNA 発現レベルは強い正の相関を示し、両者の関連が示唆された。
- (2) 日本人の *VPS35* 変異：常染色体性優性遺伝性 PD (ADPD) の新規原因遺伝子である *VPS35* を ADPD と孤発性 PD 多数例で検索した結果、p. D620N 変異が ADPD で 1.0 %、孤発性 PD で 0.23 % に認められた。その臨床像は振戦優位、L-DOPA 反応性の典型的なパーキンソニズムであり、特発性 PD の中に紛れている可能性が有る。

2) α -シヌクレイン (α -syn)

- (1) α -syn 凝集：SNARE 複合体は神経伝達物質の開口放出に必要な構造で、SNAP25、syntaxin-1、VAMP-2 などの蛋白質から成る。線条体での α -syn の蓄積に伴い SNARE 複合体の局在が変化し、ドパミン放出が低下することが報告されている。リン酸化されない *Snap25*^{S187A/S187A} 変異マウスの線条体で、SNARE 複合体の機能異常が α -syn の存在様式に及ぼす影響を検索した結果、老齢マウスでシナプスでの局在が変化しており、 α -syn が蓄積していた。 α -syn の蓄積には SNARE 複合体の機能異常など、シナプスでの変化が関与している可能性が示された。
- (2) autophagy による α -syn 封入体の処理：HEK293 細胞に線維化した α -syn を導入すると α -syn 封入体が形成される。この封入体は、p62 の介在のもと autophagy 処理される可能性が示され、autophagy の活性化は PD 治療のターゲットになると考えられた。

3) ミトコンドリア

- (1) 上の 1) - (2) の研究に於いて α -syn 封入体が存在しても、障害されたミトコンドリアの処理 (ミトファジー) は阻害されないことが分かった。
- (2) パーキンと ChPF ファミリー：ミトファジーはパーキンがミトコンドリアに移動することで促進され、Klokin 1 はパーキンをミトコンドリアに誘導する。一方、Klokin 1 は chondroitin polymerizing factor (ChPF) のスプライシング変異体であることから、パーキンと ChPF との機能連関を培養細胞を用いて検討した結果、Klokin 1/ChPF ファミリーはミトコンドリア内で抗アポトーシス作用を発

揮し、cell viability を高めることが示唆された。

4) Park 8

(1) drosophila モデル:LRRK2 は転写因子 Fox0 をリン酸化することでドパミン神経を変性させる。今回、Fox0 の非リン酸化変異体 Tg drosophila を用いて検索した結果、nitric oxide (NO) → cGMP-dependent kinase (cGK)系が、LRRK2 とは独立に Fox0 の同じアミノ酸をリン酸化することを見出し、この系も中枢ドパミン神経の生存に影響する可能性が示された。

(2) Park 8 患者脳脊髄液中 (CSF) のビオプテリン (BP) 量: Park 8 患者の CSF では、孤発性 PD と同じく BP 量が低下しており、相模原家系での結果をも勘案すると、CSF 中の BP 量はドパミンニューロン変性を示す良質のマーカーとなる可能性が考えられた。

5) バイオマーカー

(1) PD: PD の CSF の LC-MS/MS の結果、neuregulin-1 (NRG1) SMDF がバイオマーカー候補となる可能性が高いと考えられ、その血中の濃度を調べた。PD の重症度とは関連しなかったものの、PD では対照群、疾患コントロール群に比して有意に低値を示し、診断マーカーとして有用な可能性が示された。

(2) レビー小体型認知症 (DLB): SELDI-TOF-MS にて対照例と DLB 少数例の血液蛋白質の網羅的解析を行い、4つの候補蛋白を同定した。ついで対照 46 名、Alzheimer 病 52 名、PD 78 名、DLB 22 名の保存血清を ELISA kit にて測定した結果、thymosin β 4 と retinol binding protein 4 が DLB 診断バイオマーカーになる可能性が示された。

2. 臨床

1) 姿勢異常: PD 患者の首下がり、腰曲がりの定量的解析を行い、一般住民と比較した結果、首下がりと腰曲がりはいずれも PD 患者の方が有意に強いことが示された。

2) PSP と CBD の臨床像: 剖検された PSP14 例と CBD6 例の臨床像を後方視的に解析した結果、垂直性核上性注視麻痺、体軸性固縮、姿勢反射異常、前頭葉徴候、錐体路徴候、開口、まっすぐな姿勢が両者に共通して感度の高い所見であった。特異度の高いのは、PSP では振戦発症、小脳性運動失調、軟口蓋ミオクローヌス、顔に触る、嗄声であり、CBD では、性格変化・異常行動・運転障害での発症、異常言動、突進歩行であった。両者の鑑別に役立つ可能性が有る。通念と異なり、左右差は感度・特異度ともに高くなかった。

3) 自律神経障害

(1) 胃電図: 未治療 PD 患者 38 例と健常対照 7 例で胃電図を実施し、原波形、主要周波数 (DF)、主要周波数変動係数 (ICDF) を算出した。PD では発症早期から ICDF が有意に高値で、胃電図の感度は MIBG 心筋シンチと同等であった。MIBG 心筋シンチが正常でも胃電図の異常例が有り、両者の組み合わせで診断感度が上がるものと思われた。

(2) 皮膚交感神経活動: PD 患者 14 例で皮膚交感神経活動 (SSNA)、交感神経皮膚反応 (SSR)、皮膚血流現象反応 (SVR) を調べ、発汗異常との関連を見た。発汗異常群では SSNA、SSR、SVR および暗算負荷たいする SSNA と SSR が有意に低下しており、中枢性・末梢性両者の自律神経障害の関与が考えられた。

4) 治療、副作用

(1) STN-DBS の構音に対する副作用: DBS 後の PD 患者 72 例の発語状態を検索した結果、運動低下性群、失調群、生体・呼吸障害群、吃音・反復性発話異常群、痙性群の 5 群に分類可能で、頻度は順に 35%、26%、17%、14%、8%であった。各群の病態は異なっていることが考えられ、各々に応じた治療の重要性が示された。

(2) 遅延聴覚フィードバック (DAF) 法: 吃音治療に用いる DAF 法を、運動低下性構音障害群と失調性構音障害を呈する神経変性疾患患者に適用した結果、声量の増加、発話速度の緩徐化、発話明瞭度の

改善をもたらし、本法は構音障害の治療に有用であると考えられた。

- (3) 尿酸とドパミン神経保護：体内最大の抗酸化物質である尿酸の前駆体イノシンの神経保護作用をマウスで検討した。MPTP (15mg/ or 60mg/個体) 投与前にイノシンを投与すると、MPTP 低用量投与群の線条体において dopamine 含有量が保持されることが分かり、イノシンの適量投与はドパミン神経細胞を保護する可能性が示された。
 - (4) L-DOPA、アゴニストの血中動態：消化管運動を抑制する抗コリン薬服用の PD 患者では L-DOPA の動態が延長していた。また、ドパミンアゴニストでは 3 回/日投与で血中濃度はほぼ一定に保たれていた。L-DOPA、アゴニスト両者とも個体間差が大きく、PD 患者毎に投与量、投与法の調整が必要であることが示された。
 - (5) PD 遺伝子治療の長期経過：AADC 遺伝子搭載 AAV ベクターを両側線条体に投与された PD 6 例の長期予後と導入遺伝子の長期発現を調査し、3 年 5 ヶ月後に剖検となった 1 症例の脳も検索した。3～5 年後でも運動症状はほぼ全例で改善しており、2 例では 5 年後の FMT-PET で遺伝子発現が確認され、剖検例では被殻のベクター注入部に AADC 抗体陽性の細胞が多数認められ、本治療法の有用性が示唆された。
- 5) 予後:Lewy 小体病 (PD 115 例、PDD 109 例、DLB 35 例) の機能予後と生命予後を検討した。Lewy 小体病全体の 50% 生存期間は 20.5 年で女性の方が有意に長かった。また、病型別では DLB の 50% 生存期間は 8.5 年で、他の 2 型より有意に短かった。男性、高齢発症、認知症有りが生命予後と機能予後との悪化因子であった。
- 6) 神経病理
- (1) 外科材料での Lewy 小体病 (LBD) 診断:臨床的 LBD で過去に消化器系外科手術を受けた 8 例の切除消化管パラフィン包埋切片を各種抗体で免疫染色したところ、75% で α -シヌクレイン抗体陽性所見が観察され、本手法は LBD 臨床診断の補助となり得ると考えられた。
 - (2) PSP-PNLA (pallido-nigral-luysian atrophy) : PSP の稀な一型と考えられている PSP-PNLA の 3 剖検例の脳病理、生化学的検索を行った結果、前頭葉、脳幹被蓋および淡蒼球の高度萎縮と黒質の高度脱色素、黒質・淡蒼球・視床下核の高度の細胞脱落、変性部位への τ 陽性 NFT と coiled body 出現が共通に認められた。Western blotting では PSP のバンドパターンが観察されたが、tuft-shaped astrocyte は非典型的であり、独自の 4-repeat tauopathy である可能性が有る。
 - (3) CBD の側頭葉病変 : CBD 35 剖検例で側頭葉病変を検索したところ、嗜銀性顆粒が全例で認められ、その分布は嗜銀性顆粒病よりも広範であった。CBD では海馬歯状回にも嗜銀性顆粒が認められ、嗜銀性顆粒病との鑑別に役立つと考えられた。

【II】運動ニューロン疾患

今年度は、全く異なる考え方と手法による 2 つの ALS 治療研究が注目される。一つは、変異 *SOD1* を発現する培養系を確立し、その転写を抑制する低分子化合物・既存薬を探る研究である。9,600 種類の低分子化合物の中からヒット化合物を見出し、その一つと類似構造を有する既存薬を変異 *SOD1* Tg マウスに投与したところ、脊髄内 *SOD1* 量が低下し、生存期間が有意に延長したとの研究である。この方法の応用範囲は広いと思われる。もう一つは、詳細な臨床観察と電気生理学的解析から、持続性 Na 電流の増加に伴う運動ニューロンの軸索興奮性の増大が運動ニューロン変性をもたらすとの知見を得、それに基づいて企画されて現在進行中の塩酸メキシレチン (持続性 Na チャネルを抑制) を用いての医師主導治験である。地道な臨床観察が治験に結びつく好例であると思われる。

1. 基礎

- 1) ALS における U small nuclear RNAs (U snRNAs) : mRNA の splicing に重要な RNA の一群である U snRNAs は、TDP-43 発現低下培養細胞及び ALS 神経組織に於いて減少していることが見出された。U snRNAs

の成熟には SMN とそれを含む GEM 小体が必要である。TDP-43 発現低下培養細胞及び ALS 神経組織では、GEM 小体数の減少が見出された。これは U snRNAs が減少して splicing 異常が生じる可能性を示している。

- 2) ALS 脳脊髄液 miRNA プロファイリング: miRNA は遺伝子発現に重要な役割を果たしており、種々の疾患で発現パターンが変化する。ALS 脳脊髄液で miRNA array 解析を行った結果、ALS の診断に有望な miRNA が同定された。
- 3) HMSN-P 遺伝子 *TFG* の機能: hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) の原因遺伝子 *TFG* の変異 p. P285L を培養細胞で発現させたところ、細胞質内に TDP-43 の凝集体が出現し、ALS と共通する代謝異常が存在する可能性が考えられた。
- 4) VEGF の転写因子 hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) の核細胞間輸送: HIF-1 α と、神経保護作用を有する VEGF との発現変化を ALS および SOD1^{G93A} マウスで免疫組織学的に検索し、HIF-1 α の核細胞間輸送担体 karyopherin β 、核膜孔構成タンパク Nup62 の発現変化も調べた。ALS 前角細胞では HIF-1 α が細胞質内で発現亢進、VEGF が核内で発現低下しており、マウスでは発症前から同じ変化が見られた。マウスでは HIF-1 α と karyopherin β 、Nup62 とは共局在し、Nup62 の不連続性が見られた。ALS 運動ニューロンでは HIF-1 α の核細胞間輸送障害が核内 VEGF 産生を抑制し、細胞死を惹起することが示唆された。
- 5) ALS-FUS モデル drosophila の解析: ヒト *FUS* のホモログである *Cabeza* をノックダウン (*Cabeza*-KD) した drosophila において、複眼原基特異的に *Cabeza* を KD したところ、rough eye 表現形が得られた。第 3 染色体のゲノム中で、欠失によりこの表現形が増強する領域と抑制される領域を各々複数見だしたので、今後運動症状などとの関連解析を進める。

6) 治療研究

- (1) 転写を標的とした家族性 ALS の新規治療法開発: 変異 *SOD1* を発現する培養系に於いて、その転写を抑制する低分子化合物・既存薬を探索した。9,600 種類の低分子化合物を試み、ヒット化合物と類似構造を有する既存薬を見出した。後者を変異 *SOD1* Tg マウスに投与したところ、脊髄内 *SOD1* 量が低下し、生存期間が有意に延長した。
- (2) 骨髄間葉系幹細胞と人工染色体による栄養因子デリバリー: 人工染色体 (HAC) 技術を用いて、GDNF、IGF-1、HGF を同時発現する骨髄間葉系神経細胞を樹立し、移植治療に最適と考えられるクローン hiMSC(4PACG)3-31 を得た。

2. 臨床

1) 遺伝子

- (1) Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) の原因遺伝子 *TFG* の同定: 本症の 4 家系に於いて、DNA microarray などを用いて解析した結果、TRK-fused gene (*TFG*) の p. P285L 変異を同定した。この変異は発症者全員で見出され、日本人対照者には存在しないこと、ハプロタイプ解析から独立した創始者 2 人が想定されたことから、*TFG* が HMSN-P の原因遺伝子と考えられた。
 - (2) 家族性 ALS 遺伝子解析: 家族性 ALS 104 家系の遺伝子解析の結果、*SOD1* 変異が 26 家系、*FUS/ALS* 変異が 10 家系で認められた。一方、*TDP43* 変異、*VCP* 変異、*C9orf72* 変異、*PFN1* 変異は見出されず、日本人では希と考えられた。
 - (3) 成人発症 MSA (MSA IV 型) の *SMN* コピー数解析: SMA IV 型と *SMN* との関連には議論の有るところである。SMA IV 型患者で *SMN* コピー数を解析したところ、一部の症例で *SMN1* のコピー数の増加が観察されたが、対照に比して有意差は見られなかった。今後、症例と対照を増やして検索を進める。
- 2) 疫学: 直近 5 年間の ALS の臨床調査個人票 (個票) のうち、最も回収率が高かった (92.1%) 2009 年のデータを用いて、有病率、栄養・呼吸管理の実態調査を行った結果、個票のデータが得られた患者

は7,461人であり、経鼻胃管、胃ろう・腸瘻、経静脈栄養、NIPPV、TPPV使用の割合(%)は順に5.2、33.1、3.1、10.3、27.8であった。個票の回収率が完全ではないこと、未登録の症例もあることから、全体の患者数はもっと多いものと考えられる。

3) 臨床像

- (1) SCA36(Asidan)の嚥下評価:SCA36では小脳変性に加えて舌萎縮を含めて運動ニューロン障害が出現する。SCA36の嚥下機能評価を行ったところ、舌圧は保たれ、嚥下造影でも障害頻度は1/3と低く、嚥下機能は客観的評価でも保たれる傾向が示された。
- (2) 進行期ALSに於ける意思伝達障害予測因子:侵襲的人工呼吸器下にあるALS症例を後方視的に調査し、意思伝達障害を予測させる因子を探った。呼吸器装着、経管栄養、眼球運動障害出現、四肢完全麻痺にいたる期間が短いほど、意思伝達障害が強く認められた。

4) 電気生理

- (1) 小指球 motor unit number estimation (MUNE)への遠隔電場混入:MUNEは運動単位数を定量的に評価できる手法であるが、表面筋電図を用いた定量評価法より感度が低かった。球脊髄性筋萎縮症症例に於いて、遠隔電位電と近接電場電位を分離記録して解析した結果、小指球MUNEには小指外転筋以外の筋に由来する表面運動単位電位が健常者よりも多く混入するためと判明した。
- (2) 小指球MUNEの surface motor unit potential (SMUP)の起源:運動単位数を定量的に計測するために汎用されているMUNEでの多点刺激法に於いて記録されるSMUPの起源の同定を試みた。その過半数は非小指外転筋であり、通常の誘導では小指外転筋由来のものとの区別は困難であることが判明した。
- (3) ALSに於ける fasciculation potential (FP):ALSの電気診断に重要なFPの本症に於ける出現頻度、分布、形態を調べ、進行速度と生命予後との関連を検討した結果、上肢筋で出現しやすく、筋力低下の程度とは無関係に高頻度で出現した。5相以上の複雑型FPの数が多いほど生命予後が不良であった。
- (4) ALSの軸索イオンチャネル機能:ALSを特徴付ける所見である fasciculation (FP)は軸索興奮性の高まりに由来し、その背景にはイオンチャネルの異常が存在すると考えられている。ALSでは、①持続性Na電流増大とK電流低下、②持続性Na電流が生理的に大きい運動ニューロンが有意に障害(split hand)、③持続性Na電流の大きさは生存期間と逆相関、が見出され、Na電流を抑制する塩酸メキシレチンによる医師主導治験を開始した。

5) 病理

- (1) ALSと前頭側頭葉変性症(FTLD)に於ける脊髄病変の連続性:TDP-43病理の確認されたFTLD多数例の脊髄を検索した結果、運動ニューロン症候を欠く症例でもpTDP-43陽性封入体が認められ、Bunina小体やマクロファージも高頻度に観察されて、FTLDとALS病理との連続性が示された。
- (2) ALS-FUS症例脊髄の免疫染色:FUS, TDP-43, ADAR2各々に対する抗体で、FUS/TLSのp.P525L変異剖検例脊髄の免疫染色を行った。ADAR2陽性運動ニューロンと陰性運動ニューロンとが認められたが、その陰陽は好塩基性封入体の有無とは無関係であった。ALS-FUS前角細胞は編集型GluA2のみの細胞と未編集型GluA2を発現する細胞があり、ALS-FUSの運動ニューロン死は好塩基性封入体とは関連がない可能性が示された。
- (3) 原発性側索硬化症PLS:臨床病理学的にPLSの特徴を備えた2剖検例でpTDP-43病理を調べたところ、中心前回以外にも前頭側頭葉皮質、扁桃核、線条体にpTDP-43陽性封入体が観察された。両例とも大脳皮質のpTDP-43免疫プロットパターンはALSとは異なっており、PLSはFTLD-TDPの1型である可能性が示された。
- (4) ALSに於けるBTBD10蛋白発現:細胞の生存に必要なシグナルを伝達する役を担うBTBD10に対する抗体でALSと対照例の脊髄を免疫染色したところ、BTBD10はALS症例で有意に減少しており、現

象細胞の多くは Golgi 装置の微細化や pTDP-43 異常凝集を呈していたことから、BTBD10 発現低下は神経変性に関連していると推測された。

【III】 舞踏運動

1. Huntington 病の自然歴:19 家系 23 例の経過を追った結果、発症年齢は 32 歳から 57 歳、罹病期間は最長で 25 年であった。自殺企図も高率に認められた。巧緻運動障害と不随意運動とは解雇の原因となった。最も問題となる精神症状は暴力行為、暴言である。生命予後には嚥下障害が関連した。
2. 有棘赤血球舞踏病 (ChAc) の神経変性機構:本症の病因は *VPS13A* 変異であり、遺伝子産物 chorein の欠損で発症するが、その機能は不明である。Chorein を強制発現させた培養細胞での研究から、chorein は飢餓で誘発される autophagy 誘導性細胞死の抑制に関わっていることが示唆された。

【IV】 ALS 分科班:独自に班会議とワークショップを開催して活発に活動していることが示された。詳細は分科班の実績報告書を参照されたい。