

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.

## 2. 学会発表

- 1) Takigawa H, et al. Prevalence of Progressive  
Supranuclear Palsy in Yonago, Japan.  
15th EFNS congress
- 2) Nomura T, et al. Comparison of  
polysomnographic findings and REM sleep  
behavior disorder related symptoms between  
patients with progressive supranuclear  
palsy and those with Parkinson' s disease.  
World sleep 2011
- 3) Nomura T, et al. Difference in RBD  
manifestation between tauopathy and  
alpha-synucleinopathy.  
The 5th International REM Sleep Behavior  
Disorder Symposium
- 4) 瀧川洋史, 他. 鳥取県米子市における進行性核  
上性麻痺 (PSP) の疫学的検討 第 2 報  
第 52 回日本神経学会総会
- 5) 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  
（総合） 分担研究報告書

タウオパチーの解明に向けた戦略と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  
研究協力者 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学

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。これらでは特定のタウ遺伝子領域のハプロタイプ（H1）が危険因子となる事が知られている。欧米人と日本人では H1 ハプロタイプの頻度が異なる。欧米人では一定の割合で H2 ハプロタイプが存在するが、日本人ではほとんどが H1 ハプロタイプである。H1 は複数のサブハプロタイプに分類されるが、このサブハプロタイプの頻度も人種間で異なる。欧米人と日本人の PSP, CBD 患者で共通して認められる構造多型が疾患の危険因子となっている可能性が推察され、両者を詳細に比較することにより、本症に共通した遺伝子配列、ゲノム構造が同定できる可能性がある。今後、病理診断例のゲノムを全国レベルで集積する必要がある。治療方法の開発の為に、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）と称されている。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）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。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、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、まずタウオパチーのゲノム解析の意義と、その目的を達成するための効果的な収集方法について明らかにすることを目的とし、次に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

文献的に現在のタウオパチーのゲノム研究の現状とそれを本邦で行うことの意義について検討し、有意義な結果を出すための試料収集方法について考察した。

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

進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD) では特定のタウ遺伝子領域のハプロタイプ (H1) が危険因子となる事が知られている。さらに PSP に関しては極めて相関の高い一塩基多型が知られている。この欧米の報告ではすでに 1000 例以上の病理診断による PSP を用いており、本邦で世界に寄与する研究成果をあげるためには、同等の症例数を集める必要があり困難である。それでは本邦での活路はどこになるのだろうか。それは同領域の構造の相違にあると考えた。欧米人と日本人では H1 ハプロタイプの頻度が異なる。欧米人では一定の割合で H2 ハプロタイプが存在するが、日本人をはじめとするアジア系人種ではほとんどが H1 ハプロタイプである。さらに H1 は複数のサブハプロタイプに分類されるが、このサブハプロタイプの頻度も異なる。欧米人と日本人の PSP, CBD 患者で共通して認められる構造多型が疾患の危険因子となっている可能性が推察され、両者を詳細に比較することにより、この共通した遺伝子配列、ゲノム構造が同定できる可能性がある。今後、病理診断で確定診断のつ

いた症例について、タウ遺伝子領域の詳細な構造解析を行うことの意義はあり、この研究の為には、病理診断例のゲノムを全国レベルで集積する必要性がある。

次に、病理例の後方視的解析を行った。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 10 例 (67.9±9.3 歳, 男:女=6:4) を対象とした。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。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が感度、特異度共に不十分であった。この事から、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

- 本邦からタウオパチーに関する発信をするには症例の全国レベルでの集積が必要である
- ゲノム構造解析に可能性がある
- 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

1. Hoshi A, Yamamoto T, Shimizu K, Ugawa Y, Nishizawa M, Takahashi H, Kakita A. Characteristics of aquaporin expression surrounding senile plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2012 Aug;71(8):750-9.
2. Kanazawa M, Shimohata T, Endo K, Koike R, Takahashi H, Nishizawa M. A serial MRI study in a patient with progressive supranuclear palsy with cerebellar ataxia. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jun;18(5):677-9.
3. 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.
4. 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

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）  
（総合）分担研究報告書

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、本研究に貢献することが目的である。

#### 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神経病理診断に最終責任をとる高齢者ブレインネットワーク施設剖検例中、ブレインバンク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、当施設倫理委員会承認済みである。高齢者ブレインバンクネットワークについては、ネットワーク加入施設倫理委員会承認済みである。

#### 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。この比率は疾患頻度と進行速度に規定される。

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ーム特異抗体 (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 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、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、厳密な正常コントロールに加え、Lewy

小体病ゲノム研究への貢献と同様、PSP ゲノム研究に貢献しようと考えられる。

ただ、PSP の進行速度を考えた時、Lewy 小体病とほぼ同じ比率であるのは、過剰抽出の可能性がある点には留意が必要である。

## 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

原文原著

1. Kokubo, Y., Morimoto, S., Shindo, A., Hirokawa, Y., Shiraishi, T., Saito, Y., Murayama, S., & Kuzuhara, S: Cardiac (1)(2)(3)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. *Mov Disord*, 2011; 26(12): 2300-2301
2. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S: alpha- synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism demntia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropath Exp Neurol* 2012; 71 (7): 625-30
3. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 2012; 91(2): 320-9
4. Sakurai, Y., Ishii, K., Sonoo, M., Saito, Y., Murayama, S., Iwata, A., Hamada, K., Sugimoto, I., Tsuji, S. and Mannen, T: Progressive apraxic agraphia with micrographia presenting as corticobasal syndrome showing extensive Pittsburgh compound B uptake. *J Neurol* 2013; 260 (8): 1982-91
5. The Multiple-System Atrophy Research

Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 2013;369:233-44

6. 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)

7. 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. Morimoto S, Kokubo Y, Kihira T, Saito Y, Takahashi H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunochemical and immunocytochemical studies of tauopathy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ Parkinson dementia complex (PDC)- Kii. 2012 AANP Meeting, Chicago, June, 2012.
2. Morimoto S, Kokubo Y, Saito Y, Hasegawa M, Kihira T, Yoshida S, Takahashi H, Yoshida M, Kuzuhara S, Murayama S: Establishment of pathology center for ALS/ PDC- Kii, Japan. 2012 AAIC, Vancouver, July 2012
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

## 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

次世代シークエンサーを用いた孤発性パーキンソン病の原因解明のため、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が重要である。そのために、大阪大学では遺伝子診療部に家族性パーキンソン病外来を神経内科学では、クリニカルパスを利用した前向きコホート研究を開始した。さらにその発症機構解明のために遺伝子改変マウスモデルを用いて、加齢に伴い $\alpha$ シヌクレイン凝集を生じうる機序を解明した。今後は、さらに治療戦略を推進する。

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家族性を含めた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。また、その原因蛋白の一つである、 $\alpha$ シヌクレインの解析によりその機能解析を目指している。

B.研究方法

臨床研究

大阪大学遺伝子診療部に家族性パーキンソン病外来設立し、遺伝情報の紹介のみならず家族や本人の心理的支援を行っている。診療などは、必要に応じて神経内科と連携している。データ・ベースの構築は、神経内科にてクリニカルパスを利用した前向きコホート研究を確立した。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する。

基礎研究

$\alpha$ シヌクレイン凝集機構解析のため、遺伝子改変マウスを用いて解析した。特に $\alpha$ シヌクレインが、加齢を伴って凝集するマウス作成・解析に従事した。血液・髄液サンプルなどを用いた $\alpha$ シヌクレインの機能解析システムを設立する。

(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

臨床研究

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 $\alpha$ 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。また、家族性パーキンソン病の遺伝子相談は、すでに3件あり、診察・相談に関しては大変好評である。

基礎研究

PKCによるリン酸化を受けない *Snap25*<sup>S187A/S187A</sup>

マウス（変異マウス）の線条体を用いて、免疫組織化学的及び生化学的解析を行い、SNARE 複合体の機能異常が脳皮質から投射したグルタミン酸作動性の神経終末部選択的に $\alpha$ Syn の凝集を加齢的に促進することを発見し報告した。現在は、患者サンプルによる微量アミロイド蛋白凝集解析を目指した High throughput assay システムを構築した。現在測定を開始したところである（未発表）。

#### D. 考察

遺伝性及び孤発性の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。遺伝性疾患を扱う場合には、遺伝学の情報提示や心理的援助などが要求される。我々は、遺伝子診療部に家族性パーキンソン病専門の外来を設けて対応している。また、基礎研究では $\alpha$ シヌクレインを加齢にともなって凝集するモデルマウスを確立したことにより、その発症機構をさらに検討しているところである。

#### E. 結論

パーキンソン病の発症機構の解明には、詳細な臨床情報、臨床サンプルの蓄積に基づき、次世代シーケンサーなどを駆使してその発症機序に取り組む。また、同時に主要蛋白である $\alpha$ シヌクレインを解析することにより、発症機構から治療戦略まで期待できる。

#### 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. Nakata Y, Yasuda T, Fukaya M, Yamamori S, Itakura M, Nihira T, Hayakawa H, Kawanami A, Kataoka M, Nagai M, Sakagami H, Takahashi M, Mizuno Y, Mochizuki H. Accumulation of  $\alpha$ -synuclein triggered by presynaptic

dysfunction. J Neurosci. 2012 Nov 28;32(48):17186-96.

2. Yasuda T, Nakata Y, Choong CJ, Mochizuki H. Neurodegenerative changes initiated by presynaptic dysfunction. Transl Neurodegener. 2013 Aug 7;2(1):16.
3. 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

##### 3. 学会発表

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 16<sup>th</sup> 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



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  
（総合）分担研究報告書

相模原病院のバイオリソース構築に関する研究

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

質の良いバイオリソースシステムを構築することは疾患の発症機構などを検討するに際し重要な事項である。当科では臨床診断能力の向上に努め、最終確認を病理学的検討により行っている。現在までにタウオパチーを来す症例群について臨床情報の収集、画像所見の撮像、生理学的検査所見の収集を行ってきており、DNAは7検体、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。病理学的所見による最終確認では臨床像との対比において、2症例で不一致であった。これには診断基準の変更を含めて今後の検討が必要である。

#### 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た。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、病因・発症関連遺伝子などの解析、エピジェネティクスによる検討へと勧めていく事を最終目的とした。

#### B.研究方法

生体資料、剖検材料に際して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

バイオリソースのうち生体資料についてDNAは7検体、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。

臨床情報については2年次には臨床診断基準の問題点について報告し、最終年度にはCBDの言語機能について解析し、画像所見の有用性について報告した。

#### D.考察

当科の目的とする症例数については到達できたといえる。今後の展望としては、タウの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行っていく必要がある。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。

#### E.結論

タウオパチーのバイオリソースの構築に寄与することができた。

#### F.研究発表

1. Aasly JO... Hasegawa K, Y..., et al: Cerebrospinal fluid amyloid  $\beta$  and tau in LRRK2 mutation carriers. *Neurology* 78:55-61, 2012 2.

#### 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     |
|--------------|---|---------------------|--|---------|-----|------|---------|
| 野村哲志, ほか     | レム睡眠行動異常症の原因とその対策                                     | 水野美邦 / 近藤智善         | 改訂第2版 よくわかるパーキンソン病のすべて                             | 永井書店    | 大阪  | 2011 | 136-144 |
| 服部信孝         | パーキンソン病の遺伝学と遺伝子診断の手順                                  | 山本光利                | GPレジデントのためのパーキンソン病テキストブック                          | アルタ出版   | 東京  | 2012 | 74-84   |
| 今居 謙, 服部信孝   | 第1章 microRNA 診断神経変性疾患に関与する miRNA とその臨床応用への可能性         | 尾崎 充彦, 黒田 雅彦, 落谷 孝広 | 臨床・創薬利用が見えてきた microRNA, 遺伝子医学 MOOK (1349-2527) 23号 | メディカルドゥ | 東京  | 2012 | 44-47   |
| 和田健二, ほか     | パーキンソン病および同症候群の疫学.                                    | 山本光利                | GP・レジデントのためのパーキンソン病テキストブック                         | アルタ出版   | 東京  | 2012 | 58-65   |
| 古和久典, ほか     | パーキンソン病における認知症の治療とケア.                                 | 山本光利                | GP・レジデントのためのパーキンソン病テキストブック                         | アルタ出版   | 東京  | 2012 | 186-191 |
| 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, <u>長谷川一子</u> | ボツリヌス毒素療法の手引き   | ジストニア<br>2012                | 長谷川一子   | 中外医学社            | 東京 | 2012 | 278-294 |
| <u>長谷川一子</u>                            | 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 |
| <u>長谷川一子</u>                            | パーキンソン病の問診と診断   | 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  |
| 服部信孝, 波田野琢, 西岡健弥, 富山弘幸                  | Ⅰ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<br>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    |
| <u>服部信孝</u>                             | 04 抗パーキンソン病薬  | 編集:堀正二、他<br>監修:高久史磨          | 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, <u>服部信孝</u>                       | 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、<br>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, <u>服部 信孝</u>                | 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                      | トップオナー:水澤英洋、<br>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       | 日本臨床社            | 大阪 | 2014 | 82-85   |

|                                  |  |  |  |                     |    |      |       |
|----------------------------------|--|--|--|---------------------|----|------|-------|
|                                  | 性パーキンソン病<br>優性遺伝性パーキン<br>ソン症候群   |  | を含めてー  |                     |    |      |       |
| 西岡健弥、服部<br>信孝                    | 6 番染色体に連鎖す<br>る遺伝性パーキンソ<br>ン病 (PARK2)、III 変性<br>疾患、錐体外路系疾<br>患・パーキンソニズム<br>を主とする疾患、家族<br>性パーキンソン病<br>優性遺伝性パーキン<br>ソン症候群  | トップオー<br>サー:水澤英<br>洋、<br>代表:瓦谷秀<br>治             | 別冊 日本臨床<br>新領域別症候群<br>シリーズ No. 27、<br>神経症候群 (第 2<br>版) (II) -そ<br>の他の神経疾患<br>を含めてー | 日本臨床<br>社           | 大阪 | 2014 | 88-92 |
| 波田野琢、服部<br>信孝                    | 1 番染色体に連鎖す<br>る遺伝性パーキンソ<br>ン病 (PARK6, PARK7,<br>PARK9 (Kufor-Rakeb<br>症 候 群 ), PARK10,<br>PARK16)、III 変性疾患、<br>錐体外路系疾患・パー<br>キンソニズムを主と<br>する疾患、家族性パー<br>キンソン病 優性遺<br>伝性パーキンソン症<br>候群 | トップオー<br>サー:水澤英<br>洋、<br>代表:瓦谷秀<br>治             | 別冊 日本臨床<br>新領域別症候群<br>シリーズ No. 27、<br>神経症候群 (第 2<br>版) (II) -そ<br>の他の神経疾患<br>を含めてー | 日本臨床<br>社           | 大阪 | 2014 | 93-98 |
| 長谷川一子                            | パーキンソン病治療<br>における DDS 開発へ<br>のメディカルニーズ   | 安保公介 企<br>画編集                                    | 「DDS 製剤の開<br>発・評価と実用化<br>手法」   | 技術情報<br>協会          | 東京 | 2013 |       |
| 長谷川一子                            | 疫学   | 梶龍兒編集  | ジストニアのす<br>べてー最新の治<br>療指針ー   | 診断と治<br>療社          | 東京 | 2013 | 5-8   |
| 長谷川一子, 豊<br>島至                   | 一次性遺伝性ジスト<br>ニアの診断と治療  | 梶龍兒編集  | ジストニアのす<br>べてー最新の治<br>療指針ー   | 診断と治<br>療社          | 東京 | 2013 | 48-52 |
| 長谷川一子<br>(ハンチント<br>ン病研究グル<br>ープ) | ハンチントン病と生<br>きるーよりよい療養<br>のためにー  | 神経変性疾<br>患に関する<br>調査研究班<br>ハンチント<br>ン病研究グ<br>ループ | 神経変性疾患に<br>関する研究班編   | 東京都立<br>神経病院<br>事務局 | 東京 | 2013 |       |
| 長谷川一子                            | ハンチントン病; 疫<br>学, 臨床症状, 検査,<br>診断, 治療・効果判   | 中嶋健二, 天<br>野直二, 下濱<br>俊, 富本秀                     | 認知症ハンドブ<br>ック  | 医学書院                | 東京 | 2013 |       |

|       |   |                                    |                       |      |    |      |         |
|-------|---|------------------------------------|-----------------------|------|----|------|---------|
|       | 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・コメディカルなどへの指導・アドバイス | 和, 三村将編                            |                       |      |    |      |         |
| 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: 福井次矢, 高木誠, 小室一成 | 今日の治療指針<br>私はこう治療している | 医学書院 | 東京 | 2014 | 860-861 |

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  |
|--|---|-----------------|-----|-----------|------|
| Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, <u>Toda T.</u>   | Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy.                | Nature          | 478 | 127-131   | 2011 |
| Kuga A, Ohsawa Y, Okada T, Kanda F, Kanagawa M, <u>Toda T.</u> , Sunada Y.   | Endoplasmic reticulum stress response in P104L mutant caveolin-3 transgenic mice.                         | Hum Mol Genet   | 20  | 2975-2983 | 2011 |
| Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, Chu J, <u>Toda T.</u>   | Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. | J Hum Genet     | 56  | 330-334   | 2011 |
| Sharma M, Maraganore DM, Ioannidis JP, Riess O, Aasly JO, Annesi G, Abahuni N, Bentivoglio AR, Brice A, Van Broeckhoven C, Chartier-Harlin MC, Destée A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Gispert S, <u>Hattori N.</u> Jasinska-Myga B, Klein C, Lesage S, Lynch T, Lichtner P, Lambert JC, Lang AE, Mellick GD, De Nigris F, Opala G, Quattrone | Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease.                             | Neurobiol Aging | 32  | 2108.e1-5 | 2011 |

|   |   |               |                         |           |      |
|---|---|---------------|-------------------------|-----------|------|
| A, Riva C, Rogaeva E, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Theuns J, <u>Toda T</u> , Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Gasser T, Krüger R; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease Consortium.   |   |               |                         |           |      |
| Popiel HA, Burke JR, Strittmatter WJ, Oishi S, Fujii N, <u>Toda T</u> , Wada K, and Nagai Y.  | The Aggregation Inhibitor Peptide QBP1 as a Therapeutic Molecule for the Polyglutamine Neurodegenerative Diseases   | J Amino Acids | doi:10.4061/2011/265084 |           | 2011 |
| Ueda T, Kanda F, Aoyama N, Fujii M, Nishigori C, <u>Toda T</u> .  | Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A.   | Brain Behav   | doi:10.1002/brb3.22     |           | 2011 |
| Tachikawa M, Kanagawa M, Yu CC, Kobayashi K, <u>Toda T</u> .  | Mislocalization of fukutin protein by disease-causing missense mutations can be rescued with treatments directed at folding amelioration.                     | J Biol Chem   | 287                     | 8398-8406 | 2012 |
| Kuga A, Kanagawa M, Sudo A, Chan YM, Tajiri M, Many H, Kikkawa Y, Nomizu M, Kobayashi K, Endo T, Lu QL, Wada Y, <u>Toda T</u> .   | Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing a non-laminin binding form of alpha-dystroglycan. | J Biol Chem   | 287                     | 9560-9567 | 2012 |
| Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, Anderson KJ, Beecham G, Berg D, Biernacka JM, Brice A, Destefano AL, Do CB, Eriksson N, Factor SA, Farrer MJ, Foroud T, Gasser T, Hamza T, Hardy JA, Heutink P, Hill-Burns EM, Klein C, Latourelle JC, Maraganore DM, Martin ER, Martinez M, Myers RH, Nalls MA, Pankratz N, Payami H, Satake W, Scott WK, Sharma M, Singleton AB, Stefansson K, <u>Toda T</u> , | Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database.  | PLoS Genet    | 8                       | e1002548  | 2012 |

|   |  |                         |    |            |      |
|---|--|-------------------------|----|------------|------|
| Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP; 23andMe, The Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium; The International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); The Parkinson's Disease GWAS Consortium; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JP, Bertram L.  |  |                         |    |            |      |
| Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, <u>Aoki M</u> , <u>Hasegawa K</u> , Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, <u>Sobue G</u> , Nakamura Y, Ikegawa S | A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese.                | Hum Mol Genet           | 20 | 3684-3692  | 2011 |
| Iida A, Takahashi A, Deng M, Zhang Y, Wang J, Atsuta N, Tanaka F, Kamei T, Sano M, Oshima S, Tokuda T, Morita M, Akimoto C, Nakajima M, Kubo M, Kamatani N, Nakano I, <u>Sobue G</u> , Nakamura Y, Fan D, Ikegawa S   | Replication analysis of SNPs on 9p21.2 and 19p13.3 with amyotrophic lateral sclerosis in East Asians.                          | Neurobiol Aging         | 32 | 757.e13-14 | 2011 |
| Amo T, Sato S, Saiki S, Wolf AM, Toyomizu M, Gautier CA, Shen J, Ohta S, <u>Hattori N</u> .   | Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects. | Neurobiol Dis           | 41 | 111-118    | 2011 |
| Hassin-Baer S, <u>Hattori N</u> , Cohen OS, Massarwa M, Israeli-Korn SD, Inzelberg R.   | Phenotype of the 202 adenine deletion in the parkin gene: 40 years of follow-up.   | Mov Disord              | 26 | 719-722    | 2011 |
| Hayashi C, Funayama M, Li Y, Kamiya K, Kawano A,  | Prevalence of GJB2 causing recessive profound  | Int J Pediatr Otorhino- | 75 | 211-214    | 2011 |



|   |  |                         |    |           |      |
|---|--|-------------------------|----|-----------|------|
| Suzuki M, <u>Hattori N</u> , Ikeda K.   | non-syndromic deafness in Japanese children.   | laryngol                |    |           |      |
| 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 | 803-807   | 2011 |
| Kawajiri S, Saiki S, Sato S, <u>Hattori N</u> .   | Genetic mutations and functions of PINK1.  | Trends Pharmacol Sci    | 32 | 573-580   | 2011 |
| Kawanabe T, Tanaka R, Sakaguchi Y, Akiyama O, Shimura H, Yasumoto Y, Ito M, <u>Hattori N</u> , Tanaka S.  | Posterior reversible encephalopathy syndrome complicating intracranial hemorrhage after phenylpropanolamine exposure.  | Neurol Med Chir (Tokyo) | 51 | 582-585   | 2011 |
| Morita A, Okuma Y, Kamei S, Yoshii F, Yamamoto T, Hashimoto S, Utsumi H, Hatano T, <u>Hattori N</u> , 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 | 2163-2168 | 2011 |
| 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 | 1227-1233 | 2011 |
| Ogaki K, Motoi Y, Li Y, <u>Tomiyama H</u> , Shimizu N, Takanashi M, Nakanishi A, Yokoyama K, <u>Hattori N</u> .   | Visual grasping in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (microtubule-associated with protein tau): a comparison of N-Isopropyl-p-[(123)I]-iodoamphetamine brain perfusion single photon emission computed tomography analysis with progressive supranuclear palsy. | Mov Disord              | 26 | 561-563   | 2011 |
| Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Aasly JO, Abahuni N, Annesi G, Bacon JA, Bardien S, Bozi M, Brice A, Brighina L, Van   | Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study.   | Lancet Neurol           | 10 | 898-908   | 2011 |

|  |  |                               |      |           |      |
|--|--|-------------------------------|------|-----------|------|
| Broeckhoven C, Carr J, Chartier-Harlin MC, Dardiotis E, Dickson DW, Diehl NN, Elbaz A, Ferrarese C, Ferraris A, Fiske B, Gibson JM, Gibson R, Hadjigeorgiou GM, <u>Hattori N</u> , Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Jeon BS, Kim YJ, Klein C, Kruger R, Kyratzi E, Lesage S, Lin CH, Lynch T, Maraganore DM, Mellick GD, Mutez E, Nilsson C, Opala G, Park SS, Puschmann A, Quattrone A, Sharma M, Silburn PA, Sohn YH, Stefanis L, Tadic V, Theuns J, <u>Tomiyama H</u> , Uitti RJ, Valente EM, van de Loo S, Vassilatis DK, Vilariño-Güell C, White LR, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Wu RM, Farrer MJ; Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium. |  |                               |      |           |      |
| Saiki S, Sasazawa Y, Imamichi Y, Kawajiri S, Fujimaki T, Tanida I, Kobayashi H, Sato F, Sato S, Ishikawa K, Imoto M, <u>Hattori N</u> .  | Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition.                                | Autophagy                     | 7    | 176-187   | 2011 |
| Saiki S, Sato S, <u>Hattori N</u> .  | Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update.   | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 83   | 430-436   | 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 |
| Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Sato S, Iwamura T, <u>Hattori N</u> , Ikeda K.  | Enhanced Hyperthermia Induced by MDMA in Parkinson Knockout Mice.  | Curr Neuropharmacol.          | 9    | 96-99     | 2011 |
| Tanaka R, Sasaki-Ikesawa K, Shimura H, Nishioka K, <u>Hattori N</u> , Tanaka S.  | Methotrexate leukoencephalopathy mimics acute progressive stroke.  | J Neurol                      | 258  | 2083-2085 | 2011 |
| 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   | 1696-1705 | 2011 |

|   |   |   |      |           |      |
|---|---|---|------|-----------|------|
| Usami Y, Hatano T, Imai S, Kubo S, Sato S, Saiki S, Fujioka Y, Ohba Y, Sato F, Funayama M, Eguchi H, Shiba K, Ariga H, Shen J, <u>Hattori N.</u>    | DJ-1 associates with synaptic membranes.  | Neurobiol Dis                             | 43   | 651-662   | 2011 |
| 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   | 1704-1708 | 2011 |
| Yamashiro K, Furuya T, Noda K, Urabe T, <u>Hattori N</u> , Okuma Y.   | Convulsive movements in bilateral paramedian thalamic and midbrain infarction.  | Case Rep Neurol                           | 3    | 289-293   | 2011 |
| Yasuda T, Hayakawa H, Nihira T, Ren YR, Nakata Y, Nagai M, <u>Hattori N</u> , Miyake K, Takada M, Shimada T, Mizuno Y, <u>Mochizuki H.</u>          | Parkin-mediated protection of dopaminergic neurons in a chronic MPTP-minipump mouse model of Parkinson disease.                                     | J Neuropathol Exp Neurol                  | 70   | 686-697   | 2011 |
| Yoritaka A, Shimo Y, Shimo Y, Inoue Y, Yoshino H, <u>Hattori N.</u>   | Nonmotor Symptoms in Patients with PARK2 Mutations.   | Parkinsons Dis                            | 2011 | 473640    | 2011 |
| Uemura Y, Wada-Isoe K, Nakashita S, <u>Nakashima K.</u>   | Mild Parkinsonian signs in a community-swelling elderly population  | J Neurol Sci                              | 304  | 61-66     | 2011 |
| Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, <u>Nakashima K.</u>  | Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire(RBDSQ)in parkinson's disease patients  | Sleep Med                                 | 12   | 711-713   | 2011 |
| Nomura T, Inoue Y, Högl B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, Namba K, <u>Nakashima K.</u>   | Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. | Psychiatry Clin Neurosci                  | 65   | 264-271   | 2011 |
| Shimura H, Tanaka R, Urabe T, Tanaka S, <u>Hattori N.</u>   | Art and Parkinson's disease: a dramatic change in an artist's style as an initial symptom.  | J Neurol                                  | 259  | 879-881   | 2012 |
| Lynch TA, Lam le T, Man Nt, Kobayashi K, <u>Toda T</u> , Morris GE  | Detection of the dystroglycanopathy protein, fukutin, using a new panel of site-specific monoclonal antibodies                                      | Biochem Biophys Res Commun                | 424  | 354-357   | 2012 |
| Sharma M, Ioannidis JPA, Aasly JO, Brice A, Van Broeckhoven C, Annesi G, Bertram L, Bozi M, Crosiers D, Clarke C, Facheris MF, Farrer M, Gispert S, | Large-scale replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci   | Neurology                                 | 79   | 659-667   | 2012 |

|  |   |             |     |             |      |
|--|---|-------------|-----|-------------|------|
| Auburger G, Vilarino-Guell , Garraux G, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, <u>Hattori N</u> , Jeon BS, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Mok VCT, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Opala GM, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogaeva EA, Ross OA, Stefanis L, Stockton J, Satake W, Silburn P, Theuns J, Tan EK, <u>Toda T</u> , Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Xiromerisiou G, Yueh KC, ZHAO YI, Gasser T, Maraganore DM, Krüger R |   |             |     |             |      |
| Tsutsumi M, Kowa-Sugiyama H, Bolor H, Kogo H, Inagaki H, Ohye T, Yamada K, Taniguchi-Ikeda M, <u>Toda T</u> , Kurahashi H  | Screening of genes involved in chromosome segregation during meiosis I: in vitro gene transfer to mouse fetal oocytes                       | J Hum Genet | 57  | 515-522     | 2012 |
| Nakagawa N, Many H, <u>Toda T</u> , Endo T, Oka S  | Human natural killer-1 sulfotransferase (HNK-1ST)-induced sulfate-transfer regulates laminin-binding glycans on $\alpha$ -dystroglycan      | J Biol Chem | 287 | 30823-30832 | 2012 |
| Shirafuji T, Kanda F, Sekiguchi K, Higuchi M, Yokosaki H, Tanaka K, Takahashi H, <u>Toda T</u>   | Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis with esophageal small cell carcinoma  | Int Med     | 51  | 2423-2427   | 2012 |
| Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima C, Cha PC, Sese J, Sugawara H, Iwamoto K, Kato T, Ando J, <u>Toda T</u>   | Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels                            | PLoS ONE    | 7   | e47081      | 2012 |
| Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Bertram L, Bozi M, Barcikowska M, Crosiers D, Clarke CE, Facheris MF, Farrer M, Garraux G, Gispert S, Auburger G, Vilariño-Güell C, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, <u>Hattori N</u> , Jeon BS, Jamrozik Z, Krygowska-Wajs A, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Libioulle C, Murata M, Mok V, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Meitnger   | A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants | J Med Genet | 49  | 721-726     | 2012 |