

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
長谷川一子編著	ジストニア2012			中外医学社	東京	2012	
長谷川一子, 金澤一郎	ジストニアの歴史—Oppenheim以前—	ジストニア2012	長谷川一子	中外医学社	東京	2012	4～6
長谷川一子	現在のジストニアの定義と分類	ジストニア2012	長谷川一子	中外医学社	東京	2012	11～15
長谷川一子	まれなドパ反応性ジストニア	ジストニア2012	長谷川一子	中外医学社	東京	2012	122—125
長谷川一子	Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)	ジストニア2012	長谷川一子	中外医学社	東京	2012	136—149
長谷川一子	ジストニアの疫学—神経内科専門医を対象とした全国調査	ジストニア2012	長谷川一子	中外医学社	東京	2012	152—157
川嶋乃里子, 長谷川一子	一次性局所性ジストニアのSPECT	ジストニア2012	長谷川一子	中外医学社	東京	2012	234—243
目崎高広, 林明人, 中瀬浩史, 後藤準, 梶龍兒, 長谷川一子	ボツリヌス毒素療法の手引き	ジストニア2012	長谷川一子	中外医学社	東京	2012	278—294
長谷川一子	ドパミンアゴニスト	GP/レジデントのためのパーキンソン病テキストブック	山本光利	アルタ出版社	東京	2012	121—128
長谷川一子	パーキンソン病の間診と診断	GP/レジデントのためのパーキンソン病テキストブック	山本光利	アルタ出版社	東京	2012	94—100
田代裕一, 岡本幸市	前頭葉側頭葉性症の分類を教えてください	認知症診療Q&A92	中島健二, 和田健二	中外医学社	東京	2012	86-88
田代裕一, 岡本幸市	認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D)の臨床的特徴は?	認知症診療Q&A92	中島健二, 和田健二	中外医学社	東京	2012	89-90
日出山拓人, 郭 伸	筋萎縮性側索硬化症(ALS)、運動ニューロン疾患	神経疾患最新の治療(2012-2014)	小林祥泰 水澤英洋	南江堂	東京	2012	243-246
日出山拓人, 郭 伸	髄液(CSF) — 外観・圧 —	ナースのための検査値ガイド すぐにわかる! 検査とケアのポイント	中原一彦	総合医学社	東京	2012	268
日出山拓人, 郭 伸	髄液(CSF) — 細胞数 —	ナースのための検査値ガイド すぐにわかる! 検査とケアのポイント	中原一彦	総合医学社	東京	2012	269
日出山拓人, 郭 伸	髄液(CSF) — 糖 —	ナースのための検査値ガイド すぐにわかる! 検査とケアのポイント	中原一彦	総合医学社	東京	2012	270
日出山拓人, 郭 伸	髄液(CSF) — 蛋白 —	ナースのための検査値ガイド すぐにわかる! 検査とケアのポイント	中原一彦	総合医学社	東京	2012	271
吉良潤一	脊髄小脳変性症	神中整形外科	岩本幸英	南山堂	東京	印刷中	印刷中
吉良潤一	運動ニューロン病	神中整形外科	岩本幸英	南山堂	東京	印刷中	印刷中
桑原 聡	Ⅲ疾患別各論 〈脊椎・脊髄疾患〉 4. 若年性一側上肢筋萎縮症(平山病)	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	2012	247-249
桑原 聡	第3章神経内科学で必要な検査・評価 2. 電気生理学的検査	メディカルスタッフのための神経内科学	(河村 満)	医歯薬出版株式会社	東京	2012	107-109
斎藤加代子 他		脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	編集責任者/斎藤加代子	株式会社金芳堂	京都	2012	

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
斎藤加代子	1章 脊髄性筋萎縮症 (SMA) とは	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	SMA診療マニュアル編集委員会	株式会社金芳堂	京都	2012	1-5
斎藤加代子、相楽有規子	5-3 遺伝子検査はどのようなことをするのですか	脊髄性筋萎縮症診療マニュアル	SMA診療マニュアル編集委員会	株式会社金芳堂	京都	2012	38-40
斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症	小児科診断・治療指針		株式会社中山書店	東京	2012	764-766
下畑享良, 金澤雅人, 高橋均, 西澤正豊	進行性核上性麻痺における小脳症状と病理.	Annual Review 神経	鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆	中外医学社	東京	2012	17-26
徳田隆彦, 中川正法	II. 専門医の管理・治療が必要な疾患のガイドライン. 神経疾患 21. パーキンソン病.	ガイドライン外来診療 2012	泉孝英	日経メディカル開発社	東京	2012	486-488
野元正弘	内科で用いる主な神経疾患治療薬	カラー版 内科学	門脇孝/永井良三	西村書店	東京	2012	252-256
永井将弘	自律神経作用薬	カラー版 内科学	門脇孝/永井良三	西村書店	東京	2012	256-260
辻井智明, 野元正弘	各論 第9章中枢神経系疾患 2. パーキンソン病	疾患からみた臨床薬理学 第3版	大橋京一/藤村昭夫/渡邊裕司	じほう	東京	2012	516-525
野元正弘	第II編 局所解剖と関連する臨床的症候群/10. 視床下部	イラストでわかる神経症候-機能・解剖学から診断へのアプローチ	監訳者: 近藤智善/野元正弘	丸善出版	東京	2012	318-325
服部信孝	パーキンソン病の遺伝学と遺伝子診断の手順	GPレジデントのためのパーキンソン病テキストブック	山本光利	アルタ出版	東京	2012	74-84
服部信孝(著者・編集者)	プラセボ効果について(大山彦光と共著)	ここを押さえる!パーキンソン病診療、34の疑問に答える、jmed mook 23	服部信孝	日本医事新報社	東京	2012	98
今居 譲, 服部 信孝	第1章 microRNA診断 神経変性疾患に關与するmiRNAとその臨床応用への可能性	臨床・創薬利用が見えてきたmicroRNA, 遺伝子医学MOOK(1349-2527)23号	尾崎 充彦, 黒田雅彦, 落谷 孝広	メディカルドゥ	東京	2012	44-47
藤本健一	レム睡眠行動異常症と夜間幻覚の鑑別点	認知症診療Q&A 92	中島健二, 和田健二	中外医学社	東京	2012	76-77
藤本健一	Lewy小体型認知症のパーキンソニズム, 起立性低血圧, 便秘などの認知機能低下以外の症状に対する治療法	認知症診療Q&A 92	中島健二, 和田健二	中外医学社	東京	2012	213-215
村田美徳	パーキンソン病の診断と治療 パーキンソン病治療薬:L-dopaと関連薬剤	GP・レジデントのためのパーキンソン病テキストブック	山本光利	アルタ出版	東京	2012	111-119
村田美徳		やさしいパーキンソン病の自己管理 改訂版	村田美徳著	医薬ジャーナル社	大阪	2012	
村田美穂	ハンチントン病	今日の精神疾患治療指針	樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝日 隆, 中込和幸編	医学書院	東京	2012	404-407
岡本智子, 村田美穂	パーキンソン病	今日の精神疾患治療指針	樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝日 隆, 中込和幸編	医学書院	東京	2012	400-404
葛原茂樹	中毒性神経疾患	カラー版 内科学	門脇 孝、永井良三 総編集	西村書店	東京	2012	1713-1716
村松慎一	神経難病の治療のトピックス 遺伝子治療・細胞治療	神経難病のリハビリテーション-症例を通して学ぶ	江藤文夫, 中馬孝容, 葛原茂樹 監修	医歯薬出版株式会社	東京	2012	15-20
村松慎一	パーキンソン病のAADC遺伝子治療	Parkinson's Disease 2012	山本光利 編	アルタ出版	東京	2012	115-120

## 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
田中健一郎, 和田健二, 矢野英隆, 渡辺保裕, 中島健二	長期間のせん望状態により多様な精神症状を呈したと考えられた若年発症 Parkinson病の1例	神経治療学	29	441-444	2012	有
長谷川一子, 久野貞子, 服部信孝, 山本光利, 古和久幸, 鍵村達夫, 吉富幹雄, 水野美邦, 日本ブラミベキソール研究会	パーキンソン病の振戦と抑うつ症状に対するブラミベキソールの効果—徐放剤と速放剤の第III相試験のサブ解析—	THERAPEUTIC RESEARCH	33	917-927	2012	無
青木 正志, 割田 仁, 鈴木 直輝, 加藤 昌昭	ALSの遺伝学 Update	臨床神経学	52	844-847	2012	無
大谷忠広, 牛久保美津子, 猪熊綾子, 富田千恵子, 池田将樹, 岡本幸直	病院と地域支援者間で実施した筋萎縮性側索硬化症のデスクンファレンス	日本プライマリ・ケア連合学会誌	35	216-221	2012	有
田中弘二, 立石貴久, 河村信利, 大八木保政, 浦田美秩代, 吉良潤二	ミトコンドリアDNAに多重欠失を認めた Sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesisの1例.	臨床神経	印刷中	印刷中	2012	無
来川智, 土井光, 立石貴久, 田中弘二, 井浦とも, 大八木保政, 吉良潤二	前兆のある片頭痛・反復性めまい発作を合併した遺伝性出血性毛細血管拡張症の1例.	臨床神経	52	499-502	2012	無
小久保康昌	The 22nd International Symposium on ALS/MND報告	神経治療学	29	174	2012	無
岡本健太郎, 斎藤加代子, 佐藤孝俊, 石垣景子, 舟塚真, 大澤真木子	脊髄性筋萎縮症0型の1例	脳と発達	44(5)	31-34	2012	無
園生雅弘, 安藤哲朗, 内堀歩, 他	True neurogenic thoracic outlet syndrome (TOS) の臨床的・電気生理学的特徴	臨床神経生理学	40	131-9	2012	有
岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 西宮達也, 野元正弘	当科外来患者におけるパーキンソン病 オッズと血清尿酸値の相関	愛媛医学	31(3)	134-136	2012	無
白井慎一, 高橋育子, 加納崇裕, 佐藤和則, 久保田佳奈子, 矢部一郎, 村山繁雄, 佐々木秀直	長大な脊髄病変を伴い multiple biopsiesにて組織診断された血管内リンパ腫の1例	臨床神経	52(5)	336-343	2012	有

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
佐竹渉, 戸田達史	【神経変性疾患のゲノム・遺伝学研究】 孤発性パーキンソン病のリスク遺伝子(解説/特集)	Dementia Japan	26巻2号	155-162	2012
野村哲志, 中島健二	Restless legs syndromeの疫学	神経内科	76	13-18	2012
野村哲志, 中島健二	Restless legs syndromeの病態	神経内科	76	19-23	2012
野村哲志, 中島健二	Restless legs症候群の疫学	神経治療	29	81-84	2012
中島健二	歩行失行とすくみ足歩行	Clinical Neuroscience	30	544-548	2012
古和久典, 中島健二	パーキンソン病における認知症の治療とケア	G P・レジデントのためのパーキンソン病テキストブック			2012
古和久典, 山脇美香, 中島健二	パーキンソン病の疫学と一生	Progress in Medicine	32	1154-1160	2012
中島健二	多彩な症状を示すパーキンソン病	Medical Practice	29	2160	2012
和田健二, 中島健二	パーキンソン病における軽度認知障害	BRAIN and NERVE	64	1365-1375	2012
渡辺保裕, 河瀬真也, 中島健二	ALS1 (SOD1)	神経内科	76	467-471	2012
長谷川一子, 堀内恵美子, 横山照夫, 釣木澤尚実, 松井利浩	二次性(免疫・アレルギー疾患) restless legs syndrome	神経内科	76	43-48	2012
長谷川一子	非運動症状早期発見は早期治療につながるか?	Brain and Nerve	64	455-461	2012
長谷川一子	Restless legs syndromeとAkathisia	clinical Neuroscience	30	546-548	2012
長谷川一子	パーキンソン病治療ガイドライン2011	調剤と情報	18	57-64	2012
長谷川一子	パーキンソン病治療の開始方法	Progress in Medicine 特集パーキンソン病医学・医療の最前線	32	73-77	2012
長谷川一子	パーキンソン病内科治療の最近の動向	脳神経外科ジャーナル	21	758-7764	2012
長谷川一子	中枢弛緩薬	Medicina	46	250-253	2012
坪井義夫, 長谷川一子, 齋木英資, Jose A Obeso	パーキンソン病治療における新たな治療戦略: CDSの可能性	Pharma Medica	30	146-151	2012
長谷川一子	実地医科の薬物療法の基本-薬の選択と使用の指針-	Medical Practice	30	16-27	2012
長谷川一子	神経疾患治療ノート ハンチントン病・chorea-acanthocytosis・発作性舞蹈病	clinical Neuroscience	30	349-351	2012
関口輝彦, 横田隆徳, 水澤英洋.	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における臨床症状の初発部位から全身への進展形式.	難病と在宅ケア	18	412-457	2012
岩澤絵梨, 水澤英洋.	筋萎縮性側索硬化症 (ALS)	検査と技術	40	1408-1414	2012
饗場郁子	Corticobasal syndrome-最近の進歩と今後の課題	Brain Nerve	64	462-473	2012
饗場郁子	Corticobasal syndrome-序	Brain Nerve	65	5-8	2013
藤田行雄, 岡本幸市	ALSにおけるゴルジ装置の断片化とTDP-43	生命の科学	63	416-417	2012
岡本幸市	認知症を伴う運動ニューロン疾患	老年期認知症研究会誌	19	29-32	2012
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	64	549-556	2012
日出山拓人, 郭 伸	ADAR2発現低下と孤発性ALS	脳21	15	34-40	2012
立石貴久, 吉良潤二	ALSのバイオマーカー	アクチュアル脳・神経疾患の臨床	印刷中	印刷中	2012
雑賀徹, 吉良潤二	ALS4 (Senataxin遺伝子変異によるALS)	アクチュアル脳・神経疾患の臨床	印刷中	印刷中	2012

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
桑原 聡	特集2 筋萎縮性側索硬化症の診断と治療 ALS臨床診断のトピックス: Split hand	脳21	15	47-50	2012
桑原 聡	千葉県におけるパーキンソン病治療の現状と今後の展望	Pharma Medica	30	173-182	2012
桑原 聡	脊椎・脊髄の症候と診断 筋萎縮性側索硬化症におけるsplit hand徴候	Clinical Neuroscience	30	1115-1117	2012
山本達也、平野成樹、朝比奈正人、桑原 聡	パーキンソン病のVisual View パーキンソン病のジスキネジア発症のメカニズム	Frontiers in Parkinson Disease	5	150-156	2012
山本達也 朝比奈正人 桑原 聡	MSAの臨床検査 4排尿障害検査	Clinical Neuroscience	in press	in press	2012
荒川玲子、松尾真理、斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症の診断とケア	難病と在宅ケア	18(9)	40-43	2012
今野卓也、志賀 篤、西澤正豊、高橋 均、小野寺 理	C9orf72 遺伝子の非翻訳領域におけるGGGGCCリピート異常伸長を伴うFTD/ALS.	Demen Jpn	26	206-215	2012
徳田隆彦	「Cutting Edge」: ヒト体液中の $\alpha$ -synucleinおよびそのオリゴマーの定量と臨床への応用	Medical Science Digest	38	2-3	2012
徳田隆彦	特集「神経疾患のバイオマーカー」: 筋萎縮性側索硬化症のバイオマーカー	BRAIN and NERVE	64	515-523	2012
笠井高士、徳田隆彦	医学と医療の最前線: 神経変性疾患の診断バイオマーカーの進歩	日本内科学会雑誌	101	3247-3255	2012
野元正弘	神経疾患の治療に役立つ薬物動態	神経治療学	29(2)	143-149	2012
野元正弘	第3次坂の上の雲	愛媛医学	31(2)	50-52	2012
野元正弘	日常診療に役立つParkinson病の診断とこれからの治療	日本内科学会雑誌	101(7)	2065-2071	2012
野元正弘	瀬戸内国際臨床試験カンファレンス/グローバル臨床試験の実施と課題: 中枢神経疾患について	臨床評価	40(1)	150-155	2012
服部信孝	新しいParkinson病治療薬アポカイン 新たな薬物療法 Parkinson病におけるレスキュー療法	神経内科	76	506-511	2012
富施 敦仁、深江 治郎、服部 信孝	遺伝子工学からの恩恵 iPS細胞の誕生と再生医療への応用	BIO Clinica	27	705-709	2012
船山 学、服部 信孝	遺伝子工学からの恩恵、連鎖解析、疾患遺伝子の探索 パーキンソン病発見の経緯	BIO Clinica	27	294-297	2012
佐藤 栄人、服部 信孝	【ミトコンドリア病-up to date】 神経疾患、老化とミトコンドリア異常 パーキンソン病	Clinical Neuroscience	30	1047-1050	2012
西岡 健弥、服部 信孝	【神経科学新章! 脳疾患のバイオマーカーとオプトジェネティクス】 (第1部) Biomarker $\alpha$ -シヌクレインを中心としたパーキンソン病研究の現状と課題	実験医学	30	2563-2567	2012
船山 学、服部 信孝	【パーキンソン病医学・医療の最前線】 (第1部) 基礎編 遺伝子研究からわかったこと	Progress in Medicine	32	1167-1172	2012
藤本健一	脳深部刺激療法の適応と限界	Medical Practice	30	134-138	2013
藤本健一	パーキンソン病講座; 運動症状の日内変動にどう対応するか; ドパミンアゴニストとCOMT阻害薬の使い分け	難病と在宅ケア	18	43-46	2013
藤本健一	パーキンソン病治療に伴う脱抑制性の行動異常	Brain and Nerve	64	373-383	2012
藤本健一	全身性疾患としてのパーキンソン病	CNS today	2	3-9	2012
井澤 (大川) 真佐江、三輪英人	パーキンソン病と中脳エコーの変化. 特集: パーキンソン病の新しい側面	脳と神経	65	413-422	2012

## 邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
梶本賀義、三輪英人	ドパミン受容体アゴニスト。特集：いま、内科薬はこう使う。	Medicina	49	234-239	2012
古澤嘉彦, 村田美穂	パーキンソン病と姿勢異常	Medical Practice	30	109-111	2013
村田美穂, 北浦円	パーキンソン病 高まるリードバ再評価の機運	クレデンシャル	49	14-20	2012
村田美穂	高齢者パーキンソン病に対する治療の考え方	日本医事新報	7	78-72	2012
村山繁雄, Seung-Jae Lee, 武田篤, 鈴木則宏	パーキンソン病はプリオン病か?—シヌクレイノパチーの細胞間移行— (座談会)	Frontiers in Parkinson Disease.	5(1)	5-13	2012
村山繁雄, 齊藤祐子	【アルツハイマー病-先制医療に向けての展開】 アルツハイマー病と脳老化の病理学	カレントセラピー	30(4)	320-325	2012
村山繁雄, 齊藤祐子	アルツハイマー病と脳老化の病理学—特集今, 認知症にどう向き合うか	内科	109(5)	840-845	2012
村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 齋藤祐子	6.ブレインバンク 第1部 病理解剖の進め方、切り出し方法など c. 特殊な部位、手技、検体保存	病理と臨床【臨時増刊号】	30	103-109	2012
村山繁雄, 齊藤祐子	第1部: 基礎編 パーキンソン病の神経病理up to date	Progress in Medicine	32(6)	1161-1165	2012
村山繁雄, 齊藤祐子	タウ蛋白と免疫染色	検査と技術	40(8)	749-751	2012
村山繁雄, 齊藤祐子, 丹羽真一	第II部4章新しい臨床研究の技術とプロジェクト展開 2. 精神・神経疾患研究のためのブレインバンク	実験医学	30(13)	146-155	2012
高尾昌樹, 村山繁雄, 美原盤, 吉田洋二	バイオバンク構築における病理の役割【共同研究の機転として機能する我が国のバイオバンクの実例】ブレインバンクの現状, 高齢者ブレインバンク, 美原記念病院ブレインバンクの経験から	病理と臨床	30(6)	635-645	2012
高橋英気, 望月英明, 井藤英喜, 筑井恵美子, 加藤貴行, 鄭仁熙, 徳丸阿耶, 山川通隆, 安藝良一, 沢辺元司, 高尾昌樹, 新井富生, 村山繁雄	膿瘍との鑑別が困難であった肺膿瘍・転移性脳膿瘍の1例	内科	110(3)	469-480	2012
沢辺元司, 新井富生, 村山繁雄, 清水孝彦, 戸田行総, 古田耕, 増井徹	バイオバンク構築における病理の役割【共同研究の起点として機能する我が国のバイオバンク】東京都健康長寿医療センターの病理由来組織バンクおよび日本における組織バンクの課題	病理と臨床	30(6)	624-628	2012
砂川昌子, 増田義重, 沢辺元司, 足立正, 徳丸阿耶, 井藤英喜, 川田真幹, 稲松孝思, 村山繁雄, 初田裕幸	—CPC—4年間, 経管栄養をした高度認知症の1例	Geriatric Medicine	50(5)	653-662	2012
神谷久雄, 村山繁雄, 舟邊さやか, 齊藤祐子, 福田隆浩	薬剤性パーキンソン症状との鑑別が問題となった軽度認知障害の87歳男性	BRAIN and NERVE	64(12)	1435-1442	2012
古澤嘉彦, 村田美穂	パーキンソン病と姿勢異常	Medical Practice	30	109-111	2013
村田美穂, 北浦円	パーキンソン病 高まるリードバ再評価の機運	クレデンシャル	49	14-20	2012
村田美穂	高齢者パーキンソン病に対する治療の考え方	日本医事新報	7	78-72	2012
葛原茂樹	Karl-Axel Ekblomとrestless legs syndrome	神経内科	76	6-12	2012
清水俊夫	ALS患者への胃瘻造設と経管栄養—医療の実際—	臨床看護	38	524-525	2012
清水俊夫	筋萎縮性側索硬化症における経皮内視鏡的胃瘻造設術—呼吸機能と予後との関係—	難病と在宅ケア	18	19-21	2012
清水俊夫	各疾患におけるPEGの適応・管理の実際。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者	消化器の臨床	15	400-405	2012
清水俊夫	ALSにおけるPEG造設と延命治療と緩和ケア	難病と在宅ケア	18	23-26	2012

## Ⅱ. 総括研究報告と研究成果に関する一覧表

### 3. 平成 25 年度 (2013 年度)

## 総括研究報告書

研究代表者 中野 今治  
東京都立神経病院 院長  
研究分担者：39 名 研究協力者：7 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 疾患の病態解明、治療法の開発および実態把握を目指した調査・研究を行っている。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、2012 年度に続き、今年度も「病態に根ざした ALS の新規治療法開発」分科班（青木正志分科班研究代表者）と連携して研究を実施した。

### II. 研究目標

【1】治療法の開発：本研究班の最終目標は当班対象疾患の治療法の開発である。しかしながら、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明らかにされておらず、根治療法は未開発である。例えば、PD では、病態がかなりの点まで分かっており、多種類の有効薬物が開発されて、深部脳刺激に代表される外科治療も保健適応になっているが、それにおいてさえ病勢の進行は阻止できず、患者は最終的には寝たきり状態となる。PD と同じくパーキンソニズムを呈する PSP と CBD においては臨床診断法も確立しておらず有効な治療薬は皆無である。ALS に於いては、riluzole が唯一の承認薬であるが、その効果は限られており、より有効な治療薬の開発が強く望まれている。このような現状を踏まえると、迂遠のように見えても各疾患の病態を着実に解き明かし、それに基づいて治療法を探っていくのが結局は近道と考えられる。このような考えに立って、本研究班では治療法開発を常に視野に入れながら基礎的研究を続行する。疾患特異的 iPS 細胞はその有力な武器になると考えられ、患者の iPS 細胞から分化樹立した神経細胞を用いて病態を解き明かし、その知見を活用した創薬研究にも力を入れる。一方、現在難病を病む患者とその家族に対しては、その痛苦を多少なりとも緩和できるような対症療法の改善・開発を目指す。

【2】調査研究：疫学調査からは発症率、有病率、発症年齢、発症様式、進行状況、重症度、自然経過、予後規定因子など、疾患の実態を把握するための種々の有益なデータが得られ、かつこれらを用いて疾患の原因・病態の解明に資することができる。さらには、疫学研究は医療施策を立案するための基礎データを提供し、ひいては患者の福祉向上へと寄与することから、当班の大きな柱に据えてきた。Japanese Consortium of Amyotrophic Lateral Sclerosis (JaCALS)（事務局 名古屋大学医学部神経内科）は、当班班員を主要構成員とし、遺伝子試料を集積すると共に、前向きかつ経時的に臨床情報も収集する ALS の貴重なコホート研究である。さらに、変性班班員を中心にして、PSP と CBD を主な対象疾患とする前向きコホート研究（JALPAC: Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD）を立ち上げ、遺伝子および画像（MRI、tau-PET）情報を含む各種バイオマーカー収集を 2014 年度に始動する体制を整えた。



【3】診断・認定基準、機能評価方法の改善：神経難病に於いて、実現性の高い治療法は病態抑止療法である。大多数の神経難病の主症状は運動機能の障害である。従って、治療効果判定にはそ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る。また、治験薬の効果を的確に判定するためには、障害度や症状進行速度が類似した症例群を選ぶことが重要であり、それには正確な診断法の確立が必要である。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バイオ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る。

【4】疾患マニュアル、ガイドライン作成：Huntington病マニュアル「ハンチントン病と生きる」を完成し、関係者に配布した。さらに、そのpdfを神経変性班HPおよび難病情報センターHPにuploadした。日本神経学会が監修し、当班が協力機関となって作成した「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013」（編集委員長：中野今治）が2013年末に発刊された。

### III. 今年度の研究成果

#### 【1】運動ニューロン疾患

ALSの疫学調査に於いて有用なデータが得られた。2011年3月の東日本大震災前の1年間（2009年4月1日～2010年3月31日）に発行されたALS特定疾患受給者証所持者の人数（性、年齢階級別）に関する情報提供を全国の都道府県担当課に依頼し、そのデータを解析した（回収率100%）。年間粗有病率と発生率は10万人当たりそれぞれ9.9人、2.2人であった。有病率、発生率のピークはいずれも70歳代に有り、男女比は1.5であった。新しい集積地域として新潟県とその近傍が抽出された。この調査の回収率は非常に高く、本邦ALSに関する信頼度の高いデータになると思われる。

#### 1. 基礎

1) ALS-FUSモデルショウジョウバエの表現形を修飾する因子：ショウジョウバエには人のFUSホモログであるCazが存在する。このノックダウンショウジョウバエ（Caz-KD）と他の遺伝子変異を有するショウジョウバエを交配させたところ、VCP（valocin containing protein）のショウジョウバエホモログter94の変異系統との交配によりCaz-KDの表現形の増強が見られ、ter94過剰発現系統との交配により、その抑制が認められた。ALS-FUSの病態解明に資すると期待される。

2) TDP-43 mRNAによる自己タンパク量の制御：正常細胞のTDP-43タンパク量は一定に保たれており、その過剰発現は細胞死を来す。この制御機構をHEK293細胞とTDP-43のexon 6を含むミニジーンで解析したところ、TDP-43 mRNAはTDP-43の量によってpoly A付加部位が変化し、最終エクソン内の2箇所ですプライシングが誘発されることが示された。このプライシング機構によりナンセンス変異異存mRNA分解機構が惹起され、自己タンパク量が制御されると考えられる。

#### 2. 臨床

##### 1) 遺伝子

(1) 高齢発症の常染色体性優性遺伝性家族性ALSの1家系に於いて、疾患特異的な遺伝子ERBB4を同定した(ALS 19)。本遺伝子の発現産物ErbB4は神経細胞の生存に深く関わっていることが示されており、この機能低下がALS 19における運動細胞死を惹起することが考えられる。Neuregulin等によるErbB4の活性化がALSの治療に繋がる可能性がある。

(2) ALS前向きコホート研究JaCALSでは、2013年12月20日現在で882例のALS、273例のコントロールの臨床情報と同数のゲノム遺伝子を集積した。定期的に登録症例の神経症状を把握し、予後を予測させる臨床因子の探索を行うと共に、重症度推移情報とゲノム遺伝子を用いてALSの進行に関係する遺伝子多型の同定を試みた。全ゲノム網羅的な遺伝子多型タイピングの結果と、ALSFRSの経時的変化を混合分布モデルを用いてパターン化し、発症年齢、性、発症部位および遺伝子多型との関連解析を解析し

たところ、P 値が  $10^{-8}$  台を示す遺伝子多型が 8 個同定された。

(3) SMA における *SMN1* の新しい検出方法の開発：従来の *SMN1* 検出方法には、cDNA の作成が困難であったり、*SMN1* の一部しか単離できないという不備が存在する。この不備を克服するために、exon 1 から 614pb 上流領域に設計した forward primer を用いた long PCR を開発し、それにより *SMN1* を特異的に増幅することに成功した。この方法により、従来法では診断がつかなかった SMA 症例における変異同定が可能となった。

(4) 予後良好で下位運動ニューロン症候のみを呈した成人発症例の遺伝子的背景：運動ニューロン疾患 302 例の内、初診時から少なくとも 5 年間は下位運動ニューロン症候のみを呈し、呼吸筋麻痺を来さなかった症例 9 例対して *SMN1*、*NAIP* の変異を解析した。そのうち、内 6 例では網羅的遺伝子解析を行った。*SMN1*、*NAIP* の変異は認められなかったものの、1 例で遠位型遺伝性運動ニューロパチーの原因遺伝子である *HSPB1* T1151Q が同定された。成人発症 SMA の中には運動ニューロパチーが含まれるものと思われる。

2) 疫学：2009 年 4 月 1 日～2010 年 3 月 31 日の 1 年間に発行された ALS 特定疾患受給者証所持者の人数（性、年齢階級別）に関する情報提供を全国の都道府県担当課に依頼し、そのデータを解析した（回収率 100%）。年間粗有病率と発生率は 10 万人当たりそれぞれ 9.9 人、2.2 人であった。有病率、発生率のピークはいずれも 70 歳代に有り、男女比は 1.5 であった。新しい集積地域として新潟県とその近傍が抽出された。今回の調査で示された本邦の ALS 発生率は欧米のそれ（4.2～6.6）に比して低く、日本人の遺伝的要因あるいはライフ・スタイルが関与している可能性が考えられる。この調査での回収率は 100% であり、本邦 ALS に関する信頼度の高いデータになると思われる。

### 3) 臨床像

(1) 画像：ALS と前頭側頭葉変性症（FTLD）には共通の分子病理基盤が存在すると考えられている。そこで、ALS、画像上判定した ALS を伴う前頭側頭葉変性症、ALS を伴わない FTLD それぞれの多数例に於いて、認知機能検査を実施し、MRI にて大脳萎縮部位を検索した。認知機能正常の ALS でも運動野と前頭葉の萎縮があり、軽度認知機能低下の ALS で前頭葉の萎縮が進み、ALS を伴う FTLD では前頭葉萎縮が更になり、ALS を伴わない FTLD でも前頭側頭葉に萎縮が目立って見られるようになった。また、拡散テンソル画像検索では、ALS と FTLD に共通して尾状核での fractional anisotropy の低下が見られ、両者に共通する画像マーカーとなる可能性が示された。

(2) 日本人 *FUS/TLS* 変異例の臨床特徴：8 種類の *FUS/TLS* 変異が認められた日本人 10 家系の患者で、その臨床像を解析したところ、例外はあるものの平均発症年齢 39 歳と若年発症であり、上肢から頸部発症が多く、下位運動ニューロン症候が優位で、進行が速い特徴が見られた。

(3) 長期間 TPPV 装着 ALS 患者の機能予後予測：TPPV 施行期間が 2 年以上の ALS23 例について、発症以降の運動機能の障害度と、ALSFRS-R の総スコア及び 4 つのサブスコア（bulbar, fine motor, gross motor, respiratory）が 0 になるまでの期間と  $\Delta$ ALSFRS-R との関連を解析した。ALSFRS-R の総スコアとサブスコアがゼロになるまでの期間と  $\Delta$ ALSFRS-R は、いずれも都立神経病院が提唱したコミュニケーション障害ステージ III および IV への移行と相関し、 $\Delta$ ALSFRS-R は同ステージの V(TLS) への移行と相関していた。発症から TPPV 導入までの  $\Delta$ ALSFRS-R は TPPV 導入後のコミュニケーション機能の予測因子となる可能性が示された。

### 4) 電気生理

(1) 横隔神経伝導検査所見と呼吸機能・生命予後：ALS84 例に於いて横隔神経の CMAP を記録し、%FVC を含む多因子との交絡を多変量解析で分析したところ、CMAP と %FVC の間に有意の相関が認められた。CMAP の振幅を、0.4mV でカットして 2 群に分けると Kaplan-Meier 生存曲線に有意差が認められたことから、CMAP がこの値を切ると呼吸療法に対する方針決定が早急に求められることになる。

(2) 反復神経刺激法（RNS）による ALS と頸椎症性筋萎縮症（CSA）の鑑別：ALS35 例、CSA28 例に対し

て短母指外転筋、上部僧帽筋、三角筋において RNS を行ったところ、漸減現象はそれぞれの筋で、ALS では 30%、34%、63%、CSA では 4%、0%、13%となり、有意差が見られた(僧帽筋では感度 34%、特異度は 100%)。僧帽筋 RNS は両疾患の鑑別に有用であると考えられる。

#### 5) 病理

(1) 人工呼吸器装着を早期に要する ALS 例は、意思伝達が全くできなくなる totally locked-in state (TLS) になり、病理学的にも脳幹被蓋と多系統の高度萎縮を呈するが、一部の症例では長期間意志伝達可能(ステージ I)である。30年間ステージ I であった 3 剖検例では、脳幹の変化は軽く、病変は運動ニューロン系に限局しており、TDP-43 封入体は皆無あるいはごく少数であった。このように、TDP-43 proteinopathy とは異なる機序を有する ALS の 1 群が存在する可能性が考えられた。

(2) ALS 大脳皮質の TDP-43 組織像: FTLTDP の大脳皮質病変は、pTDP-43 免疫染色パターンからサブタイプ A~D に分類され、運動ニューロン疾患を伴う症例はタイプ B とされている。ALS で海馬歯状回の神経細胞内に TDP-43 封入体を有する群(ALS type 2) 35 例の大脳皮質を TDP-43 抗体で検索したところ、一部ではタイプ B に相当する像を呈したが、他は多くの dystrophic neurites に加えて neuronal cytoplasmic inclusion や threads を伴う多彩な像が認められ、いずれのタイプにも所属せしめ難かった。FTLTDP のサブタイプは全ての FTLTDP に適用できるとは言えないことが示された。

#### 6) 治療研究

(1) 神経栄養因子発現間葉系幹細胞による治療実験: 人工染色体(HAC)技術を用いて樹立した GDNF、IGF-1、HGF を同時発現する骨髄間葉系神経細胞を、SOD1<sup>G93A</sup>モデルマウスの脳室内に注入したところ、発症 20 日前投与例で有意の延命効果が認められた。今後はこの改変手法の安全性の確認が求められる。

### 【II】 Parkinson 病(PD)と関連疾患

タウオパチーである PSP と CBD の診断は、現在では脳の病理診断に依らざるをえず、生前診断が不可能である。そのために両者の臨床診断を可能にするバイオマーカーの開発が待たれている。今年度は新に開発されたタウタンパクリガンド [<sup>11</sup>C]-PBB3 を用いた研究が紹介された。PSP 症候群、CBS(corticobasal syndrome)及び対照例に [<sup>11</sup>C]-PBB3 PET を実施した結果、 [<sup>11</sup>C]-PBB3 の高集積が PSP と CBS に共通に認められた部位に加えて、両疾患間で差の見られた箇所も複数観察された。このタウ画像が両疾患の診断および鑑別に有用なマーカーになることが期待される。

#### 1. 基礎

##### 1) オートファジー・ライソゾーム系

(1) GBA 変異メダカ: Gaucher 病の原因遺伝子である glucocerebrosidase gene (GBA) のヘテロ接合変異はパーキンソン病の強い危険因子であるが、その機序は不明である。ホモ接合型 GBA 変異メダカを検索したところ、脳に於いて  $\alpha$ -シヌクレインと p62 蛋白の凝集体、ライソゾーム異常、Gaucher 病に類似した異常が認められた。電顕的にはオートファゴソーム蓄積を伴う spheroid が観察され、免疫電顕ではそこに  $\alpha$ -シヌクレインが蓄積していた。これらの所見は、 $\alpha$ -シヌクレイン凝集体形成にオートファジー・ライソゾーム系の異常が存在していることを示しており、GBA 変異パーキンソン病でも類似の機序の存在を示唆している。

(2) 若年発症性パーキンソン病 PARK9(ATP13A2 F182L 変異): PARK9 の原因遺伝子産物 ATP13A2 は本来リソゾームに局在するが、ATP13A2 変異体を発現させた培養細胞では、変異 ATP13A2 蛋白はライソゾームに局在しないことが判明し、その機能異常を来していることが推測された。ATP13A2 をノックダウンすると神経細胞死、異常なライソゾームの出現、カテプシン D 活性が低下したことから、PARK9 ではオートファジー・ライソゾーム系の異常が存在することが示唆された。

##### 2) ミトコンドリア

(1) パーキンの糖化: Kloklin 1 は、chondroitin polymerizing factor(ChPF)のスプライシング変異

体であり、パーキンの糖化を促進する。His パーキン導入培養細胞に於いて検索した結果、パーキンのレクチンが糖化されており、ミトコンドリア内膜に局在していた。一方、パーキンの E3 活性は *iv vivo* 系では ChPF の過剰な発現により抑制された。以上から、パーキンは ChPF により糖鎖が付加されミトコンドリア内膜に運搬されるが、E3 活性は低下することが示唆された。

### 3) バイオマーカー

(1) タウイメージング：新しく開発されたタウタンパクリガンド<sup>[11C]</sup>-PBB3 を用いて、臨床的に診断された PSP9 例と CBS (corticobasal syndrome) 4 例、年齢と性をマッチさせた健常対照者 19 例に<sup>[11C]</sup>-PBB3 PET を実施した結果、疾患群では大脳皮質、皮質下、脳幹、小脳で<sup>[11C]</sup>-PBB3 に共通して高集積が認められた。PSP に於いて集積が優位に高い構造は脳幹、上小脳脚、歯状核、視床下核、視床の外側核、被殻・淡蒼球であり、CBS では補足運動野、Roland 野周囲、島を含む大脳皮質、視床背内側核であった。このタウイメージングが両疾患の診断および鑑別に対し、どの程度有用であるかを検証する多施設共同研究が企画されている。

## 2. 臨床

1) PD に於けるレム睡眠期行動異常症 (RBD)：RBD は PD の前駆症状のみでなく、PD の自律神経症状や認知機能障害の増悪因子とも考えられている。PD82 例 (PD with clinical RBD 27 例、PD with subclinical RBD 23 例、PD with normal REM sleep 32 例) を解析したところ、RBD の存在と内服 L-DOPA 換算量および起立性低血圧が関連し、かつ認知症への有意な関連因子であった。

2) PSP 症候群 (PSPS) の背景病理と臨床像：臨床的に PSPS と診断され、病理診断が確定している 20 例に於いて、PSP に特徴的な臨床像を探った結果、slurred speech、言語障害、face-touching sign、異常言動欠如は PSP を予測させる所見であった。更に多数例での検証で再現性が認められれば、これらは臨床診断の有力な手がかりになると期待される。

### 3) 治療、副作用

(1) 姿勢異常とその治療：首下がりあるいは上腹部腰曲がりを呈する PD 患者に対して表面筋電図検査を行ったところ、前者では主に斜角筋に、後者では外腹斜筋に放電を認めた。首下がり患者には斜角筋に、上腹部腰曲がり患者には外腹斜筋にリドカインを注入したところ、大多数の患者で姿勢が改善し、3 ヶ月持続した。本手技は PD の姿勢異常治療として期待される。

(2) PD 遺伝子治療の長期成績と課題：AADC 遺伝子搭載 AAV ベクターにて遺伝子治療を行った PD 6 例の 5 年間の長期成績が報告された。1 例 (A-6) は 41 ヶ月後に死亡して剖検された。A-6 及び 2 年後に認知症が出現した A-2 を除く 4 例の UPDRS part III は off 時での悪化は見られなかった。3 例の遺伝子治療 5 年後の PET では、両側被殻の FMT 集積の増加が持続していた。剖検例の注入部では AADC 抗体陽性細胞が多数認められ、炎症細胞の進出は見られなかった。現在、タカラバイオが高濃度 GMP レベルの AAV-AADC を作成中であり、今年中に次の段階に進む予定である。

### 4) 神経病理

(1) 小脳歯状核・上小脳脚病変の PSP と CBD 間での差異：PSP61 剖検例、CBD25 剖検例で上小脳脚の萎縮と小脳歯状核に於ける細胞脱落を比較した。上小脳脚萎縮は、PSP では通常認められた (4 割で高度萎縮) が、CBD では高度萎縮はなく、PSP に比して有意に軽度であった。小脳歯状核神経細胞脱落、あるいは中脳被蓋の萎縮は両者間で差はなかった。画像上も捉えうる上小脳脚萎縮の差は両者を鑑別する手がかりとなるものと考えられる。

## 【III】 舞踏運動

1. ハンチントン病：2011 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日までの 1 年間に発行された HD の特定疾患医療受給者証を用いて疫学調査を行った結果、調査票に入力が済んでいたのは 687 (男 293、女 394) 人で、新規登録は 72 人であることが判明した。難病情報センターへの登録人数は 846 人で、これに基づ

く有病率は人口 10 万人当たり 0.7 人であった。発症年齢は 30～60 歳台が中心で、遺伝子診断実施率は 60%であった。日常生活では全介助・部分介助が 2/3 を占め、介護保険の利用率は 40%と低いものの介護度は 4、5 度が大多数であった。ハンチントン病実態の一面を反映しているデータと思われる。

2. 有棘赤血球舞踏病 (ChAc) : 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  $\alpha$ -tubulin や HDAC6 と相互作用する可能性が示され、細胞骨格形成や autophagy/mitophagy に関与しているものと思われた。ChAc は、*VPS13A* 変異によりこれらの作用に障害が生じて発症するものと推測される。

#### 【IV】 脊髄空洞症 SM

先天性 Chiari 奇形は発達障害の一つであり、これを伴う SM の要因の一つとして遺伝的素因が考えられている。ゲノム構造多型 (CNV) は発達障害の原因の一つである。Chiari I 型 SM 5 例の血液より DNA を抽出して CNV アレイを用いて測定し、測定値を数値化した後に網羅的 CNV 解析を行ったが、患者 5 名にのみ共通して検出される Mbp 単位の DNA 特定構造は同定できなかった。現在、1kbp 程度の短い構造変化について解析を進めている。

【V】 ALS 分科班 : 分科班使命に特化したワークショップと班会議を独自に開催し、ALS 治療研究に関する諸研究が報告され、活発な意見が交わされた。詳細は分科班の実績報告書を参照されたい。

## 平成 25 年度班会議発表演題

### < 個別研究課題 >

内容は本報告書の「研究発表」の項目に掲載

1. 戸田 達史：孤発性パーキンソン病のゲノム解析
2. 服部 信孝：PARK9 (ATP13A2) の分子病態とリソソームの障害
3. 高橋 良輔：メダカを用いた GBA 変異とパーキンソン病の関連性の解析
4. 長谷川一子：セピアプテリン還元酵素 KO マウスにおける運動障害の解析
5. 梶 龍児：パーキンの糖化に対するパーキン関連蛋白の関与
6. 三輪 英人：パーキンソン病における黒質超音波、嗅覚機能検査および MIBG 心筋シンチグラフィの診断的意義
7. 中島 健二：パーキンソン病におけるレム期睡眠行動異常症の意義
8. 野元 正弘：パーキンソン患者における血中ビタミン濃度について
9. 村田 美穂：パーキンソン病の姿勢異常の治療に関する検討
10. 柏原 健一：パーキンソン病の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果—多施設共同試験
11. 服部 信孝：パーキンソン病の精神症状に対する抑肝散の有効性に関する検討
12. 野元 正弘：パーキンソン病におけるイノシン服用の安全性について
13. 村松 慎一：AADC 遺伝子治療の長期成績と課題
14. 藤本 健一：パーキンソン病患者の代替医療利用状況について
15. 桑原 聡：[11C]PBB3 PET による PSP/CBS のタウイメージング
16. 徳田 隆彦：パーキンソン症候群の鑑別診断における Tau imaging の有用性
17. 吉田 眞理：PSP と CBD の小脳歯状核・上小脳脚病変の病理学的検討：臨床的鑑別への有用性
18. 饗場 郁子：進行性核上性麻痺と臨床診断された病例の背景病理
19. 佐々木秀直：進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する優性遺伝性神経疾患家系の遺伝子解析研究
20. 望月 秀樹：MSA の発症機序に関する免疫組織化学的検討
21. 村山 繁雄：レビー小体病バイオリソースの構築
22. 辻 省次：パーキンソニズムを主病状とした遺伝子プリオン病 (P105L) 4 家系の臨床及び分子遺伝学的研究
23. 長谷川一子：特定疾患調査票からみたハンチントン病
24. 佐野 輝：有棘赤血球舞踏病の分子病態：chorein の機能解析
25. 佐々木秀直：脊髄空洞症のゲノム構造多型 (CNV) 解析
26. 瀧山 嘉久：前頭側頭葉変性症と筋萎縮性側索硬化症における筋交感神経活動は類似している

27. 郭 伸：孤発性 ALS-TDP と遺伝性 ALS とを結ぶ病因関連分子連関について  
；孤発性 ALS の疾患特異的分子異常の解析から
28. 小野寺 理：TDP-mRNA のポリ A 選択とスプライシングを介した自己蛋白量の制御機構
29. 祖父江 元：ALS と FTLD における共通画像マーカーの探索
30. 岡本 幸市：ALS を含む通常剖検例の一般諸臓器におけるリン酸化 TDP-43 の蓄積に関する検討
31. 高橋 均：筋萎縮性側索硬化症の大脳皮質における TDP-43 の組織学的および生科学的解析
32. 葛原 茂樹：紀伊 ALS-parkinsonism-dementia complex 家系の臨床病理学的検討
33. 高橋 均：SQSTM1 遺伝子に複合ヘテロ 変異を認めた ALS の 1 剖検例
34. 清水 俊夫：約 30 年意思伝達可能であった呼吸器装着した孤発性筋萎縮性側索硬化症(sALS) 変性が運動ニューロンにほぼ限定され、運動ニューロンに封入体がない 3 剖検例
35. 祖父江 元：ALS の進行を規定する因子の探索同定-JaCALS の解析から
36. 青木 正志：日本人家族性 ALS における FUS/TLS 遺伝子変異の重要性について
37. 辻 省次：筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 ERBB4 (ALS19) の同定
38. 梶 龍兒：ALS 患者における TFG 異変のスクリーニングと機能解析
39. 小久保康昌：紀伊半島の ALS/PDC における脳脊髄液中酸化ストレスの解析
40. 土井由利子：ALS に関する記述疫学研究
41. 清水 俊夫：筋萎縮性側索硬化症患者における横隔神経伝導検査所見と呼吸機能・生命予後との関連
42. 水澤 英洋：ALS 患者の腰仙髄における下位運動ニューロン障害の進展形式
43. 桑原 聡：ALS における四肢筋萎縮のパターンとその規定因子
44. 園生 雅弘：神経反復刺激法による筋萎縮性側索硬化症と頸椎症性筋萎縮症の鑑別
45. 饗場 郁子：長期 TPPV (気管切開下陽圧換気療法) 施行の孤発性 ALS 患者における機能予後
46. 吉良 潤一：ALS マウスモデルにおけるコネクシンの神経病理学的検討
47. 阿部 康二：ALS マウス脊髄運動ニューロンでは Asidan 関連遺伝子 NOP56 蛋白は発病初期から減少する
48. 斎藤加代子：脊髄性筋萎縮症における新規 SMN 1 遺伝子解析法による遺伝子変異の同定
49. 中野 今治：下位運動ニューロン徴候のみを呈し、予後良好な経過を示した症例でみいだされた遺伝子変異
50. 徳田 隆彦：FUS-ALS モデルショウジョウバエの表現型を修飾する因子の探索
51. 中島 健二：GDNF,HGF,IGF-1 発現骨髄間葉系幹細胞による ALS 動物モデル治療一行動解析および病理学的検討

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
Kuzuhara S, Kokubo Y	Amyotrophic lateral sclerosis-Pakinsonism-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,	Michael J. Strong	Oxford University Press,	Oxford, UK	2012	
Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S	Cell therapy for Parkinson's disease.	Clinical implications of fetal transplanted in Medicine	Stubblefield P and Bhattacharya N	Springer-Verlag	英国	2013	193-203



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
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, Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, <u>Nakano I</u> , Sobue G	Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. Doi.	84 10	1365-1371 1136/jnnp-2013-306020.	2013	
Tetsuka S, Morita M, Iida A, Uehara R, Ikegawa S, <u>Nakano I</u>	ZNF512B gene is a prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol Sci.	324	163-6	2013	
Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi K, <u>Nakano I</u>	Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand.	Acta Neurol Scand.	128	386-90.	2013	
Tetsuka S, Tominaga K, Ohta E, Kuroiwa K, Sakashita E, Kasashima K, Hamamoto T, Namekawa M, Morita M, Natsui S, Morita T, Tanaka K, Takiyama Y, <u>Nakano I</u> , Endo H	Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with an onconeural antibody against creatine kinase, brain-type.	J Neurol Sci. doi:p11 j.jns.	S0022-510X(13)	10.1016/02871-2.08.022.	2013	
Kobayashi Z, Kawakami I, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Kondo H, Shimomura Y, Haga C, Aoki N, Hasegawa M, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Ishizu H, Terada S, Onaya M, Ikeda M, Oyanagi K, <u>Nakano I</u> , Murayama S, Akiyama H, Mizusawa H	Pathological features of FTL D-FUS in a Japanese population: analyses of nine cases.	J Neurol Sci	335	89-95	2013	
T Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi, <u>Nakano I</u>	Creatinine/cystatin C ratio as a surrogate marker of residual muscle mass in amyotrophic lateral sclerosis.	Neurol Clin Neurosci	1, 2013	32-37	2013	
S. Tetsuka, M. Morita, K. Ikeguchi <u>I. Nakano</u>	Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis Acta	Neurologica Scandinavica	DOI: 10.1111 Ane.	12134	2013	
S. Tetsuka, K. Tominaga, E. Ohta, K. Kuroiwa E. Sakashita K. Kasashima, T. Hamamoto M. Namekawa, M. Morita S. Natsui T. Morita, K. Tanaka, Y. Takiyama <u>I. Nakano</u> , H. Endo	Paraneoplastic cerebellar Degeneration associated With an onconeural Antibody against creatine Kinase ,brain-type	Journaol of the Neurological Sciences	335	48-57	2013	
Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Iguchi Y, Masuda M, Senda J, Ishigaki S, Udagawa T, Sobue G	Lower Motor Neuron Involvement in TAR DNA-Binding Protein of 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis.	JAMA Neurol		in press	2013	有
Honda D, Ishigaki S, Iguchi Y, Fujioka Y, Udagawa T, Masuda A, Ohno K, Katsuno M, <u>Sobue G</u>	The ALS/FTLD-related RNA-binding proteins TDP-43 and FUS have common downstream RNA targets in cortical neurons.	FEBS Open Bio	4	1-10	2013	有
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	2013	有
Chua JP, Reddy SL, Merry DE, Adachi H, Katsuno M, <u>Sobue G</u> , Robins DM, Lieberman AP	Transcriptional activation of TFE3/ZKSCAN3 target genes underlies enhanced autophagy in spinobulbar muscular atrophy.	Hum Mol Genet		in press	2013	有
Iguchi Y, Katsuno M, Ikenaka K, Ishigaki S, <u>Sobue G</u>	Amyotrophic lateral sclerosis: an update on recent genetic insights.	J Neurol	11	2917-2927	2013	有
Fujioka Y, Ishigaki S, Masuda A, Iguchi Y, Udagawa T, Watanabe H, Katsuno M, Ohno K, <u>Sobue G</u>	US-regulated region- and cell-type-specific transcriptome is associated with cell selectivity in ALS/FTLD.	Sci Rep	3	2388	2013	有
Takagi S, Iguchi Y, Katsuno M, Ishigaki S, Ikenaka K, Fujioka Y, Honda D, Niwa J, Tanaka F, Watanabe H, Adachi H, <u>Sobue G</u>	RNP2 of RNA recognition motif 1 plays a central role in the aberrant modification of TDP-43.	PLoS One	8	e66966	2013	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
Doi H, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Qiang Q, Tanaka F, Yanagawa T, Warabi E, Ishii T, <u>Sobue G</u>	p62/SQSTM1 differentially removes the toxic mutant androgen receptor via autophagy and inclusion formation in a spinal and bulbar muscular atrophy mouse model.	J Neurosci	33	7710-7727	2013	有
Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Takagi S, Ishigaki S, Ikenaka K, Kawai K, Watanabe H, Yamanaka K, Takahashi R, Misawa H, Sasaki S, Tanaka F, <u>Sobue G</u>	Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration.	Brain	136	1371-1382	2013	有
Qiang Q, Adachi H, Huang Z, Jiang YM, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, <u>Sobue G</u>	enistein, a natural product derived from soybeans, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron disease.	J Neurochem	126	122-130	2013	有
Kondo N, Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Tanaka F, Nakai A, <u>Sobue G</u>	Heat shock factor-1 influences pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration.	Nat Commun	4	1405	2013	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	5	221-234	2013	有
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	133	919-928	2013	有
Ando J, Fujisawa KK, Shikishima C, Hiraishi K, Nozaki M, Yamagata S, Takahashi Y, Ozaki K, Suzuki K, Deno M, Sasaki S, <u>Toda T</u> , Kobayashi K, Sugimoto Y, Okada M, Kijima N, Ono Y, Yoshimura K, Kakihana S, Maekawa H, Kamakura T, Nonaka K, Kato N, Ooki S	Two cohort and three independent anonymous twin projects at the Keio Twin Research Center (KoTReC).	Twin Res Hum Genet	16	202-216	2013	無
Uenaka K, Kowa H, Sekiguchi K, Nagata K, Ohtsuka Y, Kanda F, <u>Toda T</u>	Myositis with antimitochondrial antibodies diagnosed by musculus rectus abdominis biopsy.	Muscle Nerve	47	766-768	2013	無
Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, <u>Toda T</u> , Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H	Modeling Alzheimer's Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular A $\beta$ and Differential Drug Responsiveness.	Cell Stem Cell	2	487-496	2013	無
Ueda T, Seki T, Katanazaka K, Sekiguchi K, Kobayashi K, Kanda F, <u>Toda T</u>	A novel mutation in the C2 domain of protein kinase C gamma associated with spinocerebellar ataxia type 14.	J Neurol	260	1664-1666	2013	無
Popiel HA, Takeuchi T, Burke JR, Strittmatter WJ, <u>Toda T</u> , Wada K, Nagai Y	Inhibition of protein misfolding/aggregation using polyglutamine binding peptide QBPI as a therapy for the polyglutamine diseases.	Neurotherapeutics	10	440-446	2013	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
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, Kuwano 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, <u>Toda T</u> , 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	233-244	2013	無
Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Fukada SI, Hozoji-Inada M, Chiyo T, Kuga A, Matsuo M, Sato K, Yamaguchi M, Ito T, Ohtsuka Y, Katanosaka Y, Miyago-Suzuki Y, Naruse K, Kobayashi K, Okada T, Takeda S, <u>Toda T</u>	Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression.	Hum Mol Genet	22	3003-3015	2013	無
Yasui N, Takaoka Y, Nishio H, Nurputra DK, Sekiguchi K, Hamaguchi H, Kowa H, Maeda E, Sugano A, Miura K, Sakaeda T, Kanda F, <u>Toda T</u> .	Molecular pathology of Sandhoff disease with p.Arg505Gln in HEXB: application of simulation analysis.	J Hum Genet	58	611-617	2013	無
Mizuta I, Takafuji K, Ando Y, Satake W, Kanagawa M, Kobayashi K, Nagamori S, Shinohara T, Ito C, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Kanai Y, Murayama S, Nakagawa M, <u>Toda T</u> .	YY1 binds to $\alpha$ -synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression.	J Hum Genet	58	711-719	2013	無
Tanaka K, Wada-Isoe K, Nakashita N, Yamamoto M, <u>Nakashima K</u>	Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease	Journal of the Neurological Sciences	331	76-80	2013	有
Adachi T, Kitayama M, Wada-Isoe K, Nakano T, <u>Nakashima K</u>	Autopsy-confirmed progressive supranuclear palsy with decreased uptake of metaiodobenzylguanidine.	clinical neurology and neurosurgery	115	1555-1557	2013	有
The Multiple system atrophy research collaboration	mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy.	NEJM	369	233-244	2013	無
Teruo Yokoyama, 1, 3 Miyako Ishiyama, 2 Kazuko <u>Hasegawa, 1</u> Toshiki Uchihara <sup>3</sup> and Saburo Yagishita <sup>2</sup>	Case Report Novel neuronal cytoplasmic inclusions in a patient carrying SCAs expansion mutation	Neuropathology		doi:10.1111/neup.12.42	2013	無
Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, Noto YI, Yagi Y, Inaba A, Abe K, Misawa S, Orimo S, Kobayashi T, Kamata T, Nakagawa M, Kuwabara S, <u>Mizusawa H</u> , Yokota T	Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions-multifocal hits and local propagation?	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	in press		2013	有
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, <u>Aiba I</u> , Mizoguchi K, Okamoto K, Hasegawa K, Aoki M, Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G	Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	84	1365-1371	2013	無
Hara K, Watanabe H, Ito M, Tsuboi T, Watanabe H, Nakamura R, Senda J, Atsuta N, Adachi H, <u>Aiba I</u> , Naganawa S, Sobue G.	Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy	Parkinsonism Related Disorders			2013	

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
Tanaka H, Shimazawa M, Aoki M, et al.	ITIH4 and Gpx3 are potential biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol	260	1782-97	2013	無
Morimoto N, Yamashita T, Sato K, Kurata T, Ikeda Y, Kusuhabara T, Murata N, Abe K	Assessment of swallowing in motor neuron disease and Asidan/SCA36 patients with new methods.	J Neurol Sci.	324(1-2)	149-55	2013	あり
Ikeda Y, Ohta Y, Kurata T, Shiro Y, Takao Y, Abe K.	Acoustic impairment is a distinguishable clinical feature of Asidan/SCA36	J Neurol Sci.	324(1-2)	109-12.	2013	あり
Miyazaki K, Yamashita T, Morimoto N, Sato K, Mimoto T, Kurata T, Ikeda Y, Abe K.	Early and selective reduction of NOP56 (Asidan) and RNA processing proteins in the motor neuron of ALS model mice.	Neurol Res.	35(7)	744-54	2013	あり
Sato K, Morimoto N, Kurata T, Mimoto T, Miyazaki K, Ikeda Y, Abe K.	Impaired hypoxic sensor Siah-1, PHD3, and FII system in spinal motor neurons of an amyotrophic lateral sclerosis mouse model.	J Neurosci Res.	91(2)	285-91	2013	あり
Sun M, Yamashita T, Shang J, Liu N, Deguchi K, Liu W, Ikeda Y, Feng J, Abe K.	Acceleration of TDP43 and FUS/TLS protein expressions in the preconditioned hippocampus following repeated transient ischemia	J Neurosci Res.	92(1)	54-63	2014	あり
Kurata T, Miyazaki K, Morimoto N, Kawai H, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K.	Atorvastatin and pitavastatin reduce oxidative stress and improve IR/LDL-R signals in Alzheimer's disease.	Neurol Res.	35(2)	193-205	2013	あり
Matsuzono K, Kurata T, Deguchi S, Yamashita T, Deguchi K, Ikeda Y, Abe K.	Two Unique Cases with Anti-GluR Antibody-Positive Encephalitis.	Clin Med Insights Case Rep.	23(6)	113-7	2013	あり
Fujimoto S, Manabe Y, Fujii D, Kozai Y, Matsuzono K, Takahashi Y, Narai H, Omori N, Adachi K, Nanba E, Nishino I, Abe K.	A novel mutation of the GAA gene in a patient with adult-onset Pompe disease lacking a disease-specific pathology.	Intern Med.	52(21)	2461-2464	2013	なし
Furuta N, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Takatama M, Matsuoka M, Okamoto K	Reduced expression of BTBD 10 in anterior horn cells with Golgi fragmentation and pTDP-43-positive inclusions in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis	Neuropathology	33	397-404	2013	有
Hayashi S, Amari M, Okamoto K	Loss of Calretinin- and parvalbumin-immunoreactive axons in anterolateral columns beyond the corticospinal tracts of amyotrophic lateral sclerosis spinal cords	J Neurol Sci	331	61-66	2013	有
Furuta N, Makioka K, Fujita Y, Okamoto K	Changes in the clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in rural Japan	Intern Med	52	1691-1696	2013	有
Ushikubo M, Tomita C, Inokuma A, Ikeda M, Okamoto K	Illness course and circumstances of death among individuals with rapidly progressive amyotrophic lateral sclerosis	International Medical Journal	20	446-449	2013	有
Sakurai A, Makioka K, Fukuda T, Takatama M, Okamoto K	Accumulation of phosphorylated TDP-43 in the CNS of a patient with Cockayne syndrome	Neuropathology	33	673-677	2013	有
Shimizu H, Toyoshima Y, Shiga A, Yokoseki A, Arakawa K, Sekine Y, Shimohata T, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Onodera O, Takahashi H.	Sporadic ALS with compound heterozygous mutations in the SQSTM1 gene.	Acta Neuropathol.	126	453-459	2013	有
Ishihara T, Ariizumi Y, Shiga A, Kato T, Tan CF, Sato T, Miki Y, Yokoo M, Fujino T, Koyama A, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, Onodera O.	Decreased number of Gemini of coiled bodies and U12 snRNA level in amyotrophic lateral sclerosis.	Hum Mol Genet.	22	4136-4147	2013	有
Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, Kuwabara S, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O.	Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	84	398-401	2013	有