

International Symposium on Mitochondria 2013. 2013. 11. 7. Tokyo.

2. 吉野浩代、富山弘幸、今道洋子、李元哲、大垣光太郎、安藤真矢、船山学、水野美邦、服部信孝。日本人パーキンソン病における網羅的遺伝子解析。第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月 31 日、東京。
3. 大垣光太郎、李元哲、熱田直樹、富山弘幸、船山学、渡邊はづき、中村亮一、吉野英夫、谷藤誠司、田村麻子、内藤寛、谷口彰、藤田浩司、和泉唯信、梶龍兒、祖父江元、服部信孝、JaCALS. Analysis of *C9orf72* repeat expansion in Japanese patients with ALS. 第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月 31 日、東京。
4. 船山学、安藤真矢、李元哲、柏原健一、村上善勇、石津暢隆、豊田千純子、野口克彦、橋本貴司、中野直樹、佐々木良元、小久保康昌、葛原茂樹、大垣光太郎、山下力、吉野浩代、波田野琢、富山弘幸、服部信孝。日本人パーキンソン病における VPS35 D620N 変異の

同定。第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月 31 日、東京。

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

次世代シークエンサーを用いた筋萎縮性側索硬化症の遺伝子解析

研究分担者氏名： 青木正志¹⁾
共同研究者氏名： 加藤昌昭¹⁾、割田 仁¹⁾、井泉瑠美子¹⁾、
西山亜由美¹⁾、島倉奈緒子¹⁾、安藤里紗¹⁾
所属： ¹⁾ 東北大学大学院 医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS) は上位および下位運動ニューロンを侵す進行性の神経変性疾患であり、その原因の究明が求められている。発症者の約5%に家族歴があり、家族性 ALS と呼ばれる。これまで当科では継続して家族性 ALS 患者の遺伝子検査を行っており、Superoxide dismutase 1 (SOD1)および Fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS)の遺伝子変異を報告してきた。当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる家族性 ALS の115家系において SOD1, FUS/TLS, TDP43, VCP, C9ORF72, Profilin1 (PFN1)についての解析を行った。その結果28家系に SOD1 遺伝子変異、9家系に FUS/TLS 遺伝子変異を認めたが、78家系では検索した遺伝子には異常を認めなかった。これらの家系において次世代シークエンサーを用いたターゲット・リシークエンスおよびエクソーム解析により新たな原因遺伝子の検索を行っている。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS) は上位および下位運動ニューロンを侵す進行性の神経変性疾患であり、その原因の究明が求められている。発症者の約5%は家族歴を伴い、家族性 ALS とよばれ、これまでにその一部の原因として遺伝子異常が報告されている。当科では1991年から家族性 ALS 患者の検体の収集および遺伝子検査を行っており、これまでに Superoxide dismutase 1 (SOD1)および Fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS)の遺伝子変異を報告してきたが、次世代シークエンサーの登場にて新規遺伝子の報告が続いている。最近では欧米にて孤発例を含めた多数例で C9ORF72 遺伝子異常が報告され注目されている。

B.研究方法

当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる家族性 ALS 115家系について遺伝子解析を行った。SOD1, FUS/TLS, TAR DNA-binding

protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP)、C9ORF72, Profilin1 (PFN1)についてはサンガー法などにて遺伝子解析を行った。これにより遺伝子変異を認めない検体に関しては次世代シークエンサーを用いたターゲット・リシークエンスおよびエクソーム解析を行った。

(倫理面への配慮)

すべての遺伝子操作は東北大学 DNA 組換え実験指針に従い、個人を同定できない形で発表し、個人情報鍵のかかる戸棚に保管、DNA は連結可能匿名化で保存している。東北大学倫理委員会の承認を受けている。

C.研究結果

これまでに遺伝子解析を行った115家系において、28家系に SOD1 異常、9家系に FUS/TLS 遺伝子異常を認めた。TDP43, VCP, C9ORF72, PFN1 遺伝子については115家系内では遺伝子変異は認めなかった(図1)。

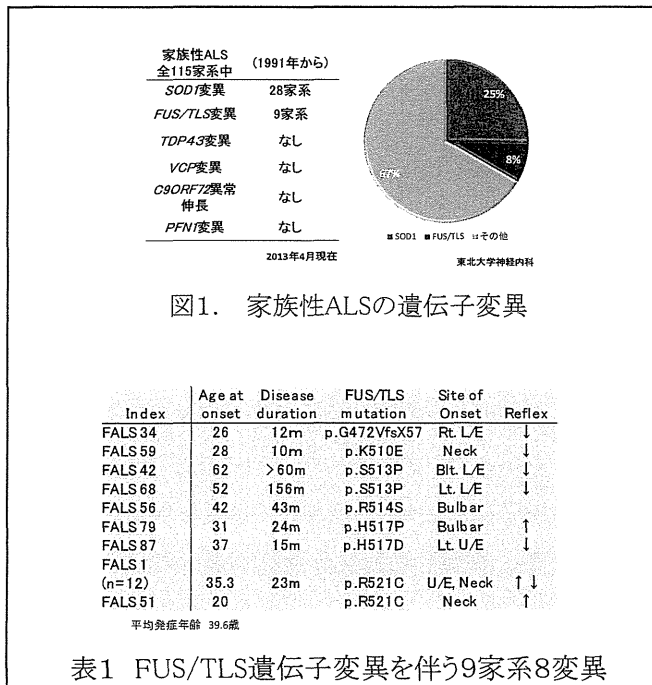
当科にて検討を行った患者における平均年齢は 50.0±15.2 歳、SOD1 変異を伴う例 52.0±12.9 歳、FUS/TLS 変異を伴う例 39.6±14.4 歳であった。

9 家系 (8%) に 8 種類の FUS/TLS 遺伝子変異が認められた (表 1)。発症年齢は平均 39 歳と若年発症で、進行が早く、上肢～頸部からの発症が多く、下位運動ニューロン優位な傾向があった。

特に核移行シグナル部位に変異をもつ K510E, R514S, H517D/P, R521C の 5 つの変異は似た臨床型を呈した。海外の報告例でもこれらの変異をもつ家系の症状は同様であった。

しかし、核移行シグナル分子との接合部から離れた部位にある遺伝子変異を認めた S513P 変異は 60 代以降での発症、下肢からの発症、進行も緩徐といった経過を示した。

その一方で、78 家系 (約 67%) の家系では検索した遺伝子には異常を認めなかった。現在、次世代シーケンサーを用いたターゲット・リシーケンシングおよびエクソーム解析を行っている。



D. 考察

次世代シーケンサーの登場にて新規 ALS の原因遺伝子の報告が続いている。私たちの解析で、特に欧米で頻度が高い C9ORF72 遺伝子変異を認

めなかったことは人種差を示すものと考えられた。今回の 115 家系の解析のうち 78 家系では遺伝子異常を認めなかった。

次世代シーケンサーの登場にて新規 ALS の原因遺伝子の報告が続いている。連鎖解析を行うことができる家系が少ないために、どのような方法で原因遺伝子を同定するかが課題である。

E. 結論

東北大学にて遺伝子検査を行った 115 家系について検討した。今後も患者家系を増やしつつ、次世代シーケンサーを用いた解析を進めていく。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Izumi R, ... Aoki M, Matsubara Y. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet.* 2013; 58: 259-66

2. 学会発表

加藤昌昭、割田 仁、鈴木直輝、井泉瑠美子、島倉奈緒子、安藤理沙、青木正志

東北大学における家族性 ALS 遺伝子検査の検討
第 54 回日本神経学会総会 2013 年 5 月 29 日~6 月 1 日 東京

Izumi R, ... Aoki M, Matsubara Y: A mutation in A-band titin is associated with hereditary myopathy with early respiratory failure in a Japanese family. the 63rd Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, Boston, MA, Oct 24, 2013

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業）
分担研究年度終了報告書

次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に関する研究

研究分担者 中島健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野 教授
研究協力者 瀧川洋史 鳥取大学医学部附属病院神経内科 助教

研究要旨

タウオパチーとされる進行性核上性麻痺（PSP）や大脳皮質基底核変性症（CBD）を含むパーキンソン症候群（PS）、前頭側頭葉変性症（FTLD）は、通常は孤発性であり、中年期以降に発症する緩徐進行性の変性疾患である。未だ有効な根治療法はなく、各疾患の関連や相違など疾患分類位置づけに関しても多くの議論がなされてきている。本研究では、各疾患の診断、病態解明、治療法の開発に寄与する臨床情報の整ったPS・FTLDの、遺伝子試料収集体制の整備を行うことを目的とし、昨年までの進捗状況を踏まえ、共同研修施設の拡大、ならびに、診断基準や試料の取り扱い方法を整備し、全国多施設共同研究体制の整備を進めた。

A.研究目的

パーキンソン病（PD）は、振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害を四徴とした進行性の神経変性疾患である。パーキンソン症候群（PS）は、PDならびに、パーキンソンニズムとして四徴のいずれかを含めた神経徴候を呈する症候群であり、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）などの神経変性疾患が含まれる。一方、前頭側頭葉変性症（FTLD）は、前頭・側頭葉に局限して進行性の変性を呈し、行動障害や言語障害を主徴とする非アルツハイマー型変性性認知症の一群を指す臨床概念であり、臨床的には、前頭側頭型認知症、意味性認知症、進行性非流暢性失語の3つのサブタイプに分類される。また、FTLDにPSPやCBDも含める考え方もある。さらに、PSP・CBDやFTLDの一部はタウオパチーとしても捉えられている。これらの疾患では、中年以降に発症し、通常は孤発例である。治療法、予後も異なり、鑑別診断が重要であるが、臨床的に鑑別が困難な場合が少なくない。各疾患の関連や相違など疾患分類位置づけに関しても多くの議論がなされてきており、臨床的、遺伝学的、病理学的、生化学的な詳細な研

究の推進が待たれている。

詳細な遺伝子解析を行うには、多数例の遺伝子試料が必要となるが、PS・FTLDは有病率が低く、遺伝子解析に活用できる多数例の収集は困難である。正確な臨床情報の整った遺伝子試料の収集とともに研究にすぐに活用できる遺伝子試料のバンク設立も求められている。

本研究では臨床調査個人票を活用して経時的変化も把握し、臨床情報を含めたPS・FTLD症例の遺伝子の収集を行う。本研究では、PSP・CBDなどのタウオパチーを中心に、タウオパチー以外のFTLD症例も含めて遺伝子試料収集を進める。収集した遺伝子試料を用いて、各疾患に影響を及ぼす遺伝的要因の候補を明らかにすることにより、病気の進行と共に変化する臨床症状と診断、病態解明、予後予測を可能とし、更に、治療法の開発に寄与し、臨床症状を改善することを目的としている。

B.研究方法

1) 全国PS・FTLD遺伝子試料収集共同研究施設の拡充

厚生労働省科学研究費補助金事業難治性疾克服事業“神経変性疾患に関する調査研究”班（以下，“神経変性班”），あるいは，“神経変性班”には属さないが，PS や FTLD 研究を積極的に進めている施設にも協力を依頼し，全国的ネットワークによる多施設共同による遺伝子収集研究体制の拡充を進めた。

2) 診断基準と試料取り扱い方法の整備

本研究の収集対象である PS や FTLD は臨床的に鑑別が困難であることが少なくない。そこで，既報されている各疾患の診断基準を包括するかたちでひろく収集できるように診断基準の整備を進めた。また，試料の均一化を図るべく，試料の取り扱い方法の整備を進めた。

PS や FTLD では，臨床診断が難しいことがあり，病理診断がなければ診断できないとの指摘もある。しかし臨床診断の精度を高める必要があり，その目的で生化学的診断マーカーの検討も必要であり，本研究においては，生化学的マーカーの開発も行った。

3) 遺伝子試料の収集

同意が得られた患者から臨床情報と共にゲノム DNA を収集した。

4) 次世代シーケンサーによる遺伝子解析

収集したゲノムについて東京大学神経内科にて次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、 「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施した。本研究について鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得，本研究への参加者には，文書により研究内容や倫理的配慮について詳細に説明した後，書面にて同意を得て研究を実施した。

C.研究結果

1) 遺伝子試料の収集と遺伝子解析

PS・FTLD の患者登録を行なうとともに，2014 年 2 月までに，PSP 37 例，CBD 13 例，FTLD 7 例について臨床情報と共にゲノム DNA を収集し，東京大学神

経内科において次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行った。

2) 全国共同研究体制の整備

“神経変性班”所属施設や，その他の PS・FTLD などの神経変性疾患の診療・研究に積極的に取り組んでいる施設に本研究協力を依頼した。また，“神経変性班”によって行われている PS 症例の生体試料収集研究との共同事業として，遺伝子試料収集を進める体制を整備した。

2014 年 2 月の時点で，25 施設において共同研究機関として承認を得た。参加各施設の倫理委員会で本研究の承認を進めており，9 施設において倫理委員会での承認を得ている。

なお，臨床診断に基づく収集を進めたが，病理診断例における収集についても，その体制の構築について検討を進めている。

3) 診断基準と試料取り扱い方法の整備

既報の PS や FTLD の診断基準を包括する本研究における収集対象の診断基準の作成，ならびに，試料の取り扱いに方法を整備した。

遺伝子試料収集においては，正確な診断例を収集することが重要であるが，PS や FTLD のなかには，臨床診断が困難である場合がある。そこで，血液や脳脊髄液を用いた臨床診断に有用な診断マーカーの開発を進めている。

D.考察

全国多施設共同研究による遺伝子試料収集研究体制を整備した。PS・FTLD 患者の遺伝子試料収集が進めば国際的にも意義ある研究が可能となることが期待される。本研究を継続することにより一層の遺伝子試料収集が進み，国際的研究に発展するものと考ええる。

今後，各施設で倫理委員会の承諾を得て頂き，多施設での収集を進める。

PS や FTLD は，臨床診断が困難である場合も少なくなく，病理診断例の収集を行うことが望ましい。現在，PS や FTLD 症例を広く収集し，剖検によって診断を確定していく。あるいは，病理によって診断

が確定した症例の剖検脳から遺伝子を収集することによって、病理診断例の遺伝子試料を収集する体制を構築中である。

E. 結論

PS・FTLD の遺伝子試料収集研究体制の整備を行った。今後、本研究をさらに推進することにより、詳細な臨床情報が整った多数例の遺伝子試料収集が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Adachi T, et al. Autopsy-confirmed progressive supranuclear palsy with decreased uptake of metaiodobenzylguanidine. *Clinical neurology and neurosurgery* 115: 1555-1557, 2013.
- 2) Tanaka K, et al. 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.

- 3) Mitsui J, et al. Mutations in COQ2 in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy. *The new engl and journal of medicine* 369: 233-244, 2013.

2. 学会発表

- 1) 瀧川洋史, 他. 脳脊髄液サンプルを用いた進行性核上性麻痺の診断マーカー探索
第54回日本神経学会学術大会

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業）
「次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に関する研究」班
分担研究年度終了報告書

タウオパチーの臨床像の多様性について

研究分担者 西澤正豊 新潟大学 脳研究所 神経内科

下畑 享良 新潟大学 脳研究所 神経内科

柿田 明美 新潟大学 脳研究所 病理学

小野寺理 新潟大学 脳研究所 分子神経疾患資源解析

研究要旨

タウオパチーは、病理学的にタウの蓄積を特徴とし、認知症や運動機能障害を来す、孤発性の神経変性疾患である。本症には代表的な物として進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy: PSP）と皮質基底核変性症（corticobasal degeneration: CBD）が知られている。有効なバイオマーカーはなく、確定診断は、病理学的検索による。しかし、治療方法の開発の為には、正確な生前診断が必須であるが困難とされ、臨床診断名として corticobasal syndrome (CBS) と称されるようになってきている。本研究では、病理学的に確定診断がついた症例において、既報の CBD 臨床診断基準の感度とその背景病理を明らかとすることを目的とした。対象は、病理診断済みで、メイヨーCBD 診断基準 (Boeve BF et al. Annals of neurology, 2003) ないし改訂ケンブリッジ CBD 診断基準 (Mathew R et al. JNNP 2012) を満たした 10 例 (67.9 ± 9.3 歳, 男:女=6:4) を対象とした。これらの背景病理の内訳は CBD 3 例, PSP 3 例, アルツハイマー病 3 例, 非典型的 4 リピータウオパチー 1 例であった。次にメイヨー基準と改定ケンブリッジ基準の診断感度は、発症後 2 年以内ではいずれも 10% であり、全経過を通じるとメイヨー基準では 90%, 改定ケンブリッジ基準では 100% であった。一方 Armstrong MJ らによる 2013 年 Neurology の CBD 診断基準では、より感度が低く、特異度の上昇も認めなかった。この結果から、PSP と CBD を生前に区別するのは困難であること。また誤診しやすい疾患としてはアルツハイマー病が高頻度であることが明らかとなった。各疾患特有の臨床症状としては PSP では開眼失行、小脳性運動失調、さらにアルツハイマー病ではミオクローヌスを認めた。CBS の背景病理は多彩であり、発症 2 年に限ると臨床診断基準の感度は極めて低く、バイオマーカーの確立が望まれる

A. 研究目的

タウオパチーは、病理学的にタウの蓄積を特徴とし、認知症や運動機能障害を来す、孤発性の神経変性疾患である。本症は代表的な物として進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy: PSP）と皮質基底核変性症（corticobasal degeneration: CBD）が知られている。有効なバイオマーカーはなく、確定診断は、病理学的検索による。しかし、治療方法の開発の為には、正確な生前診断が必須であるが、これらの生前の確定

診断は困難とされる。本研究では、病理学的に確定診断がついた症例を対象とし、CBD の臨床診断基準の感度とその背景病理を明らかとすることを目的とした

B. 研究方法

新潟大学脳研究所神経病理学教室の剖検例の診療録を、後方視的に検討し、メイヨーCBD 診断基準 (Boeve BF et al. 2003) ないし改訂ケンブリッジ CBD 診断基準 (Mathew R et al. JNNP

2012;83;405-450) を満たした例を対象とした,

(倫理面への配慮)

剖検は同意を得て行い, また臨床研究に関する本学倫理委員会承認をえて行った.

C,D. 研究結果および考察

全経過を通じて診療録の後方視的検索により, メイヨーCBD 診断基準 (Boeve BF et al. 2003) ないし改訂ケンブリッジ CBD 診断基準を満たした症例は 10 例 (67.9 ± 9.3 歳, 男:女=6:4) であり, 内訳は CBD3 例, PSP3 例, アルツハイマー病 3 例, 非典型的 4 リピートタウオパチー 1 例であった. タウオパチーの頻度は 70% であり, これは欧米での報告の 68% とほぼ同程度であった. この結果から, PSP と CBD を生前に区別するのは困難であることが示された. また CBS の臨床像を呈するタウオパチー以外の疾患としては, アルツハイマー病が最も高頻度であった. アルツハイマー病は髄液中や血清中のバイオマーカーの開発が進んでおり, 本症を確実に診断し除外することで, タウオパチーの診断感度は増強すると考えられる.

次にメイヨー基準と改定ケンブリッジ基準の診断感度を検討した. 発症後 2 年以内ではいずれも 10% であり, 全経過を通じるとメイヨー基準では 90%, 改定ケンブリッジ基準では 100% の診断感度であった. この結果からは, 治療介入が有効と考えられる早期に診断することは極めて困難であることが示唆される. 一方 2013 年 Neurology に発表された CBD 診断基準 (Armstrong MJ et al. Neurology 2013;80;496-503) についても検討した. 発症後 2 年以内では possible, probable いずれも 1 例であり, 病理診断はアルツハイマー病であった. また全経過を通じての解析では possible として CBD3 例, PSP1 例が追加された. このことから, 日本人において, いずれの臨床診断基準も十分な診断感度を持たないことが示された. 臨床症状では, CBD に特異的な臨床症状は

見いだせなかった. また PSP のみで, 開眼失行, 小脳性運動失調を, アルツハイマー病では全例でミオクローヌスを認めた. これらの所見は CBD との鑑別に有用である可能性がある.

E. 結論

- 日本人 CBS も背景病理は多彩である
- 発症 2 年に限ると, CBS, CBD いずれの臨床診断基準も感度が低い

F. 研究発表

1. 論文発表

Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, Oyake M, Aida I, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov Disord.* 2013 Nov 20. doi: 10.1002/mds.25746.

Kanazawa M, Tada M, Onodera O, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Dec;19(12):1149-51.

2. 学会発表

CBSの臨床および背景疾患 下畑 享良, 西澤 正豊 日本神経学会学術大会 2013

Early Clinical Features in Japanese Patients with Pathologically Proven Progressive Supranuclear Palsy with Cerebellar Ataxia. Masato Kanazawa, Takayoshi Shimohata, Mari Tada, Osamu Onodera, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, 2013 AAN meeting

Clinicopathological Analysis of Japanese Patients with Corticobasal Syndrome. Haruka Ouchi, Takayoshi Shimohata, Yasuko Toyoshima, Mari Tada, Hitoshi Takahashi and Masatoyo Nishizawa 2012 AAN Meeting

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業）
分担研究年度終了報告書

次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に関する研究
研究分担者 村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター 神経内科 部長

研究要旨

高齢者ブレインバンクは、高齢者在宅支援総合救急病院連続開頭剖検例と、他施設剖検例中ブレインバンク登録同意を得た症例により構成されている。すでにブレインバンクとしてのゲノム提供を行っていたが本研究への協力のため、進行性核上性麻痺（PSP）1,000例以上、皮質基底核変性症（CBD）400例以上を有する米国メイヨークリニックブレインバンクとの対抗を考慮した。神経病理学的正常コントロールゲノムに加え、発症前 PSP 症例の提供で、独自の貢献が可能となった。

A.研究目的

次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に関し、神経病理学的に確定診断された神経難病及びその前駆病変を呈する症例と、変性型所見を有さない厳密なコントロールを提供することで、本研究に貢献する。

B.研究方法

高齢者在宅支援総合救急病院連続開頭剖検例と、高齢者ブレインバンクが診断に最終責任をとっている高齢者ブレインネットワーク施設難病剖検例中、登録同意が得られた症例について、半脳凍結、半脳固定を原則とするリソース構築を行う。神経病理診断は国際標準免疫染色の組み合わせに基づき行う。DNA 品質は、apoE 遺伝子型決定により、RNA 品質は RNA Integrity Number (RIN) により担保する。

(倫理面への配慮)

高齢者ブレインバンクについては、施設倫理委員会承認済みである。高齢者ブレインバンクプロジェクトについては、ネットワーク加入施設倫理委員会に承認済みである。

C.研究結果

神経病理学的に変性型老化性変化が僅少であり、脳血管障害性病変を含まず、認知症のない 200 例をコントロールとして提供した。

CBD/ PSP 群については、以前に米国 PSP バンクよりのゲノム取得斡旋時に東京大学神経内

科には提供済みであったこと、米国 PSP ブレインバンクには 1000 例以上の病理診断確定 PSP 例が存在することより、別の貢献の可能性を検討した。

Lewy 小体病においては、Lewy 小体を有する症例は高齢者ブレインバンク半脳凍結例のほぼ 1/3 を占め、パーキンソン病（PD）ないしレビー小体型認知症（DLB）と診断されるものは、およそ 5% であり、発症前 Lewy 小体病（pLBD）は臨床的 Lewy 小体病（PD/ DLB）の 6 倍程度存在する。

当施設連続剖検例中 2006 年 4 月から 2011 年 4 月までの、当施設連続開頭剖検例 324 例を、抗 4 リピートアイソフォルム特異抗体（RD4）を含む変性型老化蓄積異常蛋白の網羅的検索から、tufted astrocyte (図 1) が中脳に存在した 34 例を抽出し、臨床的に CBD/ PSP と診断されていた 5 例を除く 29 例について、タウ病変分布が PSP に一致することを確認した。これらを preclinical PSP (pPSP) と定義した。PSP と pPSP の比率は、PD/ DLB と PLBD の比にほぼ一致する結果であった。

D.考察

米国 PSP ブレインバンク蓄積 1000 例以上に対抗するため、pPSP を抽出した。当施設内で既に提供した PSP 例に加え新たな 5 例と 29 例の pPSP は、高齢者ブレインバンクには正確な性・年齢一致コントロールが存在することに加え、

Lewy body disease における貢献同様、PSP ゲノム研究に貢献できる可能性がある。

E. 結論

高齢者ブレインバンクの、変性疾患網羅的検討の成果として、正常コントロール、PSP に加え、pPSP を抽出し、ゲノム研究リソースを構築できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S:

Neuropathologic analysis of Lewy- related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa.

Neuropathology 2013; 33: 47-58 (2013年度日本神経病理学会賞)

2. Miyakawa S, Ogino M, Funabe S, Uchino A, Shimo Y, Hattori N, Ichinoe M, Mikami T, Saegusa M, Nishiyama K, Mori H, Mizuno Y, Murayama S, Mochizuki H: Lewy body pathology in a patient with a homozygous Parkin deletion. *Mov Disord* 2013; 28(3): 388-391.

3. Nonaka, T., Masuda-Suzukake, M., Arai, T., Hasegawa, Y., Akatsu, H., Obi, T., Yoshida, M., Murayama, S., Mann, D. M., Akiyama, H. and Hasegawa, M. (2013) Prion-like Properties of Pathological TDP-43 Aggregates from Diseased Brains. *Cell Rep* 4 (1): 124-34

4. Hasegawa M, Watanabe S, Kondo H, Akiyama H, Mann DMA, Saito Y, Murayama S: 3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* DOI 10.1007/s00401-013-1191-9 (open access)

5. Dan A, Takahashi M, Masuda-Suzukake M, Kametani F, Nonaka T, Kondo H, Akiyama H, Arai T, Mann DMA, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Hasegawa M: Extensive deamidation at asparagine residue 279 accounts for weak immunoreactivity of tau with RD4 antibody in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathologica Communications* 2013, 1:54 doi:10.1186/2051-5960-1-54

2. 学会発表

1. Hatsuta H, Takao M, Ishii K, Ishiwata K, Saito Y, Kanemaru K, Arai T, Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Murayama S: 11C-Pittsburgh compound B PET imaging and postmortem neuropathologic analysis of amyloid β accumulation. *Human Amyloid Imaging*, Jan 16-18 2013, Miami.

2. Murayama S, Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Itoh S, Nogami A, Uchino A, Saito Y,: Systemic distribution of Lewy body pathology in an aging cohort. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Australia Sydney,

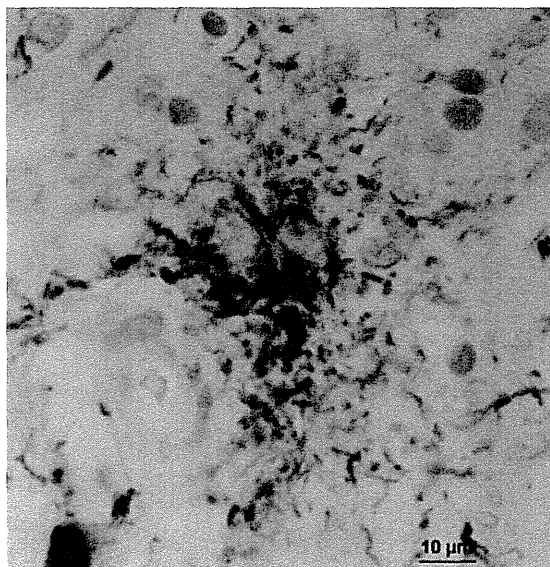


図 1. Tufted astrocyte (中脳、抗 4 リピートタウアイソフォーム特異抗体 : RD4 免疫染色)

June 16-20 2013

3. Morimoto S, Kokubo Y, Hatsuta H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunohistochemical Study of the Cerebellum in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Parkinson-Dementia Complex (PDC) in Kii Peninsula (ALS/PDC Kii, Muro Disease) . Alzheimer's Association International Conference. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013

4. Kanemaru K, Kanemaru I, Murayama S: nCSF SAPP β , Beta-Amyloid 42, Tau and P-Tau Levels in Alzheimer's Disease and Dementia With Lewy Bodies. Alzheimer's Association International Conference 2013. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013

5. Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Koyano S, Nishizawa M, Yokoseki A, Takeda M, Yoshiyama K, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. The XXIth World Congress of Neurology, 9/21-9/26, 2013, Vienna, Austria

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

次世代シークエンサーを用いた孤発性の神経

難病の発症機構の解明に関する解析研究

研究分担者 望月 秀樹 大阪大学大学院医学系神経内科学 教授

研究要旨

パーキンソン病の発症及び臨床的多様性には様々な要因が関与している。大阪大学神経内科学では、クリニカルパスを利用した前向きコホート研究に取り組んでいる。パーキンソン病の包括的なデータベース構築具体的には背景因子、臨床・画像・生理学・生化学データの蓄積・解析を構築する。その中で、微量 α シヌクレイン蛋白解析を中心とした High throughput assay of amyloid formation の確立し、解析を開始した。今後は、そのデータを元に発症機序の解明に関する解析研究を行う。

A.研究目的

パーキンソン病の臨床における問題点としては、臨床像が多彩である点。すなわち Rigid-Akinetic type や tremor-dominant type など臨床背景が異なり、進行速度が様々発症年齢に幅があり、薬剤反応性が異なる。また病勢進行を客観的に評価する指標に乏しい。従来の staging は運動症状を中心とした評価で、Preclinical stage での non-motor symptom 進行期では運動機能の変化よりも認知機能・精神機能などの影響が大きくなる。臨床的多様性をもたらす因子の解明が急務であり、詳細な臨床情報に基づく経時的変化と、遺伝学的情報を含めた背景因子との関連を検討する目的でパーキンソン病患者の層別化に寄与する様々な臨床指標を取り入れた包括的なデータベースの構築を目指す。

B.研究方法

クリニカルパスを利用した前向きコホート研究を目指す。具体的には、非運動症状を中心に経時的変化を follow up する。目標症例数は 50~80 例/年とする。さらに画像データ (MRI/DATscan)、遺伝学的データ、生化学的データとの融合を目指す。将来的な介入試験に向けた historical control クリニカルパスを利用した効率的な情報収集や血液・髄液サンプルなどを用いた α シヌクレインの機能解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、大阪大学大学院医学系研究科の倫理委員会にて承認されている。

C.研究結果

パーキンソン病患者の層別化に寄与する、様々な臨床指標を取り入れた包括的なデータベース・システムを構築した。血液・髄液サンプルなどを用いた α シヌクレインの機能解析・定量のために微量アミロイド蛋白凝集解析を目指した High throughput assay を共同研究者の後藤らと確立した。現在患者サンプルにて解析を開始している。

D.考察

パーキンソン病の多彩な臨床症状を解明するために、前向きコホート研究を立ち上げ、背景因子を含めた臨床解析を推進している。これらの蓄積は、新規薬剤や新たな検査法が確立したために発症機構解明にさらに有用な手法となりうる。患者髄液からの α シヌクレイン同定や精製蛋白への影響を解析することで新たな診断マーカーが確立できると期待されている。

E.結論

パーキンソン病の多彩な臨床症状、特に

non-motor に関する臨床所見は発症機序から、進行期での影響が大きく、その背景因子の解明を開始している。特に α シヌクレインがキーとなり、患者サンプルと α シヌクレイン凝集を検討するシステムが遂に確立できた。特に多数のサンプルを同時に検討できるシステムであり、今後の治療戦略に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Yasuda T, Nakata Y, Choong CJ, Mochizuki H. Neurodegenerative changes initiated by presynaptic dysfunction. Transl Neurodegener. 2013 Aug 7;2(1):16.
2. Mochizuki H, Choong CJ, Yasuda T. The promises of stem cells: stem cell therapy for movement disorders. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Jan;20 Suppl 1:S128-31

2. 学会発表

XX world congress of Parkinsonism and related disorders Geneva

1. XX world congress of Parkinsonism and related disorders Geneva ; Plenary Session George Cotzias Symposium - Emerging Conservative Strategies in

MD ; The promises of Stem Cells - Speaker: Hideki Mochizuki Dec 10, 2013

2. ASENT 16th Annual meeting pipeline session Hideki Mochizuki Gene therapy for PD Bethesda USA 21 Feb 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業）
「次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明に関する研究」班
分担研究年度終了報告書

相模原病院のバイオリソース構築に関する研究－2
研究分担者 長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科医長

研究要旨

昨年度に引き続きバイオリソースの構築を行った。DNAについては7検体が送付済みで、髄液15検体（PSP8例、CBD4例、FTD3例）、血清13検体（PSP5例、CBD7例、FTD1例）、DNA13検体（PSP5例、CBD7例、FTD1例）、剖検例9検体（PSP5例、CBD3例、FTD1例）の収集ができた。臨床解析としてはCBDについて臨床像と画像との対比を行い、バイオリソースとしてのMRI、脳血流シンチグラムについて検討し、臨床像と画像診断との間に有意な関連を認めた。

A.研究目的

孤発性神経難病、特にタウオパチーの発症機構の解明を行うため、バイオリソースの構築を行うことを目的に研究を進めてきている。臨床情報とマッチした画像、血液、髄液、DNA、剖検資料について、説明と同意の方法の院内統一化、採取方法、保存方法などの収集システムを構築した。

B.研究方法

生体資料、剖検材料の採取の際には患者および家族に説明と同意を行った。血液、髄液、DNAについては定法に従って採取し冷凍保存した。剖検材料については脳半切をホルマリン標本、他の半切を凍結保存とした。脳の凍結保存についてはブレインリソースシステムの方法に準じて保存した。

(倫理面への配慮)本研究を開始するにあたり、当院倫理審査を受審し承認された。臨床研究の指針、遺伝子診断に関する指針を遵守し、個人情報の漏洩がないよう細心の注意を払って研究を行った。

C.研究結果

平成26年1月末の時点で、CBD8症例、PSP20症例の通院患者が同定されている。入院等でバイオリソースの採取を行っており、髄液15検体（PSP8例、CBD4例、FTD3例）、血清13検体（PSP5例、CBD7例、FTD1例）、DNA13検体（PSP5例、CBD7例、FTD1例）、剖検例9検体

（PSP5例、CBD3例、FTD1例）の収集ができた。本年度はこれに加えMRIや脳血流シンチグラムとCBDの臨床症状とを検討し、良好な対比を得ることができ、画像所見の有用性が確認できた。

D.考察

バイオリソースの質の向上と症例数の蓄積を目指して研究を進めている。ほぼ予定症例数の達成はできたと考えているが、海外の資料収集状況に対抗した成果を上げるには、精度を増すこと、特異性を打ち出すことにつきと思われ、今回の対象であるタウオパチーについてはハプロタイプが欧米人と異なる点に着目した解析方法を講じる必要がある。我が国の独自性が明らかになれば、タウオパチーの病態解明について新たな視点が得られ、疾患の原因究明、病態解明に寄与することが期待できる。

F.研究発表

1. 論文発表
- 1) Aasly JO... Hasegawa K, Y..., et al: Cerebrospinal fluid amyloid β and tau in LRRK2 mutation carriers. Neurology 78:55-61,2012.
2. 学会発表
- 1) 堀内恵美子ら：日本神経学会総会予定

G.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
服部信孝、波田野琢、西岡健弥、富山弘幸	「総論、〈専門医の立場から〉パーキンソン病の病態と治療の現状と近未来的治療、	企画：一般社団法人日本女性薬剤師会 監修：越前宏俊	平成 25 年度薬剤師継続学習通信教育講座 第 5 回パーキンソン病 - さまざまな症状に対応する薬物の評価	一般社団法人日本女性薬剤師会発行	東京	2013	1-33
服部信孝	04 抗パーキンソン病薬	編集：堀正二、他 監修：高久史麿	治療薬ハンドブック 2014 薬剤選択と処方のポイント	株式会社じほう	東京	2014	75-79
富山弘幸、服部信孝	12 番染色体に連鎖する遺伝性パーキンソン病 (PARK8)、III変性疾患、錐体外路系疾患・パーキンソニズムを主とする疾患、家族性パーキンソン病優性遺伝性パーキンソン症候群	トップオナー：水澤英洋、 代表：瓦谷秀治	別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 27、神経症候群 (第 2 版) (II) - その他の神経疾患を含めて -	日本臨床社	大阪	2014	77-81
船山 学、安藤真矢、服部信孝	16 番染色体に連鎖する遺伝性パーキンソン病 (PARK17)、III変性疾患、錐体外路系疾患・パーキンソニズムを主とする疾患、家族性パーキンソン病優性遺伝性パーキンソン症候群	トップオナー：水澤英洋、 代表：瓦谷秀治	別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 27、神経症候群 (第 2 版) (II) - その他の神経疾患を含めて -	日本臨床社	大阪	2014	82-85
西岡健弥、服部信孝	6 番染色体に連鎖する遺伝性パーキンソン病 (PARK2)、III変性疾患、錐体外路系疾患・パーキンソニズムを主とする疾患、家族性パーキンソン病優性遺伝性パーキンソン症候群	トップオナー：水澤英洋、 代表：瓦谷秀治	別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 27、神経症候群 (第 2 版) (II) - その他の神経疾患を含めて -	日本臨床社	大阪	2014	88-92

波田野琢、服部信孝	1 番染色体に連鎖する遺伝性パーキンソン病 (PARK6, PARK7, PARK9 (Kufor-Rakeb 症候群), PARK10, PARK16)、III 変性疾患、錐体外路系疾患・パーキンソニズムを主とする疾患、家族性パーキンソン病 優性遺伝性パーキンソン症候群	トップオナー:水澤英洋、代表:瓦谷秀治	別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 27、神経症候群 (第2版) (II) -その他の神経疾患を含めて-	日本臨床社	大阪	2014	93-98
長谷川一子	パーキンソン病治療における DDS 開発へのメディカルニーズ	安保公介 企画編集	「DDS 製剤の開発・評価と実用化手法」	技術情報協会	東京	2013	
長谷川一子	疫学	梶龍兒編集	ジストニアのすべて-最新の治療指針-	診断と治療社	東京	2013	5-8
長谷川一子, 豊島至	一次性遺伝性ジストニアの診断と治療	梶龍兒編集	ジストニアのすべて-最新の治療指針-	診断と治療社	東京	2013	48-52
長谷川一子 (ハンチントン病研究グループ)	ハンチントン病と生きる-よりよい療養のために-	神経変性疾患に関する調査研究班ハンチントン病研究グループ	神経変性疾患に関する研究班編	東京都立神経病院事務局	東京	2013	
長谷川一子	ハンチントン病; 疫学, 臨床症状, 検査, 診断, 治療・効果判定・リハビリテーション, 経過・予後, 患者・家族への指導・アドバイス, 看護師・メディカルなどへの指導・アドバイス	中嶋健二, 天野直二, 下濱俊, 富本秀和, 三村将編	認知症ハンドブック	医学書院	東京	2013	
長谷川一子	その他の変性疾患	高橋良輔 専門編集	パーキンソン病と運動異常	中山書店	東京	2013	469-476
長谷川一子	ハンチントン病	監修 山口徹, 北原光夫, 総編集:	今日の治療指針 私はこう治療している	医学書院	東京	2014	860-861

		福井次矢, 高木誠, 小室一成					
--	--	-----------------	--	--	--	--	--

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 β and Differential Drug Responsiveness.	Cell Stem Cell	2	487-496	2013
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
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
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 QBP1 as a therapy for the polyglutamine diseases.	Neurotherapeutics	10	440-446	2013
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,	Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy.	N Engl J Med	369	233-244	2013

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, <u>Nakashima K</u> , 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.					
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, Miyagoe-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
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
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 α -synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression.	J Hum Genet	58	711-719	2013
Yagi H, Nakagawa N, Saito T, Kiyonari H, Abe T, <u>Toda T</u> , Wu SW, Khoo KH, Oka S, Kato K.	AGO61-dependent GlcNAc modification primes the formation of functional glycans on α -dystroglycan.	Sci Rep	3	3288	2013

Jiao H, Many H, Wang S, Zhang Y, Li X, Xiao J, Yang Y, Kobayashi K, <u>Toda T</u> , Endo T, Wu X, Xiong H.	Novel POMGnT1 mutations cause muscle-eye-brain disease in Chinese patients.	Mol Genet Genomics	288	297-308	2013
Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, Yokoyama K, Kuroiwa Y, Hattori N, Okamoto T, Murata M, <u>Toda T</u> , Miyake S, Yamamura T.	Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica.	PLoS One	8	e83036	2013
Hirano K, Tanaka T, Ikeda Y, Yamaguchi S, Zaima N, Kobayashi K, Suzuki A, Sakata Y, Sakata Y, Kobayashi K, <u>Toda T</u> , Fukushima N, Ishibashi-Ueda H, Tavian D, Nagasaka H, Hui SP, Chiba H, Sawa Y, Hori M.	Genetic mutations in adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor- γ in patients with triglyceride deposit cardiomyovascularopathy.	Biochem Biophys Res Commun	443	574-579	2014
Heckman MG, Elbaz A, Soto-Ortolaza AI, Serie DJ, Aasly JO, Annesi G, Auburger G, Bacon JA, Boczarska-Jedynak M, Bozi M, Brighina L, Chartier-Harlin MC, Dardiotis E, Destée A, Ferrarese C, Ferraris A, Fiske B, Gispert S, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Jeon BS, Kim YJ, Klein C, Kruger R, Kyratzi E, Lin CH, Lohmann K, Loriot MA, Lynch T, Mellick GD, Mutez E, Opala G, Park SS, Petrucci S, Quattrone A, Sharma M, Silburn PA, Sohn YH, Stefanis L, Tadic V, Tomiyama H, Uitti RJ, Valente EM, Vassilatis DK, Vilariño-Güell C, White LR, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Wu RM, Xiromerisiou G, Maraganore DM, Farrer MJ, Ross OA; Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease	The protective effect of LRRK2 p.R1398H on risk of Parkinson's disease is independent of MAPT and SNCA variants.	Neurobiol Aging	35	266.e5-14	2014