

## D. 考察

N型を安定化させ、A型生成を抑制する薬剤が、プリオン病の予防に役立つ可能性がある。現在、治験に向かって進みつつあるP092塩には、このような性質があり、本研究によりその作用機序の一端がより明確になった。

## E. 結論

新しく見出されたA型を直接の標的とするプリオン病の予防法開発が可能となる。

### 【参考文献】

該当なし

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Hosokawa-Muto J, Yamaguchi KI, Kamatari YO, Kuwata K. Synthesis of double-fluorescent labeled prion protein for FRET analysis. *Biosci Biotechnol Biochem.*2015 Nov;79(11):1802-9
- 2) Oroguchi Tomotaka, Sekiguchi Yuki, Kobayashi Amane, Masaki Yu, Fukuda Asahi, Hashimoto Saki, Nakasako Masayoshi, Ichikawa Yuichi, Kurumizaka Hitoshi, Shimizu Mitsuhiro, Inui Yayoi, Matsunaga Sachihiko, Kato Takayuki, Namba Keiichi, Yamaguchi Keiichi, Kuwata Kazuo, Kameda Hiroshi, Fukui Naoya, Kawata Yasushi, Kameshima Takeshi, Takayama Yuki, Yonekura Koji, Yamamoto Masaki. Cryogenic coherent X-ray diffraction imaging biological non-crystalline particles using the KOTOBUKI-1 diffraction apparatus at SACLA. *J. Phys. B.* 2015 48(18)184003.
- 3) Honda RP, Xu M, Yamaguchi KI, Roder

H, Kuwata K. A native-like intermediate serves as a branching point between the folding and aggregation pathways of the mouse prion protein. *Structure.* 2015 Sep 1;23(9):1735-42.

- 4) Ma B, Yamaguchi K, Fukuoka M, Kuwata K. Logical design of anti-prion agents using NAGARA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Jan 22;469(4):930-5

### 2. 学会発表

#### 【国際学会一般公演】

- 1) Kazuo Kuwata. Therapeutic approaches to prion disease and other neurodegenerative conditions associated with protein misfolding. Toward a first in human trial of a medical chaperone for prion diseases. Cold Spring Harbor Laboratory, America. Sep15-18,2015

#### 【国際学会ポスター発表】

- 2) Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Kazuo Kuwata : Continuous ultrasonication induces the rapid formation of mPrP aggregates. APPS2015 9月4日~5日 石川音楽堂、石川
- 3) Ryo P. Honda, Kazuo Kuwata : 'A-state' of PrP a branching point between the folding and misfolding pathways. APPS2015 9月4日~5日 石川音楽堂、石川
- 4) Yuji O.Kamatari, Junji Hosokawa-Muto, Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata : Strategy for elucidating abnormal structure of prion proteins using the

double-fluorescent labeling method and FRET analysis. APPS2015 9月4日～5日 石川音楽堂、石川

【国内学会・シンポジウムポスター発表】

- 5) 桑田一夫 : Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone for Prion Diseases 第 56 回日本神経学会学術大会 2015年5月20日～23日 朱鷺メッセ、ホテル日航新潟、新潟
- 6) Toshinobu Shida, Yuji Kamatari, Yoshiki Yamagushi, Kazuo Kuwata, Motomasa Tanaka : Structural Characterization of Two Distinct Yeast Prion Protein Interaction 第 15 回日本蛋白質科学会年会 2015年6月24日～26日 あわぎんホール、徳島
- 7) Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Kazuo Kuwata : Molten globule state and misfolding of a prion protein 第 15 回日本蛋白質科学会年会 2015年6月24日～26日 あわぎんホール、徳島
- 8) Kazuo Kuwata : Elucidation of the pathogenic conversion mechanism of a prion protein, diagnosis and treatment

第 15 回日本蛋白質科学会年会 2015年6月24日～26日 あわぎんホール、徳島

【国内特別講演】

- 9) 桑田一夫 : 新しい in-silico 創薬の方法と実際、一網打尽創薬への挑戦、希少難病治療から始まる真の個別医療の未来へ TRI 講演会 2015年5月12日 先端医療振興財団臨床研究情報センター
- 10) 桑田一夫 : 戦略的 in silico 創薬によるプリオン病治療薬開発 革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略会議 2015年11月6日 日本医療研究開発機構 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

## Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異) 剖検脳における アミロイド $\beta$ 42 の沈着パターン

研究分担者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)  
研究協力者：古川 迪子 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)  
研究協力者：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター  
研究協力者：小林 篤史 東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野  
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野  
研究協力者：浜口 毅 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳医科学専攻  
脳病態医学講座 脳老化・神経病態学  
研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳医科学専攻  
脳病態医学講座 脳老化・神経病態学  
研究協力者：横田 隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)

### 研究要旨

Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS(P105L)) 変異症例の剖検脳を免疫染色にて解析し、 $A\beta$  プラークは主に  $A\beta$ 42 で構成されていることを明らかにし、これらの共局在プラークのいくつかはタウ病理を伴っていることを確認した。PrP<sup>Sc</sup>と共局在する  $A\beta$ 42 の沈着パターンには、通常に加齢が合併したのみでは説明できないものが存在し、PrP<sup>Sc</sup>(P105L)の構造的変化が  $A\beta$ 42 の親和性を増す可能性が推察された。

### A. 研究目的

Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS) 症例の脳病理では、異常プリオン蛋白(PrP<sup>Sc</sup>)とアミロイドベータ( $A\beta$ )が同一プラーク内に共局在することは過去に報告されているが[1-4]、共局在プラークを構成する  $A\beta$  種およびプラークの沈着パターンは明らかとなっていない。

本研究では、PrP<sup>Sc</sup>と  $A\beta$  の局在に関して、共局在プラークを構成する  $A\beta$  種の同定し、両蛋白の沈着パターンの詳細を明らかにするために、Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)(P105L)変異症例について、脳病理学的評価を行った。GSS(P105)は本邦でのみ報告

されている変異で、過去に PrP<sup>Sc</sup>と  $A\beta$  の共局在が報告されている[1]。

### B. 研究方法

症例は 48 歳時に精神症状で発症し、21 年の経過で進行性の認知症、歩行障害を呈した GSS P105L 変異(codon 129 MV 型)の、死亡時 69 歳女性の剖検脳を用いた。

脳の各領域について、通常 HE 染色、および 3F4 抗体を用いた免疫染色を行い、海馬と後頭葉について、連続切片を作成し、3F4 抗体、4G8 抗体、AT8 抗体、 $A\beta$ 40 抗体、 $A\beta$ 42 抗体を用いて免疫染色を行い、病理学的な評価を行った。

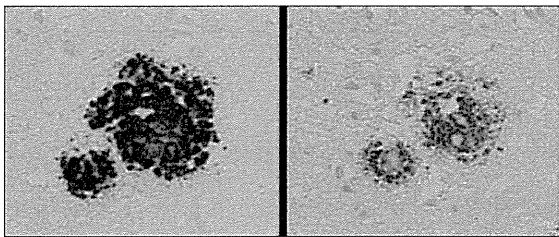
### (倫理面への配慮)

本症例では、プリオン病サーベイランスに対するインフォームドコンセントを本人と家族から得て行い、個人情報 は連結可能匿名化で厳重に管理している。

### C. 研究結果

脳病理所見では、大脳皮質Ⅱ～Ⅲ層に空胞変性、深部白質に神経細胞脱落とグリオシス、白質にマクロファージを伴う軸索変性を認めた。

3F4 抗体を用いた免疫染色では、PrP<sup>Sc</sup>は大脳皮質全層に存在し、diffuse multicentric core plaque、granular plaque、unicentric core plaques の3種類のプラーク沈着パターンを呈した。海馬と後頭葉の連続切片の3F4 抗体、4G8 抗体、AT8 抗体、Aβ40 抗体、Aβ42 抗体を用いた免疫染色では、PrP<sup>Sc</sup> プラークと Aβ プラークについて、3F4 抗体単独陽性の PrP<sup>Sc</sup> プラークや通常の老人斑以外に、両プラークが共局在する沈着パターンを認めた。



(患者脳の連続切片の 3F4 抗体染色 (左) と Aβ42 抗体染色 (右) で、Aβ42 と PrP<sup>Sc</sup> の沈着が重なっていることを確認した。Aβ40 抗体の染色性は認めなかった。)

これら PrP<sup>Sc</sup>- Aβ 共局在プラークと非共局在プラークの頻度は同程度であり、全プラークの中で、重なり型の頻度が最も多かった。PrP<sup>Sc</sup> と共局在する Aβ プラークは主に Aβ42 抗体陽性であり、同一プラークに淡く Aβ40 抗体が陽性に見えるものも認められたがごく

少数であった。これらのプラークの中にはプラーク周囲に AT8 抗体陽性のタウ蛋白の沈着を認めるものも存在した。

### D. 考察

PrP<sup>Sc</sup> と Aβ が同一プラーク内に共局在することは、GSS P102L、P105L、F198S、A117V 変異で報告されているが[1-4]、これまで、どの Aβ 種が主に共局在するのかは分かっておらず、本研究により、共局在する Aβ 種は主に Aβ42 であることが新たに明らかとなった。

本研究では、PrP<sup>Sc</sup> に共局在する Aβ42 の沈着パターンには、通常の加齢に伴う老人斑とは異なるものが存在し、Aβ40・42 の沈着比率は、通常の生成比率 10:1[5]とは明らかに異なっており、PrP<sup>Sc</sup> と Aβ の共局在は単に GSS に加齢が合併してみられた現象ではなく、GSS P105L 変異に伴う PrP の conformation 変化と関連していることが推測された。

### E. 結論

本研究で PrP<sup>Sc</sup> に共局在する Aβ は主に Aβ42 であることが明らかになった。

PrP<sup>Sc</sup> に共局在する Aβ42 の沈着パターンには、通常の加齢が合併したのみでは説明できないものが存在しており、PrP<sup>C</sup>(P105L)が PrP<sup>Sc</sup>(P105L)に構造変化することと共局在することの関連性が示唆された。

### [参考文献]

- 1) Yamazaki M, Oyanagi K, Mori O, Kitamura S, Ohyama M, Terashi A, Kitamoto T, Katayama Y. Variant Gerstmann-Sträussler syndrome with the P105L prion gene mutation: an unusual case with nigral degeneration and widespread neurofibrillary tangles. Acta Neuropathol. 1999; 98(5) ; 506-511.
- 2) Mizuno M, Kitamoto T, Iwaki T, Tateishi J.

Colocalization of prion protein and beta protein in the same amyloid plaques in patients with Gerstmann-Sträussler syndrome. *Acta Neuropathol.* 1992; 83(4); 333-9.

- 3) Ghetti B, Tagliavini F, Masters CL, Beyreuther K, Giaccone G, Verga L, Farlow MR, Conneally PM, Dlouhy SR, Azzarelli B, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. II. Neurofibrillary tangles and plaques with PrP-amyloid coexist in an affected family. *Nurology.* 1989; 39(11); 1453-61.
- 4) Tranchant C, Sergeant N, Wattez A, Mohr M, Warter JM, Delacourte A. Neurofibrillary tangles in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the A117V prion gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63(2); 240-6.
- 5) Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron.* 1994; 13(1); 45-53.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

1. Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *Journal of Epidemiology* 2015, 25, 8-14
2. Mitsuru Yoneyama, Hiroshi Mitoma, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Hiroo Terashi, Takanori Yokota. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison

with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 2015, in press.

3. Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)\*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Quantitating penetrance in a dominant disease gene with large population control cohorts. *Science Translational Medicine.* In press.
4. Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shishido-Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment.

## 2. 学会発表

1. 古川迪子、三條伸夫、日詰正樹、小林篤史、北本哲之、山田正仁、水澤英洋、横田隆徳 V180I 変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的、生化学的特徴の解析 第 56 回日本神経学会学術大会 新潟、2015 年 5 月 21 日
2. Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Tetsuyuki Kitamoto, Masaki Hizume, Yoshikazu Nakamura Tadashi Tukamoto, Shigeo Murayama, Kagari Koshi, Takashi Matsukawa, Shoji Tsuji, Jun Goto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
3. Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
4. Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)\*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Assessing the pathogenicity of rare PRNP variants by comparing case and control allele frequency. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
5. Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Amyloid-β42 deposition in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Japan, September 4-5, 2015
6. Nobuo Sanjo, Tadashi Tsukamoto, Fumiko Furukawa, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
7. Hiroyuki Murai, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshio Tsuboi, Nobuo Sanjo, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Jun-ichi Kira. Clinical and epidemiological survey of

Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015

8. Nobuo Sanjo, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Surveillance of prion diseases in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2015 (symposium).

Kanazawa, Japan, September 4, 2015

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## クロイツフェルト・ヤコブ病 2 次感染リスク保有可能性者 10 年間のフォロー結果

研究分担者：三條 伸夫：東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)  
研究分担者：太組 一朗：日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科  
研究分担者：高柳 俊作：東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻脳神経外科分野  
研究分担者：北本 哲之：東北大学大学院プリオン蛋白研究部門  
研究分担者：中村 好一：自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門  
研究分担者：山田 正仁：金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)  
研究分担者：水澤 英洋：国立精神神経医療研究センター  
研究分担者：児玉南海雄：福島県立医科大学脳神経外科学  
研究分担者：斉藤 延人：東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻脳神経外科分野  
研究分担者：横田 隆徳：東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)

### 研究要旨（クロイツフェルト・ヤコブ病 2 次感染リスク保有可能性者 10 年間のフォロー結果）

平成 16 年に脳外科手術における二次感染リスク保有可能性者(我が国第 1 事例)に関し、登録した 11 症例の 10 年間フォローアップが終了した。患者 11 名（男性 8 名、女性 3 名）のうち、10 年間に 4 例の症例が死亡しており、死因は虚血性心疾患 1 例、誤嚥性肺炎による呼吸不全 3 例で、プリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。診察、および脳 MRI を受けた症例は 4 例で、いずれも認知機能障害や拡散強調画像による異常信号を認めていなかった。他院で白内障の手術を受けた例においては、重要な事項が保有可能性者や家族が理解していると言い難い部分があった。症例カルテ保存については今後も当該病院において管理してゆくこととなった。硬膜移植例の潜伏期間を考えると、11 年目以降もフォローアップを継続すべきと思われた。

(\*本研究は当該病院担当者との共同研究である)

#### A. 研究目的

平成 16 年に脳外科手術における二次感染リスク保有可能性者(我が国第 1 事例)に関し、登録した 11 症例の 10 年間フォローアップが終了したので、結果を報告する。

#### B. 研究方法

患者の内訳は男性 8 名、女性 3 名の合計 11 名で、来院可能な症例は来院していただき、サーベイランス委員と面接し、来院不可能な症例は電話による問い合わせを行った。各症例のカルテを確認し、外来受診時における訴え



とそれに対する医療機関の対応を確認した。すでに他院にて経過観察を受けている症例に関しても、来院可能な症例は来院面談・診察を行った。

### (倫理面への配慮)

リスク保有可能性者のフォローに関しては、プリオン病サーベイランス事務局の設置されている施設にて倫理審査承認がされ、各個人から書面によるインフォームドコンセントを得た。個人情報には連結可能匿名化で厳重に管理している。

## C. 研究結果

術後 10 年間に 4 例の症例が死亡しており、死因は虚血性心疾患 1 例、誤嚥性肺炎による呼吸不全が 2 例、骨折後に寝たきりとなり肺炎による呼吸不全が 1 例であった。そのうち 2 例は術後 2 年以内に痙攣発作と認知機能の変動を認めていたがプリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。診察、および脳 MRI を受けた症例は 4 例で、いずれも認知機能障害や拡散強調画像による異常信号を認めていなかった。10 年間に認めていた訴えとして、歩行時のふらつき(1 名)、頭痛(1 名：歩行時のふらつきと同一者)、複視(1 名)、もの忘れの悪化(1 名)、目が見えにくい(1 名：白内障にて手術を受けた)があった。他覚的な所見としては脳室の拡大(1 例)であった。1 例でもの忘れの悪化が認められ、精査の結果アルツハイマー病の発症が疑われた。連絡が取れない症例が 2 例あった。

## D. 考察

病院側と症例の信頼関係はおおむね良好であり、電話による問い合わせに対しても協力的な症例が多かった。一方、問い合わせの電話が繋がらないなど、病院側のフォロー体制は十分であるとは、必ずしも言い切れない面

もあった。もの忘れの悪化を自覚していた症例は、当該病院への問い合わせはなく、こちらから連絡するまで診療を受けていなかった点は、今後の課題である。白内障の手術を受けた例においては、眼科医にリスク保有可能性であることを話してはおらず、眼科医からの問い合わせも無かった。カルテ保存については今後も当該病院で可能であるとのことだが、症例のフォローを続けることは困難な部分がある可能性が示唆された。硬膜移植例では約 30 年の潜伏期間が報告されており、11 年目以降もフォローアップを継続すべきと思われる。

## E. 結論

10 年間に 4 例の症例が死亡しており、残りの 6 例を含めて、プリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

1. Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, **Nobuo Sanjo**, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *Journal of Epidemiology* 2015, 25, 8-14
2. Mitsuru Yoneyama, Hiroshi Mitoma, **Nobuo Sanjo**, Maya Higuma, Hiroo Terashi, Takanori Yokota. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 2015, in press.
3. Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y.

McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, **Nobuo Sanjo**, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)\*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Quantitating penetrance in a dominant disease gene with large population control cohorts. *Science Translational Medicine*. In press.

4. **Nobuo Sanjo**, Satoko Kina, Yukiko Shishido-Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Internal Medicine* 2015, in press

## 2.学会発表

1. 古川迪子、三條伸夫、日詰正樹、小林篤史、北本哲之、山田正仁、水澤英洋、横田隆徳. V180I 変異遺伝性クロイツフェル

ト・ヤコブ病の病理学的、生化学的特徴の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015 年 5 月 21 日

2. Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Tetsuyuki Kitamoto, Masaki Hizume, Yoshikazu Nakamura Tadashi Tukamoto, Shigeo Murayama, Kagari Koshi, Takashi Matsukawa, Shoji Tsuji, Jun Goto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. *Prion* 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
3. Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. *Prion* 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
4. Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick

- Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)\*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Assessing the pathogenicity of rare PRNP variants by comparing case and control allele frequency. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
5. Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Japan, September 4-5, 2015
  6. Nobuo Sanjo, Tadashi Tsukamoto, Fumiko Furukawa, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
  7. Hiroyuki Murai, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshio Tsuboi, Nobuo Sanjo, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Jun-ichi Kira. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
  8. Nobuo Sanjo, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Surveillance of prion diseases in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2015 (symposium). Kanazawa, Japan, September 4, 2015
  - 9.

H.知的財産権の出願・登録状況  
なし

**1.特許取得**

なし

**2.実用新案登録**

なし

**3.その他**

なし

## プリオン病サーベイランスにおける調査票の2011年以降の回収状況

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

研究分担者：所属機関	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
氏名	塚本 忠
研究協力者：所属機関	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学
氏名	山田 正仁
所属機関	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
氏名	齊藤 延人
所属機関	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
氏名	北本 哲之
所属機関	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
氏名	中村 好一
所属機関	国立保健医療科学院健康危機管理部
氏名	金谷 泰宏
所属機関	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・神経病理学
氏名	村山 繁雄
所属機関	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
氏名	佐藤 克也
所属機関	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学
氏名	原田 雅史
所属機関	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
氏名	太組 一朗
所属機関	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科
氏名	森若 文雄
所属機関	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
氏名	青木 正志
所属機関	新潟大学脳研究所神経内科学
氏名	西澤 正豊
所属機関	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
氏名	田中 章景
所属機関	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
氏名	犬塚 貴
所属機関	大阪大学大学院医学系研究科神経内科
氏名	望月 秀樹
所属機関	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
氏名	阿部 康二
所属機関	九州大学大学院医学研究院神経内科学
氏名	村井 弘之
所属機関	F M東京クリニック
氏名	田村 智英子
所属機関	大阪大学大学院工学研究科極限生命工学
氏名	古賀 雄一
所属機関	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学
氏名	三條 伸夫

## 研究要旨（プリオン病サーベイランスにおける調査票の2011年以降の回収状況）

わが国のプリオン病は、平成11年4月1日から平成27年9月31日までのサーベイランス委員会のデータによると合計2597例の診断を行っている(1)。発症した症例の悉皆調査を目標としているため、主治医からの調査票の回収率を上げる必要がある。プリオン病サーベイランス事務局からの依頼に対して、主治医から調査票として情報を得ることができる回収率の現状を調べ、回収率向上のための対策を考察する。

### A. 研究目的

サーベイランス事業では、プリオン病として調査された症例の悉皆的診断をおこなっているが、複数のルートからプリオン病サーベイランス事務局に発症の連絡が届いた際に主治医に送付する調査票の未返送（未回収）数が少なくないことが問題になっている。そこで、2011年度からの調査票の返送がない症例について、各ブロックの専門医から調査票の記載を改めて主治医に再度依頼している。2015年11月時点での各地区別の未回収調査票に関する統計を取り、それぞれの地区の面積・人口などから回収率との関連を調べた。

### B. 研究方法

厚生省ルート、東北大ルート、長崎大ルートからの情報に基づき、サーベイランスの調査票を事務局から発送したものの返送がない（回収されていない）例について、2015年11月の時点での統計（事務局からの調査依頼数、返送件数（回収件数）、回収率を割り出した。

（倫理面への配慮）

### C. 研究結果

2015年11月時点で、2011, 2012, 2013, 2014年の未回収症例に対する依頼数は全国でそれぞれ126, 111, 118, 245件であり、そのうち回収症例数は、それぞれ37, 33, 23, 97件、したがって、回収率は29, 30, 19, 40%であった。

2011-2014年の依頼件数（調査票未回収につ

き）は全国で600件、このうち返送されたのは190件、回収率は31.7%であった。まだ回収されていない調査票の数は都道府県別では、東京都が65件、大阪府が53件、兵庫県が46件、茨城県23件、京都府が22件であった。

2011年～2014年ブロック別  
初回収率

ブロック	2011年	2012年	2013年	2014年
A	100%	100%	95%	100%
B	69%	43%	59%	17%
C	53%	70%	73%	63%
D	45%	61%	68%	51%
E	100%	100%	100%	86%
F	100%	90%	90%	87%
G	100%	98%	96%	66%
H	45%	57%	49%	18%
I	69%	93%	91%	43%
J	96%	92%	93%	58%

2011年～2014年ブロック別  
再依頼後回収率

ブロック	2011	2012	2013	2014
A	100%	100%	100%	100%
B	69%	62%	63%	62%
C	71%	91%	86%	78%
D	75%	82%	81%	71%
E	100%	100%	100%	99%
F	100%	100%	100%	100%
G	100%	98%	96%	81%
H	54%	62%	53%	47%
I	69%	93%	91%	85%
J	96%	94%	97%	86%

### D. 考察

調査票が未回収のままの症例は2011年からの数でも410件と多く、悉皆的調査の理想を大きく損なっている。特に関東・関西の両地域では未回収症例に対して再度の依頼をかけても調査票の回収率が低い。人口集積地で回収率は低い傾向にあり、今後のブロックあたりの専門医の数、調査方法などについて検討が必要と思わ

れる。

#### E. 結論

プリオン病サーベイランスの運営の根幹である調査票の回収状況について調べた。

回収率を上げるために、さらなる工夫が必要である。

#### [参考文献]

1) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H: Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012 *J Epidemiol* 2015

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

#### H. 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

### Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

研究成果（雑誌）の刊行に関する一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年 ※H26年度	GRANTへの 謝辞の有無
Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol Estrada1, Kaitlin E. Samocha1, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P. C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo F. J. Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Miguel Calero, Jesús de Pedro-Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Elodie Bouaziz-Amar, Jean-Philippe Brandel, Sabina Capellari, Piero Parchi, Anna Poleggi, Anna Ladogana, Anne H. O'Donnell-Luria, Konrad J. Karczewski, Jamie L. Marshall, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen L. Mohlke, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick F. Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Sven J. van der Lee, Annemieke Rozemuller, Casper Jansen, Albert Hofman, Robert Kraaij, Jeroen G. J. van Rooij, M. Arfan Ikram, André G. Uitterlinden, Cornelia M. van Duijn, Exome Aggregation Consortium (ExAC)†,	Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts	Science Translational Medicine	8	322	2016 Jan	無



Mark J. Daly and Daniel G. MacArthur						
Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T	The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update.	Acta Neuropathol	130(2)	159-70	2015 May 29.	無
Ichijo M, Ishibashi S, Li F, Yui D, Miki K, Mizusawa H, Yokota T	Sphingosine-1-Phosphate Receptor-1 Selective Agonist Enhances Collateral Growth and Protects against Subsequent Stroke.	PLoS One	10(9)		2015 Sep 14	無
Yosikazu Nakamaura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa	Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012	Journal of Epidemiology	25(1)	8-14	2015	無
水澤英洋	プリオン病 (BSEと変異型CJD)	公衆衛生情報	45 (2)	20-21	2015. 5. 15	無
水澤英洋	プリオン病の現状とその克服への展望	日本内科学会雑誌	104 (9)	1783-1801	2015. 9. 10	無
Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T.	<u>Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease M1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties.</u>	Brain Pathol.		Epub ahead of print	2015	有
Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T.	<u>Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology?</u>	J Virol.	89(7)	3939-46	2015	有
Nakamaura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H.	<u>Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012.</u>	J Epidemiol.	25(1)	8-14	2015	無
Kon T, Miki Y, Arai A, Funamizu Y, Ueno T, Haga R, Nishijima H, Suzuki C, Nunomura J, Baba M, Oyama Y, Shiga Y, Kitamoto T, Tomiyama M.	<u>Creutzfeldt-Jakob disease with homozygous M232R mutation: A case report.</u>	J Neurol Sci.	352(1-2)	108-9	2015	無

Kobayashi A, Parch P, Yamada M, Brown P, Saveroni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T.	Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology?	<i>J Virol</i>	89	3939-3946	2015	有
Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T.	The influence of <i>PRNP</i> polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update.	<i>Acta Neuropathol</i>	130	159-170	2015	有
Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H.	Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012.	<i>J Epidemiol</i>	25	8-14	2015	有
Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T.	Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2 and MM1 are identical in transmission properties.	<i>Brain Pathol</i>	In Press			
Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T.	Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases.	<i>Neuropathology</i>	In Press			
阿江竜介, 中村好一	わが国のプリオン病の疫学	神経内科	84	In press	2016	無
Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H.	Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area.	Intractable & Rare Diseases Research.	4	181-189	2015	有
金谷泰宏	難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望.	ビオフィリア	14	7-12	2015	無
金谷泰宏	わが国における難病とは.	日医雑誌	144	1137-1139	2015	無
Nakatani E, Nishimura T, Zhou B, Kaneda H, Teramukai S, Nagai Y, Fukushima M, Kanatani Y	Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010.	<i>Epidemiology and infection.</i>	24	1-6	2014	有

水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏.	医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発	YAKUGAKU ZASSHI	134	599-605	2014	無
金谷泰宏、王子野真代	難病. 健康支援と社会保障	ナーシング・グラフィカ ②公衆衛生	1	183-192	2015	無
Tagawa K, Homma H, Saito A, Fujita K, Chen X, Imoto S, Oka T, Ito H, Motoki K, Yoshida C, Hatsuta H, Murayama S, Iwatsubo T, Miyano S, Okazawa H	Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain.	Hum Mol Genet	24	540-558	2015	無
Kizuka Y, Kitazume S, Fujinawa R, Saito T, Iwata N, Saido TC, Nakano M, Yamaguchi Y, Hashimoto Y, Staufenbiel M, Hatsuta H, Murayama S, Many H, Endo T, Taniguchi N	An aberrant sugar modification of BACE1 blocks its lysosomal targeting in Alzheimer's disease.	EMBO Molecular Medicine	7	175-189	2015	無
Kuninaka N, Kawaguchi M, Ogawa M, Sato A, Arima K, Murayama S, Saito Y	Simplification of the modified Gallyas method.	Neuropathology	35	10-15	2015	無
Oikawa N, Matsubara T, Fukuda R, Yasumori H, Hatsuta H, Murayama S, Sato T, Suzuki A, Yanagisawa K	Imbalance in Fatty-Acid-chain length of gangliosides triggers Alzheimer amyloid deposition in the precuneus.	PLOS One	10		2015	無
Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, Kohei Senda K, Murayama S, Ishii K, Takao M, Beach TG, Rowe CC, Leverenz NB, Ghetti B, Ironside JW, Catafau AM, Stephens AW, Mueller A, Koglin N, Hoffmann A, ; Katrin Roth K, Cornelia Reininger C, Schulz-Schaeffer WJ, for the Florbetaben Phase 3 Study Group	<sup>18</sup> F-florbetaben PET imaging of amyloid plaques to detect Alzheimer disease: results from a multicenter histopathological Study.	Alzheimers Dement	11	964-974	2015	無
Hatsuta H, Takao M, Ishii K, Ishiwata K, Saito Y, Kanemaru K, Arai t,	Amyloid beta Accumulation Assessed with <sup>11</sup> C-Pittsburgh Compound B PET	Curr Alzheimer Res	12	278-286	2015	無

Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Tamaoka A, Murayama S	and Postmortem Neuropathology.					
Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Sanada M, Fujita K, Kawarai T, Mure H, Morigaki R, Goto S, Murayama S, Izumi Y, Kaji R	Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy.	Neurology	85	1522-4	2015	無
Kobabayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Kohri S, Kitamoto T	Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 Are Identical in Transmission Properties.	Brain Pathology (in press)			2015	有
Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Durr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wullner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.	Ann Clin. Transl Neurol	2	417-426	2015	無