

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「テーラーメイド医療を目指した
ゲノム情報活用基盤技術」
研究課題「ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子
同定と創薬」

研究終了報告書

研究期間 平成14年11月～平成20年3月

研究代表者: 戸田 達史
(大阪大学大学院医学系研究科、教授)

1 研究実施の概要

パーキンソン病(PD)はドパミンニューロンの変性により運動障害を主症状とする神経変性疾患であり、近年多因子遺伝性疾患と認知されるようになった。家族性 PD の原因遺伝子として α -synuclein や parkin、DJ-1、PINK1、LRRK2、NR4A2 遺伝子が発見されたが、患者の大部分を占める孤発性 PD では疾患感受性遺伝子は同定されていない。

また孤発例では、振戦を主体とする群、抗パーキンソン病薬で副作用を起こしやすい群など、その経過・中心となる症状・薬剤の効果は患者により異なり、このことは従来 PD として一括して行われていた遺伝解析に階層化を可能にし、遺伝子多型によって患者個人個人に必要な薬剤を必要な量投与するテーラーメイド医療が可能であることを意味する。

本研究では、1)ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析、多数の候補遺伝子 SNP に基づく大規模関連解析、または罹患同胞対法などのノンパラメトリック連鎖解析などを行い、疾患感受性遺伝子を同定する(メンデル遺伝も含む)、2)SNP と各薬剤への反応性、副作用との関連を明らかにしテーラーメイド治療法を確立する、3)同定された疾患感受性遺伝子の機能解析、蛋白構造解析などに基づく網羅的薬剤候補化合物探索と日本発のパーキンソン病創薬、を行うことを目標とする。

まず全染色体について高密度の、多型マイクロサテライト(MS)マーカーを配備することに成功した。そして、これらのマーカーセットを本プロジェクトにて用いれば、パーキンソン病感受性遺伝子同定につながるものと期待された。さらにこの研究成果から、パーキンソン病のみならず困難であった複合性疾患の関連遺伝子の同定が日本を基点として推進できることとなった。

pooled DNA 法によるゲノムワイドマイクロサテライト関連解析で 27,158 個のマーカー全てに関して関連解析を行い、8%のマーカーで関連($p < 0.05$)を認めた。これらに関して各 250 人ずつの全く別のプール検体で、2 次ついで 3 次スクリーニングを行った。3 次スクリーニング終了後、候補領域 280 ヶ所を抽出した。これらについて個別 DNA 検体を用いたタイピングを行い、 $P < 0.001$ の MS マーカーを 7 箇所同定した。1 個の MS は SNP としても 10^{-8} の有意な領域である。これらと連鎖不平衡にある遺伝子が孤発性パーキンソン病の発症に関与していると考えられる。

多数の候補遺伝子 SNP 解析では、数百個の候補遺伝子上 SNP (一塩基多型) マーカーを用いた患者・対照関連解析にて、まず各群 190 人を対象とした一次スクリーニングを行った。二次スクリーニングとして、残った 22 個の SNPs を患者・対照各約 900 人に増やして関連解析した結果、 α -synuclein (SNCA) 遺伝子の intron 4 上に存在する SNP に $p=5.0 \times 10^{-10}$ という極めて強い関連を見出した。この SNP の周辺で連鎖不平衡マッピングを行い、さらに関連解析にて、その SNP と高い r^2 値(> 0.85)をとる周囲の計 6 個の SNPs が全て PD と強い関連($p=2.0 \times 10^{-9}$ – 1.7×10^{-11})を示すことを見出した。これらの SNP の各遺伝子型ごとに SNCA 発現をみたところ、剖検脳にて PD associated allele の数に応じ、SNCA 遺伝子発現が増加している傾向がみられた。すなわち 268 SNPs のスクリーニングから、 α -synuclein (SNCA) が確実な PD 感受性遺伝子であることを報告した(Hum Mol Genet 2006)。その他 Calbindin、FGF20 など数

個の遺伝子の SNPs で、 $p=10^{-3}-10^{-4}$ の有意な相関をみいだした。

また 50 万個の SNP からなるイルミナ Hap550 アレイを用いて、患者 800 人の Genome wide association (GWAS) の実験を行った。現在データ解析中であるが、Call rate は、99%以上を維持している。

単一遺伝子異常で起こる家族性パーキンソン病の原因遺伝子とその機能解析では、劣性遺伝性パーキンソン病の約 4 割が parkin 変異によるが parkin 陰性例も少なからず存在することから PARK6、PARK7 の遺伝子変異解析を行ったところ PARK6 の PINK1 変異を 8 家系について認めた。PARK7 の DJ-1 変異については一例も存在していなかった。更に約 650 例について解析し、7 種の新規遺伝子変異を見出した。更にヘテロ接合体で発症しうる患者群がいることが判明した。同様に parkin 変異については、ヘテロ接合体で発症している家系が 40 家系弱存在しており、その病態にハプロ不全が考えられた。parkin、PINK1 変異陰性例の症例については血縁結婚が認められる 9 家系について連鎖解析を行い、2 ヶ所に遺伝子座を絞込むことが出来た。現在原因遺伝子同定に向けて解析中である。

優性遺伝性パーキンソン病では、SNCA の duplication 症例が 5 家系存在している事が分かり、しかも 1 症例については認知症が存在していた(Ann Neurol 2006)。発症者と未発症者についての違いに関しては、終夜脳波、PET による検討を行った。終夜脳波では、発症者のうち一人が REM Sleep Behavior Disorders (RBD) の所見を呈していたが、未発症者は全例正常であった。FDG-PET による検討では、パーキンソニズムを呈していない未発症者は全て正常パターンを示した。認知症の有無に関係なく後頭葉における代謝低下を認めた。1 剖検例にて triplication 症例同様 Glial cytoplasmic inclusions (GCI) を認めた。このことは SNCA の高発現が GCI 形成にも重要な役割を果たしていることを示唆する。またわが国でも Park9 と連鎖する 1 家系を見出し、ATP13A2 変異を見出した。アジア人特有の遺伝子多型については、LRRK2 の G2385R を見出した。この遺伝子多型は白人には認められずアジア人特有のものとして単離された。

Parkin 機能については、ユビキチンリガーゼの negative regulator である 14-3-3 η の同定に成功している(EMBO 2006)。また parkin の knock down によりドパミンキノン体の増加が認められ、その増加は正常 SNCA で抑制されることが分かった。またパーキンノックアウトマウスについて in vivo autoradiography による解析により、行動異常や組織学的検討にて異常は見出せないものの D1、D2 の binding potential の増加、methamphetamine 処理前後による raclopride の BP の変化などドパミン遊離異常を来している可能性が示唆された。また parkin が PINK1 とミトコンドリア外膜で結合していることが FRET による方法で示され、parkin が存在すると PINK1 が安定することが分かった。この安定作用は、parkin 遺伝子変異症例でも確認できた。PINK1 は parkin の上流で機能することが指摘されているが、この所見からは同じカスケードにこの遺伝子産物が関与していることが示唆された。

さらにグループの村田が臨床的に抗パーキンソン作用を発見した抗てんかん薬 Zonisamide (ZNS) について、わが国で大規模な二重盲検試験を行い、50mg/日という少量(抗てんかん薬としての維持量 300-600mg)で明らかな抗パーキンソン効果を確認し、現在、効能追加の申請

中である(Neurology 2007)。進行期 PD 患者において ZNS 投与4-7年の長期例での効果を検討したところ、投与開始後1年後の効果はほとんどの症例で4年間は維持できることを明らかにした。テーラーメイド医療を目指し、まず著効例に特徴的な臨床像を抽出すべく、二重盲検試験の結果の層別解析を行ったが、性、年齢、パーキンソン病の罹患期間、併用薬剤、薬量などでは効果に明らかな差異はなく、遺伝的素因によると結論付けた。さらに著効例と、比較的効果の少ない例について、SNP の関連解析を行うために、ZNS を投与された PD 患者 DNA を 115 例収集した。現在、イルミナ Hap550 アレイを用いて、解析中である。

パーキンソン病における臨床的問題点としてパーキンソン病の臨床診断は約 28%は誤診であるとの報告があるが、MIBG 心筋シンチ検査により約 10%程度まで誤診の確率が下がる。MAOB 阻害薬は MIBG の心臓交感神経への取込を阻害することを明らかにした。また、パーキンソン病でドパミンアゴニストの治療時に麦角系アゴニストであるカベルゴリンは弁逆流の頻度が有意に高いことを報告した(Neurology 2006)。

さらにパーキンソン病同様神経変性疾患であるポリグルタミン病において、構造生物学的解析にて、ポリグルタミンの分子構造が β シート単量体に変化した段階ですでに毒性を獲得していることを見出し、凝集阻害ペプチド QBP1 がその構造変化をブロックすることを見出した。神経変性疾患共通の治療薬の開発のターゲットとなるような蛋白質の構造変化を見出した(Nat Struct Mol Biol 2007)。

パーキンソン病の確実に発症リスクを高める遺伝因子は現在まで確認されていなかった。我々によって同定された α -synuclein (SNCA)遺伝子は p 値も 10^{-11} と極めて強い相関を示しこのようなものは初めてで、はじめて確実なパーキンソン病疾患感受性遺伝子を同定したことになる、といえる。本研究および今後の GWAS により多くのパーキンソン病疾患感受性遺伝子が同定され、それらから我が国から根本的なパーキンソン病薬が開発されれば、全世界にインパクトをあたえることができよう。

2 研究構想及び実施体制

(1) 研究構想

パーキンソン病は中高年に主に発症する神経変性疾患であり、中脳黒質ドパミンニューロンの変性によりドパミン機能の低下をきたし、振戦、筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害など運動障害を主症状とし痴呆を呈することもある多因子遺伝性疾患である。本症はアルツハイマー病とともに多い神経変性疾患であり、我が国には現在約12万人以上の患者がいるが、加齢に伴い発症率が増加するため今後ますます患者が増加することが予想されているので、本症の克服は日本の医療、医療財政に大きく寄与すると思われる。

PD は神経変性疾患としては唯一、治療薬が豊富である。特に L-DOPA (ドパミン前駆体) の補充は症状を劇的に改善させる。しかしながら現在多くの薬剤はほとんど全てが欧米の開発であくまでもドパミンの補充が主体であり、根本的な治療、すなわち黒質の神経細胞死をくいどめるものではなく、長期投与に伴い種々の問題が生じてくる。PD の成因については全く不明

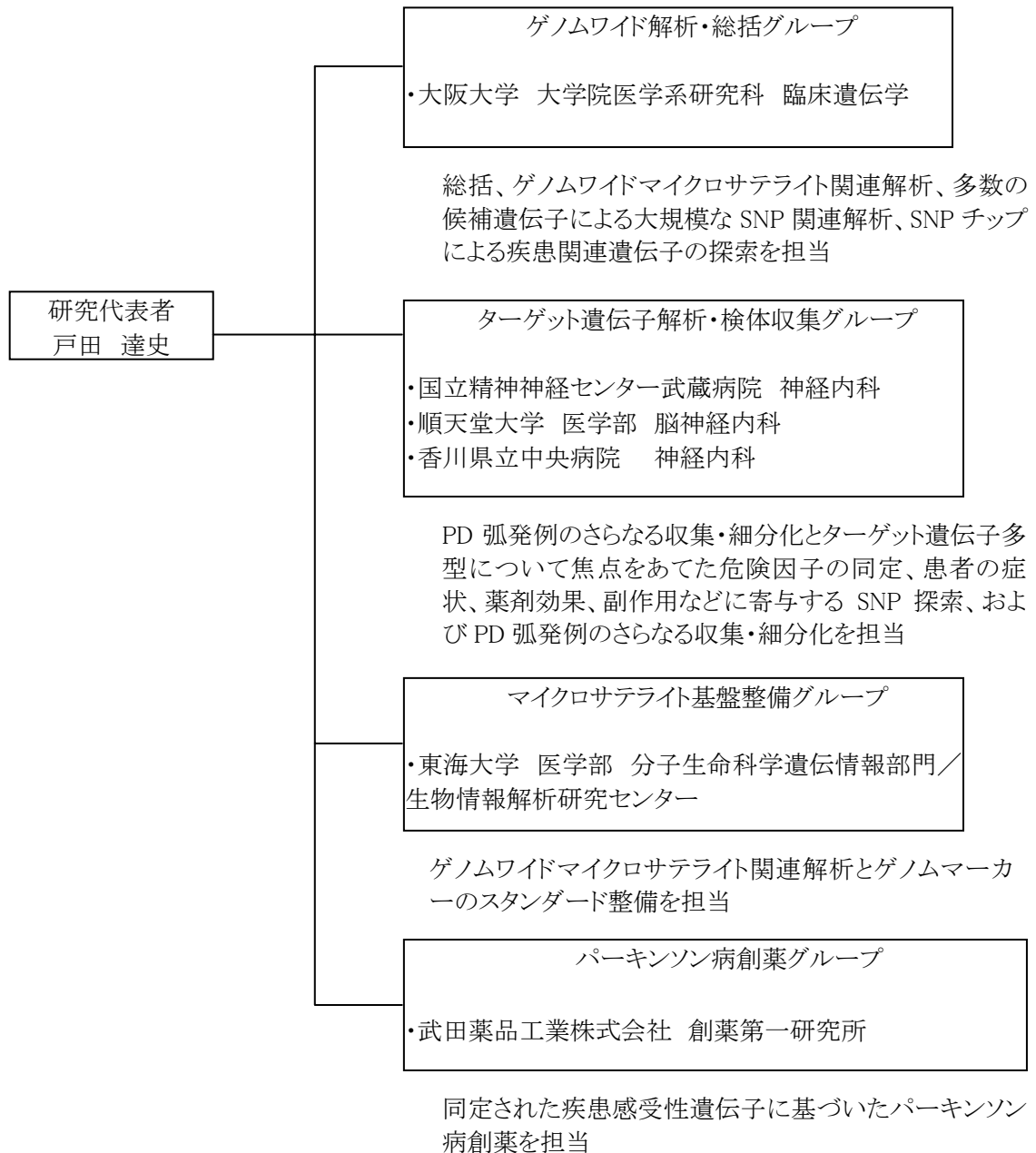
であり、真の原因、発症の引き金となるものを突きとめることが、黒質神経細胞の変性を阻止する治療薬開発へ向けての一步となる。

一方で重要なことは、PD 弧発例では、発症年齢の早い群、振戦を主体とする群、認知症を呈する群、抗パ剤反応性の悪い群、各種抗パ剤でそれぞれ幻覚、ウェアリングオフ、悪性症候群などの副作用を起こしやすい群など、その経過、中心となる症状、随伴症状、薬剤の効果は患者により大きく異なる。

このことは、1)従来 PD として一括して行われていた遺伝解析に、階層化を可能にし、そのためには卓越した専門家の「目」が必要であること、2) 遺伝子多型によって、患者個人個人に必要な薬剤を必要な量投与する「テーラーメイド医療」が可能であることを意味している。

そこで本研究では、1)pooled DNA によるゲノムワイドマイクロサテライト関連解析、Illumina Hap550 アレイを用いたゲノムワイド関連解析や多数の候補遺伝子による階層化も考慮した大規模な SNP 関連解析を行い、アルツハイマー病の apoE4 のような疾患感受性遺伝子を同定する、2)同時に SNP と各薬剤への反応性、副作用との関連を明らかにしテーラーメイド治療法を確立する、3)同定された疾患感受性遺伝子の機能解析、蛋白構造解析などに基づく網羅的薬剤候補化合物探索と日本発のパーキンソン病創薬、を行うことを目的とする。

(2)実施体制



3 研究実施内容及び成果

3.1 ゲノムワイド解析・総括グループ(大阪大学 大学院医学系研究科 臨床遺伝学)

(1)研究実施内容及び成果

ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析

ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析では、一次スクリーニングとして、患者 124 人と、性別をマッチさせた対照 124 人のゲノム DNA を厳密に定量した後、均等量混合して pooled DNA を作成し、平均 100kb 間隔で分布する約 27,000 個の多型マイクロサテライトマーカーをもちいて PCR 反応を行った。PCR 産物を GeneScan™、pickpeak(東海大分子生命科学 2

開発)により解析し、患者対照間で統計学的検討を行った。P<0.05 を示すマーカーに関して各 250 人ずつの全く別のプール検体で、2 次ついで 3 次スクリーニングを行い、毎回のスクリーニングで有意差を示すマーカーを残した。さらにこれらを個別タイピングにて検証し、さらに外国人検体でも有意差を示すものを最終候補領域とし、連鎖不平衡マッピングへと進める。

pooled DNA 法によるゲノムワイドマイクロサテライト関連解析で 27,158 個のマーカー全てに関して関連解析を行い、8%のマーカーで関連 ($p < 0.05$) を認めた。これらに関して各 250 人ずつの全く別のプール検体で、2 次ついで 3 次スクリーニングを行った。3 次スクリーニング終了後、候補領域 280 ヶ所を抽出した。

これらを現在個別タイピングにて検証中であるが、うち 164 マーカーに関して、個別 DNA 検体を用いたタイピングを行い、P<0.001 の MS マーカーを 7 箇所同定した。1 個の MS は SNP としても 10^{-8} の有意な領域である。これらと連鎖不平衡にある遺伝子が孤発性パーキンソン病の発症に関与していると考えられる。

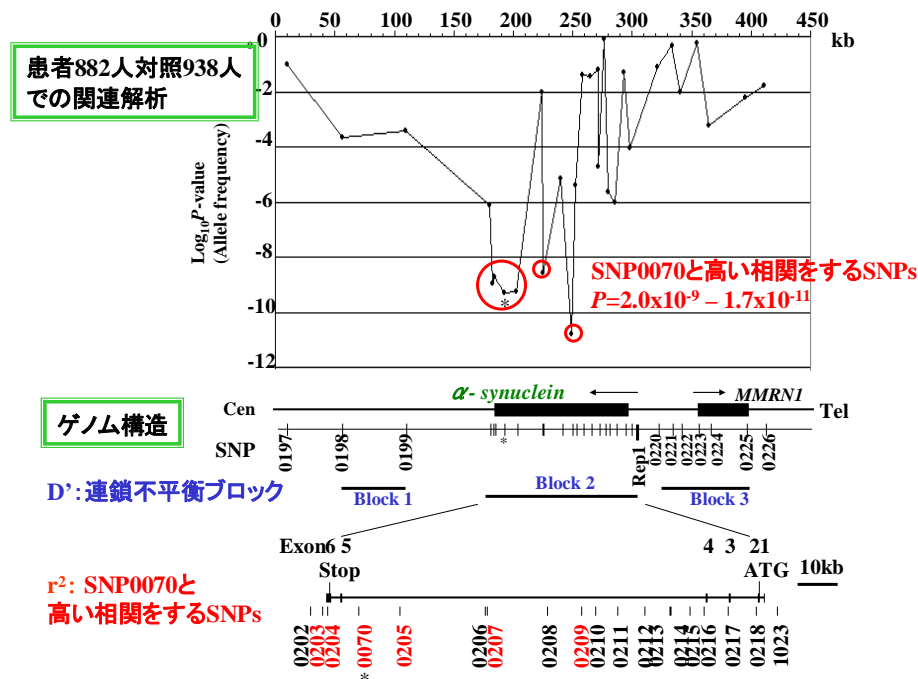
多数の候補遺伝子 SNP に基づく関連解析

多数の候補遺伝子 SNP 解析では、PD 候補遺伝子上の SNP をデータベースから探し、multiplex PCR、Invader 法によりタイピングしてカイニ乗検定により関連解析を行う。一次スクリーニングとして患者 190 人・対照 190 人を対象にし、 $p < 0.05$ を示す SNP を各約 900 人ずつの多数検体で二次スクリーニングを行い、真の感受性 SNP 候補を同定する。

数百個の候補遺伝子上 SNP (一塩基多型) マーカーを用いた患者・対照関連解析にて、まず各群 190 人を対象とした一次スクリーニングを行った。家族性 PD、ドーパミン、タンパク質分解などに関連する 121 個の候補遺伝子上の計 268SNPs を解析終了した。その結果、アレル頻度カイニ乗検定で $p < 0.05$ の SNP は、NDUFV2、FGF2、DRD3、TGFA などの 16 個の遺伝子上の計 22 個の SNPs にみられた。

二次スクリーニングとして、これらの 22 個の SNPs を患者・対照各約 900 人に増やして関連解析した結果、 α -synuclein (SNCA) 遺伝子の intron 4 上に存在する SNP に $p = 5.0 \times 10^{-10}$ という極めて強い関連を見出した。この SNP の周辺で連鎖不平衡マッピングを行い、さらに関連解析にて、その SNP と高い r^2 値 (> 0.85) をとる周囲の計 6 個の SNPs が全て PD と強い関連 ($p = 2.0 \times 10^{-9} - 1.7 \times 10^{-11}$) を示すことを見出した。これらの SNP の各遺伝子型ごとに SNCA 発現をみたところ、剖検脳にて PD associated allele の数に応じ、SNCA 遺伝子発現が増加している傾向がみられた。すなわち 268SNPs のスクリーニングから、 α -synuclein が確実な PD 感受性遺伝子であることを報告した。これらの SNPs について、ルシフェラーゼアッセイや EMSA による機能解析を進行中であり、疾患感受性 SNP 特異的な結合蛋白の存在を認めている。

その他 Calbindin など数個の遺伝子の SNPs で、 $P = 10^{-3} - 10^{-4}$ の有意な相関をみいだした。また、アメリカ人集団において、PD との関連が報告された FGF20 遺伝子に関して、日本人集団 (患者 1388 人、対照 1891 人) を用いて検証し、関連 ($P = 0.0089$) を見出した。



100 K または 500K SNP array と pooled DNA を用いた関連解析

アレル頻度が既知の混合検体を作成し、10万個のSNPからなる100 K SNP arrayの定量性を観察したところ、RAS値と、アレル頻度は強い正の相関を示した。PD患者500人と対照500人から成るpooled DNAを作成し、100 K SNP arrayのシグナル強度より、RAS値を算出、推定アレル頻度を算出し、関連解析を行った。有意な関連が予想されたSNPについて、個別検体を用いて、TaqMan法で関連を検証したところ、 $P = 6.6 \times 10^{-4}$ の関連を示すSNPを見出した。さらに、周辺のTag SNP解析により、 $P = 5.7 \times 10^{-5}$ の関連を示すSNPを発見した。このように、本手法は、患者対照各500人の、100 K SNP関連解析を、超短期間・低コストで行うことを可能にした。

また50万個のSNPからなるイルミナHap550アレイを用いて、患者800人のGenome wide association (GWAS)の実験を行った。現在データ解析中であるが、Call rateは、99%以上を維持している。

新規 PARK 家系の発見

中国において、AD形式で3世代にわたり連鎖するPD大家系を見出した。既知のAD-PD遺伝子は、SNCA、LRRK2のみであるが、これら近傍(数百kb内)のMSを用いて連鎖解析を行ったところ、本家系との連鎖は棄却され、本家系は新規PARK家系であると考えられた。全ゲノム連鎖解析を行ったところ、多点連鎖解析にて染色体5番と12番にNPL3.5のピークを認めた。染色体12番の領域には脊髄小脳失調症2型(SCA2)遺伝子が存在し、念のため検索してみたところSCA2変異によるパーキンソン病大家系であった。実際に現地にい

って診察したところ、PD 症状のみの患者と、失調が目立つ患者、両者を合併する患者が混在していた。

神経変性疾患の原因蛋白質の構造異常

パーキンソン病同様神経変性疾患であるポリグルタミン病において、構造生物学的解析にて、ポリグルタミンの分子構造が β シート単量体に変化した段階ですでに毒性を獲得していることを見出し、凝集阻害ペプチド QBP1 がその構造変化をブロックすることを見出した。神経変性疾患共通の治療薬の開発のターゲットとなるような蛋白質の構造変化を見出した。

PD弧発例、家族発症例の収集

これまでに弧発例のDNAサンプルを当初の3チーム以外に3チーム追加し、計約1400収集した。また高齢発症のため家族発症例の収集が困難であるが、専門医にアンケートして約270家系が存在する回答が得られた。うち約80家系を採血した。

また今後PD感受性SNPが同定されてくるにつれて、人種を越えて共通か、という問題が生ずるし、そのようなものを深く解析したい。共同研究により、ドイツ人検体、パーキンソン病患者510人、正常470人分のDNAを入手した。

まずは数個、確実なパーキンソン病疾患感受性遺伝子を同定したことになる。今後感受性遺伝子を10個以上同定し、創薬探索、発症予測、テーラーメイド治療へと進める。

これまでのパーキンソン病の病態に関する知見をもとにして、これに関わる種々の候補遺伝子の遺伝子多型について、患者対照間で関連解析が行われている。しかしながら、サンプル数も200-300、p値も0.01-0.001程度で、追試で反対の結果が出たりするなど、確実に発症リスクを高める遺伝因子は現在まで確認されていなかった。

パーキンソン病は先行する他の多因子疾患と異なり、2001-2002年にかけて、米国、アイスランドなどから罹患同胞対を使ったノンパラメトリック連鎖解析が発表された。その連鎖領域からtau遺伝子、FGF20遺伝子が報告されたが、p値もゲノムワイド的なBonferroni補正をクリアしない 10^{-4} 程度である。

現在、数施設がパーキンソン病疾患感受性遺伝子の発見にしのぎを削っているが、日本で系統だてて大規模に行っているのは我々のグループである。我々によって同定された α -synuclein (SNCA)遺伝子はp値も 10^{-11} と極めて強い相関を示しこのようなものは初めてで、はじめて確実なパーキンソン病疾患感受性遺伝子を同定したことになる、といえる。

また2005年、2006年と200-300人程度のGWAS studyが発表された。現在、米国、ドイツ、日本などの数施設が、大規模なGWASを行っている。

(2)研究成果の今後期待される効果

パーキンソン病はアルツハイマー病とともに多い神経変性疾患であり、ローマ法皇、モハメドアリら著名人だけでなく、我が国では現在約14万人以上の方が苦しんでいる。加齢に伴い発症率が増加するため今後ますます患者が増加することが予想されているので、本症の克服は日本の医療、医療財政に大きく寄与すると思われる。

PD は神経変性疾患としては唯一、治療薬が豊富であるが、ほとんど全ての薬剤は欧米の開発によるものであり、またあくまでもドパミンの補充が主体であり、根本的な治療ではなく、症状は徐々に進行する。本研究および今後の GWAS により多くのパーキンソン病疾患感受性遺伝子が同定され、それらから我が国から根本的なパーキンソン病薬が開発されれば、全世界にインパクトをあたえることができよう。

一方で本研究では PD 疾患感受性遺伝子を、専門家の目による正確で詳細な細分化に基づいて同定する点が独創的であり、日本人の遺伝子多型と薬剤効果ならびに副作用の関係は、即座に日常の診療に直接結びつくであろう。

3. 2 ターゲット遺伝子解析・検体収集グループ

国立精神神経センター武蔵病院
神経内科
順天堂大学 医学部 脳神経内科
香川県立中央病院 神経内科

国立精神神経センター武蔵病院 神経内科

(1) 研究実施内容及び成果

Zonisamide の抗パーキンソン作用について

村田が臨床的に抗パーキンソン作用を発見した抗てんかん薬 Zonisamide (ZNS)について、わが国で大規模な二重盲検試験を行い、50mg/日という少量(抗てんかん薬としての維持量300-600mg)で明らかな抗パーキンソン効果を確認し、現在、効能追加の申請中である。

さらに、進行期 PD 患者において ZNS 投与4-7年の長期例での効果を UPDRS を用いて評価検討した。その結果、投与開始後1年後の効果はほとんどの症例で4年間は維持できることを明らかにした。これらの臨床結果を基に、日本発の新しい抗パーキンソン病薬を用いてパーキンソン病のテーラーメイド医療を実現するために、まず著効例に特徴的な臨床像を抽出すべく、二重盲検試験の結果(UPDRS IIIの各項目の改善度)の層別解析を行った。しかしながら、性、年齢、パーキンソン病の罹患期間、併用薬剤、薬量などでは効果に明らかな差異はなく、著効例とそうでない患者との差異は遺伝的素因によると結論付けた。

さらに著効例と、比較的効果の少ない例について、SNP の関連解析を行うために、ZNS を投与された PD 患者 DNA を 115 例収集した。現在、SNP tag chip を用いて、戸田チームと共同で解析中である。なお、これらの DNA 収集患者においてもパーキンソン病の特徴的的症状である、振戦、固縮についてはサンプル収集時の効果が維持できていることを確認した。

この結果は、治療開始前に SNP tag chip での結果を参考に ZNS の効果のある程度予測できることになり、テーラーメイド医療の第一歩となると考えられる。パーキンソン病においてははまだテーラーメイド医療の糸口はなく、さらにモデルとして用いた薬剤は分担研究者がその抗パーキ

ンソン作用を世界で始めて発見した薬剤であるため、極めて独創的であるといえる。

(2)研究成果の今後期待される効果

ゾニサミドについては最終の小規模な治験も終了し、2008 年には効能追加が認可されるのみである。認可後は飛躍的に使用頻度が増えることから、テーラーメイド医療を実際に推進し、効果を確認することでさらに次のステップに進めるものと考えている。これはパーキンソン病治療では初めてのテーラーメイド医療の実践となり、今後他の薬剤でも同様の手法で進めることが可能と思われ、また社会からのニーズも大きいと考える。

順天堂大学 医学部 脳神経内科

(1) 研究実施内容及び成果

単一遺伝子異常で起こる家族性パーキンソン病の原因遺伝子とその機能解析

劣性遺伝性パーキンソン病の約 4 割が parkin 変異によることが判明している。一方で parkin 陰性例も少なからず存在することから発症年齢及び臨床型に類似性のある PARK6, PARK7 の遺伝子変異解析を行ったところ PARK6 の PINK1 変異を8家系について認めた。このうち7家系は点変異であったが、一家系については世界でも報告がない欠失型変異であった。PARK7 の DJ-1 変異については一例も存在していなかった。更に約 650 例について解析し、7 種の新規遺伝子変異を見出した。更にヘテロ接合体で発症しうる患者群がいることが判明した。

同様に parkin 変異については、ヘテロ接合体で発症している家系が 40 家系弱存在しており、その病態にハプロ不全が考えられた。劣性遺伝性のうち約 50%を占める parkin, PINK1 変異陰性例の症例については現在連鎖解析を行っており、劣性遺伝性で中高年発症の家系が西日本を中心に存在していることが分かった。遺伝子座については、3カ所に絞り込みが出来ており、現在遺伝子変異の有無を検討している。

また優性遺伝性パーキンソン病では、SNCA の duplication 症例が 5 家系存在している事が分かり、しかも1症例については痴呆症状が存在しており、その症例の duplication の領域がその発症メカニズムに関与している可能性が考えられた。興味深いことに浸透率が 33%と低く平均発症年齢を超えているにも関わらず全く臨床症状を認めなかった。このことは asymptomatic carrier と発症者との違いが、発症メカニズムのヒントを与えるものとする。発症者と未発症者についての違いに関しては、終夜脳波、PET による検討を行った。終夜脳波では、発症者のうち一人が REM Sleep Behavior Disorders (RBD)の所見を呈していたが、未発症者は全例正常であった。FDG-PET による検討では、パーキンソンニズムを呈していない未発症者は全て正常パターンを示した。認知症の有無に関係なく後頭葉における代謝低下を認めた。また1割検例も得ることが出来、神経病理学的検討を行い、duplication 症例も triplication 症例同様 Glial cytoplasmic inclusions (GCI)を認めた。このことは SNCA の高発現が GCI 形成にも重要な役割を果たしていることが示唆される。またわが国でも Park9 と連鎖する1家系を見出し、ATP13A2 変異を見出した。アジア人特有の遺伝子多型については、LRRK2 の G2385R を見出した。この遺伝子多型は白人には認められずアジア人特有のものとして単離された。創始者効果が指摘されており、実に 4000 年以上も前に存在した可能性が示唆されている。

Parkin 機能については、ユビキチンリガーゼの negative regulator である 14-3-3 η の同定に

成功している。また parkin の knock down によりドパミンキノン体の増加が認められ、その増加は正常 SNCA で抑制されることが分かった。またパーキンノックアウトマウスについて in vivo autoradiography による解析により、行動異常や組織学的検討にて異常は見出せないものの D1、D2 の binding potential の増加、methamphetamine 処理前後による raclopride の BP の変化などドパミン遊離異常を来している可能性が示唆された。

In vitro 系における機能解析については、parkin が PINK1 とミトコンドリア外膜で結合していることが FRET による方法で示された。結合の意義としては、parkin が存在すると PINK1 が安定することが分かった。この安定作用は、parkin 遺伝子変異症例でも確認できた。PINK1 は parkin の上流で機能することが指摘されているが、この所見からは同じカスケードにこの遺伝子産物が関与していることが示唆された。

(2)研究成果の今後期待される効果

単一遺伝子異常で発症する家族性パーキンソン病の遺伝子産物解析から共通カスケードを明らかにすることが可能と考える。また SNCA の duplication の神経病理学的検討から他系統萎縮症 (MSA) とパーキンソン病の共通機構の存在が示唆されており、本課題から MSA の病態解明に繋がる可能性が高い。また新規劣性遺伝性パーキンソン病の遺伝子座が決定されており、原因遺伝子が単離・同定されれば、わが国から再度新規遺伝子を発見することになる。単一遺伝子の機能解析の成果は、孤発型パーキンソン病の解明に繋がる可能性が高く、その波及効果は新規治療方法の開発に応用が可能と考える。

香川県立中央病院 神経内科

(1)研究実施内容及び成果

MIBG 心筋シンチについて

本検査はパーキンソン病に疾患特異性の高いことが現在確立されているが、本研究ではパーキンソン病において正常値を示した患者は約 15%であった。全患者にパーキンソン遺伝子のスクリーニングを行った。その後正常者に変異解析を実施した。

正常者の 1/3、つまりパーキンソン病患者の約 5%にパーク2遺伝子の異常を認めた。これは、パーキンソン病の診断上、医療上重要な所見であり現在投稿中である。MIBG 検査で正常な患者はパーク2異常の可能性があり、パーク2患者ではドパよりも、ドパミンアゴニストを第一選択薬とすることが治療上必要となり、本検査と遺伝子解析の組み合わせは診断と治療上有用であることを示した。

パーキンソン病における心臓弁膜症発現調査

欧米では麦角系ドパミンアゴニスト治療を受けている患者に心臓弁膜症が多いことが言われ出した。ことに 2004 年に Lancet で報告されてからは一斉に欧米での調査が始まった。しかし、我が国での臨床疫学データはなく、この件に関する実態は不明であった。本研究では 210 名のパーキンソン病患者を対象に、病院倫理委員会の承認の下に、また患者の同意の下に非侵襲的心臓エコー検査を行った。

結果は欧米からの報告とはことなり、ペルゴリドでの心臓弁膜からの逆流頻度は正常との差

はなく、カベルゴリンで有意な高頻度逆流を認めた。これは症例-対照研究としては我が国では最初の、欧米との比較でも、同年にオーストリアのグループからの報告と同時期の報告となった。

我が国ではペルゴリドによる心臓弁膜症よりもカベルゴリンによるものの頻度が高いことは、その後の、カベルゴリン治療患者で手術例報告が増えてきていることをみると実態を明らかにしたものといえ、カベルゴリン治療時においては心臓弁膜症に注意しなくてはならないことを警告したものである。

この2種類の、麦角系ドパミンアゴニストでの心臓弁膜症発現頻度の差は1日投与量が欧米とは異なることが示唆された。また、病因としてはセロトニン2b受容体への刺激が関与していると考えられている。今後の検討課題としては心臓弁膜症発現についてセロトニン2b受容体の遺伝子多型との関連の有無を調べることで、心臓弁膜症の発病予防に関係することが考えられる。関連があれば、その患者での麦角系ドパミンアゴニストの使用を行わないという合理的な薬物療法を確立できるであろう。

(2)研究成果の今後期待される効果

パーキンソン病の臨床診断は約 28%は誤診であるとの報告があるが、MIBG 検査により約 10%程度まで誤診の確立が下がることが明らかにされた。またアゴニスト投与時の弁膜症発現については SNP 解析にて予防が可能か検討段階に入っている。可能であればより安全な治療法が期待できる。

3.3 マイクロサテライト基盤整備グループ（東海大学医学部 分子生命科学遺伝情報部門／生物情報解析研究センター）

(1)研究実施内容及び成果

マイクロサテライトの検出とプライマー設計

Human Genome Project の成果による(goldenPath (<http://genome.ucsc.edu/>))よりヒトゲノム配列情報を収集し、マイクロサテライト配列を抽出して染色体毎に整理・データベース化した。

抽出されたそれぞれのマイクロサテライトについて、PCR 増幅するためのプライマーを自動的に設計するプログラムを開発し、このデータベースに統合した。

プライマー設計の際、マーカーとして確実な PCR アンプリコン(amplicon)が得られるように、ヒト染色体の 40%以上を占める繰り返し配列を避ける必要がある。これは、繰り返し配列を集めたデータベース「RepBase (<ftp://ncbi.nlm.nih.gov/repository/replib/>)」を参照することによって行った。

DNA 抽出・定量・混合

健常人血液サンプルを用いて遺伝子解析を実施するにあたり、東海大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会で審査を受け、研究実施の承認を受けた上で、研究開発を行った。本研究への参加について同意を得られた日本人健常者 100 人(男性 45 人、女性 55 人)のボランティアより各 10~20 mL の末梢血を採取し、QIAamp DNA Blood Maxi Kit (QIAGEN)を用いてゲノム DNA の抽出・精製を行った。

次に、DNA 定量及び混合 DNA (Pooled DNA) 溶液の調製を、以下の通り行った。すなわち、DNA 定量には、2 本鎖 DNA を特異的に染色する蛍光色素である PicoGreen 試薬 (Molecular Probes) を使い、3 回ずつ定量を行った。そして定量値が C.V. が 5% 以下でかつ最も低い値となる組合せにおける平均値を最終的な DNA 濃度として採用した。

このように厳密な定量操作を経て決定した DNA 濃度をもとに、100 サンプルの DNA を一定 DNA 量ずつ混合し、最終的に 8 ng/μL の Pooled DNA を調製した。

マイクロサテライト多型検索

設計した各プライマーセットについて、フォワードプライマーは 5' 末端部分を 6-FAM または HEX で蛍光標識したものを用い、リバースプライマーは未標識のものを用いた。

PCR は 1 反応当たり、48 ng の pooled DNA を使用し、2 pmol のフォワードプライマーとリバースプライマーならびに 0.5 U の AmpliTaq DNA polymerase (アプライドバイオシステムズ) にて実施した。

PCR 産物は自動シーケンサー ABI 3700 にて泳動し、GeneScan analysis ソフトウェア (アプライドバイオシステムズ) により波形パターンを得た。この波形パターンから、各マイクロサテライトマーカの多型有無を判定した。多型有りと判定されたマーカについては、検出されたピーク数より対立遺伝子数をカウントし、全ピークの高さの和に対する各ピークの高さの比率から、推定対立遺伝子頻度及びヘテロ接合率を算出した。

マイクロサテライト配列の抽出及び設計マーカの多型検索

ヒトゲノム配列から新規のマイクロサテライト配列 56,207 個の PCR プライマーセットを設計して多型の有無を調べ、うち多型を有するものとして 25,170 個の新規マイクロサテライトマーカを見いだした。一方、国外の研究機関によって白人集団を用いて同定されているマイクロサテライトマーカ 9,880 個についても日本人集団を用いてタイピングを行い、9,099 個が多型を有することが明らかとなった。以上を総計して、多型マイクロサテライトマーカ 34,269 個を設定することに成功した。

	実験済み	PCR増幅あり	多型あり
既知マーカ	9,880	→ 9,139	→ 9,099
新規マーカ	56,207	→ 47,045	→ 25,170
計	66,087	56,184	34,269

表 1 マイクロサテライトマーカの多型検索結果

また全染色体に配置した多型マイクロサテライトマーカーの概要を図 1 に示す。青で示したバーが多型マイクロサテライトマーカーの位置と 500kb 単位でのマーカー数を横に倒したヒストグラムとして表している。マッピングに使用したゲノム配列は goldenPath July 2003(<http://genome.ucsc.edu/>) を参照している。

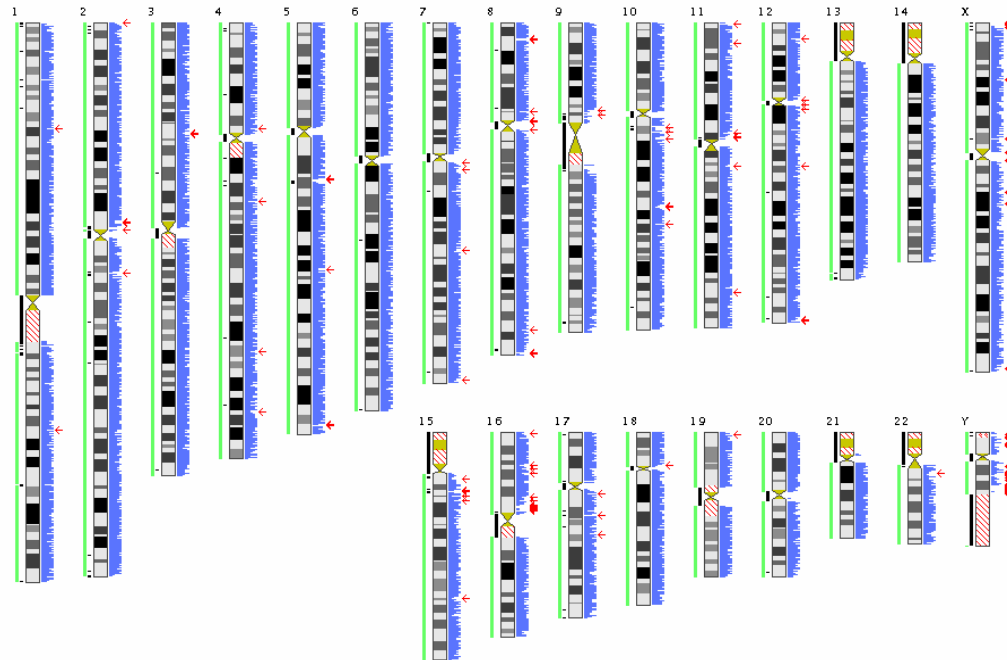


図 1 多型マイクロサテライトマーカーの概要

400 kb 以上のマーカーギャップ領域

多型マイクロサテライトマーカーの密度が低い領域も散見されるが、これらは主にセントロメア領域である。なお、上記の結果より、既知の多型マイクロサテライトマーカーに関しては、日本人集団においてもそのほとんどが多型を有していることが明らかとなったが、その一方で、日本人集団では多型が認められないマーカーもわずかながら存在していた。これらのマーカーの存在する染色体上の領域は、日本人集団において高い連鎖不平衡を示す領域である可能性があり、この結果を利用した今後の集団遺伝学的なアプローチによる解析は興味深いテーマであると言えよう。

また設定した多型マイクロサテライトマーカーの平均解像度は 83.2kb/マーカー、平均のヘテロ接合率とアリル数はそれぞれ 0.69 と 7.0 個と計算され、遺伝的関連解析を行うに足る、多型性に富んだマーカーをゲノム全体にわたって高密度に収集することに成功し、ゲノムワイドな遺伝的関連解析を行える体制が整った。

(2)研究成果の今後期待される効果

全染色体について高密度の、多型マイクロサテライトマーカーを配備することに成功した。そして、これらのマーカーセットを本プロジェクトにて用いれば、パーキンソン病感受性遺伝子同定につながるものと期待された。さらにこの研究成果から、パーキンソン病のみならず困難であった

複合性疾患の関連遺伝子の同定が日本を基点として推進できることとなった。

このマイクロサテライト技術による生活習慣病の遺伝子同定と発症の分子機構の解明を機に、それらの情報を基礎にした、最適な疾患関連分子を標的とする効率的な医薬品の開発、遺伝子診断やテーラーメイド医療などのゲノム医療が現実のものとなりつつある。それゆえ、このマイクロサテライト技術を用いた本研究による、“遺伝子同定から医療応用まで”の一連のゲノム医療の戦略の確立は、日本国民の保健、医療、福祉向上に大きく貢献しうるものと考えられる。

3. 4 パーキンソン病創薬グループ(武田薬品工業株式会社 創薬第一研究所)

(1)研究実施内容及び成果

パーキンソン病の原因遺伝子の一つであり、Lewy 小体の主要構成成分である α -synuclein を用いた薬剤評価系を構築した。ひとつはアデノウイルスを用いて変異および正常 α -synuclein を強制発現する系で、神経系の細胞での Lewy 小体様の封入体形成を確認することができた。しかし、薬剤のスクリーニングにアデノウイルスを用いて一過性に蛋白質を発現させた系を使うことは困難であり、正常および変異 α -synuclein を安定発現させた細胞を用いたスクリーニング系の構築も行った。 α -synuclein 遺伝子を安定発現した PC12 細胞を用い、プロテアソーム阻害剤によって封入体の形成、細胞障害を引き起こす系を構築した。

(2)研究成果の今後期待される効果

今回構築された系はパーキンソン病を始めとする神経変性疾患の進展抑制を目指す新たな治療薬の探索に有効であると考えられる。さらにこの評価系にパーキンソン病のゲノム情報を導入することで、より臨床での効果を期待できる薬剤の探索ができると考えられる。

4 研究参加者

①ゲノムワイド解析・総括グループ(総括、ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析、多数の候補遺伝子による大規模な SNP 関連解析、SNP チップによる疾患関連遺伝子の探索)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
戸田達史	大阪大学	教授	総括	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
小林千浩	大阪大学	助手	マイクロサテライト	平成 14 年 11 月～ 平成 16 年 6 月
水田依久子	大阪大学	CREST 研究員 助手 CREST 研究員	DNA チップ・SNP	平成 15 年 4 月～ 平成 16 年 10 月 平成 16 年 10 月～ 平成 18 年 7 月 平成 18 年 8 月～ 平成 20 年 3 月
金川基	大阪大学	CREST 研究員	DNA チップ・SNP	平成 18 年 1 月～ 平成 19 年 4 月
ソンハオ	大阪大学	CREST 研究補助員	DNA チップ・SNP	平成 18 年 10 月～ 平成 19 年 3 月
立川雅司	大阪大学	CREST 技術員	DNA チップ・SNP	平成 15 年 4 月～ 平成 17 年 3 月
廣田勇士	大阪大学	大学院生	マイクロサテライト	平成 15 年 4 月～ 平成 16 年 3 月
盧 忠明	大阪大学	大学院生	マイクロサテライト	平成 18 年 7 月～ 平成 19 年 3 月
千代延 友裕	明石市立市民病院	医員	マイクロサテライト	平成 18 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
佐竹 涉	大阪大学	研究員	マイクロサテライト	平成 15 年 6 月～ 平成 20 年 3 月
永井 義隆	大阪大学	准教授	臨床データ処理	平成 19 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
吉田美央	大阪大学	大学院生	マイクロサテライト	平成 16 年 4 月～ 平成 17 年 3 月
中林祐子	大阪大学	技術員 CREST 技術員 CREST 研究補助員	マイクロサテライト	平成 14 年 11 月～ 平成 15 年 3 月 平成 15 年 4 月～ 平成 18 年 3 月 平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
伊藤千代美	大阪大学	技術員 CREST 技術員	マイクロサテライト	平成 16 年 4 月～ 平成 16 年 6 月 平成 16 年 7 月～ 平成 18 年 3 月

		CREST 研究補助員		平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
鈴木暁子	大阪大学	技術員 CREST 技術員 CREST 研究補助員	マイクロサテライト	平成 16 年 8 月～ 平成 16 年 9 月 平成 16 年 10 月～ 平成 18 年 3 月 平成 18 年 4 月～ 平成 18 年 11 月
伊藤いずみ	大阪大学	CREST 研究補助員	マイクロサテライト	平成 19 年 10 月～ 平成 20 年 3 月
竹田尚代	大阪大学	CREST 研究補助員	事務一般	平成 14 年 11 月～ 平成 17 年 7 月
川上玲子	大阪大学	CREST 研究補助員	事務一般	平成 17 年 7 月～ 平成 17 年 12 月
中野篤子	大阪大学	CREST 研究補助員	事務一般	平成 17 年 12 月～ 平成 18 年 3 月
浦和美	大阪大学	CREST 研究補助員	事務一般	平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
島村里実	大阪大学	CREST 研究補助員	DNA チップ・SNP	平成 18 年 7 月～ 平成 19 年 10 月

②ターゲット遺伝子解析・検体収集グループ(PD 弧発例のさらなる収集・細分化とターゲット遺伝子多型について焦点をあてた危険因子の同定、患者の症状、薬剤効果、副作用などに寄与する SNP 探索)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
村田美穂	国立精神神経センター	部長	総括	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
林美智子	国立精神神経センター	CREST 研究補助員	DNA 収集	平成 14 年 11 月～ 平成 17 年 3 月
藤田晶子	国立精神神経センター	CREST 研究補助員	臨床データ処理	平成 15 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
寺岡裕司	国立精神神経センター	CREST 研究補助員	DNA 収集	平成 17 年 2 月～ 平成 19 年 3 月
工藤里美	国立精神神経センター	CREST 研究補助員	臨床データ処理	平成 15 年 5 月～ 平成 18 年 11 月
城 朋子	国立精神神経センター	研究補助員	DNA 収集	平成 19 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
堤 悦子	国立精神神経センター	研究補助員	臨床データ処理	平成 19 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
小貫 祥子	国立精神神経センター	研究補助員	臨床データ処理	平成 19 年 4 月～ 平成 20 年 3 月

服部信孝	順天堂大学	教授	SNP, Sib pair	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
佐藤健一	順天堂大学	准教授	SNP, Park6-7	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
富山弘幸	順天堂大学	研究生	Park8 変異解析	平成 16 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
船山学	順天堂大学	ポスドク	連鎖解析	平成 17 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
島崎とも江	順天堂大学	CREST 技術員	SNP, Park6-7	平成 15 年 5 月～ 平成 16 年 5 月
波田野靖子	順天堂大学	大学院生	SNP, Sib pair	平成 14 年 11 月～ 平成 17 年 3 月
李曉永	順天堂大学	大学院生	SNP	平成 14 年 11 月～ 平成 16 年 3 月
李林	順天堂大学	大学院生	SNP	平成 19 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
吉野浩代	順天堂大学	助手	SNP, 連鎖解析	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
北見聡章	順天堂大学	助手	SNP	平成 14 年 11 月～ 平成 16 年 3 月
李元哲	順天堂大学	大学院生	Park6, 連鎖解析	平成 16 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
西岡健弥	順天堂大学	助教	SNP, Park6-7	平成 16 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
今道洋子	順天堂大学	CREST 研究補助員	SNP, Park6-7	平成 16 年 11 月～ 平成 20 年 1 月
山本光利	香川県立中央病院	主任部長	精神症状等, 解析,DNA 収集	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
Ning YuPing	順天堂大学	研究生	Park9	平成 18 年 4 月～ 平成 19 年 3 月

③マイクロサテライト基礎整備グループ(ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析とゲノムマーカーのスタンダード整備)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
猪子英俊	東海大学	教授	ゲノムワイド関連解析	平成 14 年 11 月～ 平成 16 年 3 月
田宮 元	東海大学	助手	ゲノムワイド関連解析	平成 14 年 11 月～ 平成 16 年 3 月
生田智樹	東海大学	研究員	マーカーのスタンダード整備	平成 14 年 11 月～ 平成 16 年 3 月

遠藤高帆	東海大学	CREST 研究員	マーカーのスタンダード整備	平成 15年 4月～ 平成 16年 3月
------	------	--------------	---------------	-------------------------

④パーキンソン病創薬グループ(同定された疾患感受性遺伝子に基づいたパーキンソン病創薬)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
平井圭介	武田薬品工業 (株)	主席研究員	創薬スクリーニング	平成 14年 11月～ 平成 20年 3月
宮本政臣	武田薬品工業 (株)	開発本部長	創薬スクリーニング	平成 14年 11月～ 平成 18年 7月
西山啓次	武田薬品工業 (株)	研究員	創薬スクリーニング	平成 14年 11月～ 平成 20年 3月

5 招聘した研究者等

なし

6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内誌 4件、国際誌 119件)

- Inzelberg R, Hattori N, Nisipeanu P, Abo Mouch S, Blumen SC, Carasso RL, Mizuno Y. Camptocoemia, axial dystonia, and parkinsonism: Phenotypic heterogeneity of a parkin mutation. *Neurology* 60:1393-1394, 2003
- Nagano Y, Yamashita H, Takahashi T, Kishida S, Nakamura T, Iseki E, Hattori N, Mizuno Y, Kikuchi A, Matsumoto M. Siah-1 facilitates ubiquitination and degradation of synphilin-1. *J Biol Chem* 278:51504-51514, 2003
- Kim SJ, Sung JY, Um JW, Hattori N, Mizuno Y, Tanaka K, Paik SR, Kim J, Chung KC. Parkin cleaves intracellular alpha-synuclein inclusions via the activation of calpain. *J Biol Chem* 278:41890-41899, 2003
- Rawal N, Periquet M, Lohmann E, Lucking CB, Teive HA, Ambrosio G, Raskin S, Lincoln S, Hattori N, Guimaraes J, Horstink MW, Dos Santos Bele W, Brousolle E, Destee A, Mizuno Y, Farrer M, Deleuze JF, De Michele G, Agid Y, Durr A, Brice A. French Parkinson's Disease Genetics Study Group: European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. New parkin mutations and atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 60:1378-1381, 2003
- Sakata E, Yamaguchi Y, Kurimoto E, Kikuchi J, Yokoyama S, Yamada S, Kawahara H, Yokosawa H, Hattori N, Mizuno Y, Tanaka K, Kato K. Parkin binds the Rpn10 subunit of 26S proteasomes through its ubiquitin-like domain. *EMBO Rep* 4:301-306, 2003
- Gouider-Khouja N, Larnaout A, Amouri R, Sfar S, Belal S, Ben Hamida C, Ben Hamida M, Hattori N, Mizuno Y, Hentati F. Autosomal recessive parkinsonism linked to parkin gene in a Tunisian family. Clinical, genetic and pathological study. *Parkinsonism Relat Disord* 9:247-251, 2003
- Nagai Y, Fujikake N, Ohno K, Higashiyama H, Popiel HA, Rahadian J, Yamaguchi M, Strittmatter WJ, Burke JR, Toda T. Prevention of polyglutamine oligomerization and neurodegeneration by the peptide inhibitor QBP1 in *Drosophila*. *Hum Mol Genet* 12:1253-1259, 2003

8. Liu W, Goto J, Wang YL, Murata M, Wada K, Kanazawa I. Specific inhibition of Huntington's disease gene expression by siRNAs in cultured cells. *Proc Japan Acad* 79 SerB:293-298, 2003
9. Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K, Yamanouchi H, Ohnuma A, Hayashi YK, Manya H, Jin DK, Lee M, Parano E, Falsaperla R, Pavone P, van Coster R, Talim B, Steinbrecher A, Straub V, Nishino I, Topaloglu H, Voit T, Endo T, Toda T. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. *Hum Mol Genet* 12:527-534, 2003
10. Kurahashi H, Shaikh T, Takata M, Toda T, Emanuel BS. The constitutional t(17;22): another translocation mediated by palindromic AT-rich repeats. *Am J Hum Genet* 72:733-738, 2003
11. Silan F, Yoshioka M, Kobayashi K, Simsek E, Tunc M, Alper M, Cam M, Guven A, Fukuda Y, Kinoshita M, Kocabay K, Toda T. A new mutation of the fukutin gene in a non-Japanese patient. *Ann Neurol* 53:392-396, 2003
12. Noguchi S, Tsukahara T, Fujita M, Kurokawa R, Tachikawa M, Toda T, Tsujimoto A, Arahata K, Nishino I. cDNA microarray analysis of individual Duchenne muscular dystrophy patients. *Hum Mol Genet* 12:595-600, 2003
13. Li M, Ishikawa K, Toru S, Tomomotsu H, Takashima M, Goto J, Takiyama Y, Sasaki H, Imoto I, Inazawa J, Toda T, Kanazawa I, Mizusawa H. Physical map and haplotype analysis of 16q-linked autosomal dominant ataxia (ADCA) type III in Japan. *J Hum Genet* 48:111-118, 2003
14. Takeda S, Kondo M, Sasaki J, Kurahashi H, Kano H, Arai K, Misaki K, Fukui T, Kobayashi K, Tachikawa M, Imamura M, Nakamura Y, Shimizu T, Murakami T, Sunada Y, Fujikado T, Matsumura K, Terashima T, Toda T. Fukutin is required for maintenance of muscle integrity, cortical histiogenesis and normal eye development. *Hum Mol Genet* 12:1449-1459, 2003
15. Manya H, Sakai K, Kobayashi K, Taniguchi K, Kawakita M, Toda T, Endo E. Loss-of-function of an N-acetylglucosaminyltransferase, POMGnT1, in muscle-eye-brain disease. *Biochem Biophys Res Commun* 306:93-97, 2003
16. Zhang W, Vajsar J, Cao P, Brenningstall G, Diesen C, Dobyns W, Herrmann R, Lehesjoki A-E, Steinbrecher A, Talim B, Toda T, Topaloglu H, Voit T, Schachter H. Enzymatic diagnostic test for muscle-eye-brain type congenital muscular dystrophy using commercially available reagents. *Clin Biochem* 36:339-344, 2003
17. Okamoto K, Makino S, Yoshikawa Y, Takaki A, Nagatsuka Y, Ota M, Tamiya G, Kimura A, Bahram S, Inoko H. Identification of IkBL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 72:303-312, 2003
18. Tsuji H, Okamoto K, Matsuzaka Y, Iizuka H, Tamiya G, Inoko H. SLURP-2, a novel member of the human Ly-6 superfamily that is up-regulated in psoriasis vulgaris. *Genomics* 81:26-33, 2003
19. Oka A, Hayashi H, Tomizawa M, Okamoto K, Hui J, Kulski JK, Beilby J, Inoko H, Tamiya G. Localization of a non-melanoma skin cancer susceptibility region within the major histocompatibility complex by association analysis using microsatellite markers. *Tissue Antigens* 61:203-210, 2003
20. Hashiguchi K, Niizeki H, Naruse T, Yokoyama M, Inamoto N, Urushibara T, Yamazaki Y, Inoko H, Nishikawa T. The clinical feature is associated with a specific haplotype of the TNF region in Japanese patients with palmoplantar pustulosis. *Hum Immunol* 264:530-537, 2003
21. Nomura A, Sato M, Suemizu H, Watanabe T, Kimura T, Yabuki K, Goto K, Ito N, Bahram S, Inoko H, Mizuki N, Ohno S, Kimura M. Hypekeratosis and leukocytosis in transgenic mice carrying MHC class I chain-related gene b (MICB). *Tissue Antigens* 61:300-307, 2003
22. Anzai A, Shiina T, Kimura N, Yanagiya K, Kohara S, Shigenari A, Yamagata T, Kulski JK, Naruse TK, Fujimori Y, Fukuzumi Y, Yamazaki M, Tashiro H, Iwamoto C, Umehara Y, Tmanishi T, Meyer A, Ikeo K, Gojobori T, Bahram S, Inoko H. Comparative sequencing of human and chimpanzee MHC class I regions unveils insertions/deletions as the major path to genomic divergence. *Proc Nat Acad Sci USA* 100:7708-7713, 2003
23. Taniguchi Y, Moriuchi T, Inoko H, Kimura M. HOXD3 mediates the switchover of cadherin 4 to β 3 integrin gene expression in human erythroleukemia HEL cells. *Biomedical Research* 24:133-140, 2003
24. Niizeki H, Yokoyama M, Inamoto N, Nishikawa T, Naruse T, Inoko H, Hashigucci K. Lack of

- association of the interleukin-1 receptor antagonist gene with palmoplantar pustulosis in Japanese. *Eur J Immunogenet* 30:249–252, 2003
25. Dunn SD, Inoko H, Kulski JK. Dimorphic Alu element located between the TFIID and CDSN genes within the major histocompatibility complex. *Electrophoresis* 24:2740–2748, 2003
 26. Uenishi H, Hiraiwa H, Yamamoto R, Yasue H, Takagaki Y, Shiina T, Kikkawa E, Inoko H, Awata T. Genomic structure around joining segments and constant regions of swine T-cell receptor alpha/delta (TRA/TRD) locus. *Immunology* 109:515–526, 2003
 27. Romphruk AV, Oka A, Romphruk A, Tomizawa M, Choonhakarn C, Naruse TK, Puapairoj C, Tamiya G, Leelayuwat C, Inoko H. Corneodesmosin gene: no evidence for PSORS 1 gene in North-eastern Thai psoriasis patients. *Tissue Antigens* 62:217–224, 2003
 28. Dunn DS, Ota M, Inoko H, Kulski JK. Association of MHC dimorphic Alu insertions with HLA class I and MIC genes in Japanese HLA-B48 haplotypes. *Tissue Antigens* 62:259–262, 2003
 29. Ikewaki N, Yamada A, Inoko H. Depolymerization of actin filament by cytochalasin E induces Interleukin 8 production and up-regulates CD54 in the Hela epithelial cell line. *Microbiol Immunol* 47:775–783, 2003
 30. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Human genome and disease: Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 60:1903–1922, 2003
 31. Takeshima S, Saitou N, Morita M, Inoko H, Aida T. The diversity of bovine MHC class II DRB3 genes in Japanese Black, Japanese Shorthorn, Jersey and Holstein cattle in Japan. *Gene* 316:111–118, 2003
 32. Ando A, Kawata H, Shigenari A, Anzai T, Ota M, Katsuyama Y, Sada M, Goto R, Takeshima SN, Aida Y, Iwanaga T, Fujimura N, Suzuki Y, Gojobori T, Inoko H. Genetic polymorphism of the swine major histocompatibility complex (SLA) class I genes, SLA-1, -2 and -3. *Immunogenetics* 55:583–593, 2003
 33. Vienne A, Shiina T, Abi-Rached L, Danchin E, Vitiello V, Cartault F, Inoko H, Pontarotti P. Evolution of the proto-MHC ancestral region: more evidence for the plesiomorphic organisation of human chromosome 9q34 region. *Immunogenetics* 55:429–436, 2003
 34. Okamoto K, Matsuzaka Y, Yoshikawa Y, Takaki A, Kulski JK, Tamiya G, Inoko H. Identification of NAD(+)-dependent isocitrate dehydrogenase 3 gamma-like (IDH3GL) gene and its genetic polymorphisms. *Gene* 323:141–148, 2003
 35. Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A, Chartier-Harlin M-C, Gasser T, Krüger R, Hattori N, Mellick GD, Quattrone A, Satoh J, Toda T, Wang J, Ioannidis JPA, de Andrade M, Rocca WA, the UCHL1 Global Genetics Consortium. UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol* 55:512–521, 2004
 36. Popiel HA, Nagai Y, Onodera O, Inui T, Fujikake N, Urade Y, Strittmatter WJ, Burke JR, Ichikawa A, Toda T. Disruption of the toxic conformation of the expanded polyglutamine stretch leads to suppression of aggregate formation and cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 317:1200–1206, 2004
 37. Akasaka-Manyo K, Manyo H, Kobayashi K, Toda T, Endo T. Structure-function analysis of human protein O-linked mannosyltransferase 1, POMGnT1. *Biochem Biophys Res Commun* 320:39–44, 2004
 38. Shigenari A, Ando A, Renard C, Chardon P, Shiina T, Kulski JK, Yasue H, Inoko H. Nucleotide sequencing analysis of the swine 433-kb genomic segment located between the non-classical and classical SLA class I gene clusters. *Immunogenetics* 55:695–705, 2004
 39. Hui J, Oka A, Tomizawa M, Tay GK, Kulski JK, Penhale WJ, Isachi SPA, Tamiya G, Inoko H. Identification of two new C4 alleles by DNA sequencing and evidence for a historical recombination of serologically defined C4A and C4B alleles. *Tissue Antigen* 63:263–269, 2004
 40. Li S, Kawata H, Katsuyama Y, Ota M, Morishima Y, Mano S, Kulski JK, Naruse T, Inoko H. Association of polymorphic MHC microsatellites with GVHD, survival, and leukemia relapse in unrelated hematopoietic stem cell transplant donor/recipient pairs matched at five HLA loci. *Tissue Antigens* 63:362–368, 2004
 41. Koishi S, Yamazaki K, Yamamoto K, Koishi S, Enseki Y, Nakamura Y, Oya A, Yasueda M, Asakura A, Aoki Y, Atsumi M, Inomata J, Inoko H, Matsumoto: Notch4 gene polymorphisms are not associated with autism in Japanese population. *Am J Med Genet* 125B:61–62, 2004

42. Ohtsuka M, Kikuchi N, Nogami M, Inoko H, Ozato K, Kimura M. Rapid screening of a novel arrayed medaka (*Oryzias latipes*) cosmid library. *Mar Biotechnol (NY)* 4:173-178, 2004
43. Hurt P, Walter L, Sudbrak R, Klages S, Müller I, Shiina T, Inoko H, Lehrach H, Günther W, Reinhardt R, Himmelbauer H. The genomic sequence and comparative analysis of the rat major histocompatibility complex. *Genome Res* 4:631-639, 2004
44. Imanishi T, Tamiya G, Inoko H, Gojobori T, Sugano S. Integrative Annotation of 21,037 Human Genes Validated by Full-Length cDNA Clones. *PLoS Biol* 2:1-20, 2004
45. Shiina T, Shimizu S, Hosomichi K, Kohara S, Watanebe S, Hanzawa K, Beck S, Kulski JK, Inoko H. Comparative genome analysis of two avian (Quail and Chicken) MHC regions. *J Immunol* 172:6751-6763, 2004
46. Mano S, Yasuda N, Katoh T, Tounai K, Inoko H, Imanishi T, Tamiya G, Gojobori T. Notes on the maximum likelihood estimation of haplotype frequencies. *Ann Hum Genet* 68:257-264, 2004
47. Ohtsuka M, Kikuchi N, Ozato K, Inoko H, Kimura M. Comparative analysis of a 229 kb medaka genomic region, containing that *zic1* and *zic4* genes, with Fugu, human, and mouse. *Genomics* 83:1063-1071, 2004
48. Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, Onodera O, Kakita A, Takahashi H, Bonner LT, Tsuang DW, Murray IV, Lee VM, Trojanowski JQ, Ishikawa A, Idezuka J, Murata M, Toda T, Bird TD, Leverenz JB, Tsuji S, La Spada AR. β -synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63:805-811, 2004
49. Hatano Y, Sato K, Elibol B, Yoshino H, Yamamura Y, Bonifati V, Shinotoh H, Asahina M, Kobayashi S, Ng Ar, Rosales RL, Hassin-Bear S, Shinar Y, Lu CS, Chang HC, Wu Chou YH, Atac FB, Kobayashi T, Toda T, Mizuno Y, Hattori N. PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations. *Neurology* 63:1482-1485, 2004
50. Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, Yoshino H, Asahina M, Kobayashi S, Ng Ar, Rosales RL, Hassin-Bear S, Shinar Y, Lu CS, Shimizu N, Toda T, Mizuno Y, Hattori N. Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56:424-427, 2004
51. Hattori N, Mizuno Y. Pathogenetic mechanisms of parkin in Parkinson's disease. *Lancet* 364:722-724, 2004
52. Higashi Y, Asanuma M, Miyazaki I, Hattori N, Mizuno Y, Ogawa N. Parkin attenuates manganese-induced dopaminergic cell death. *J Neurochem* 89:1490-1497, 2004
53. Tanaka K, Suzuki T, Hattori N, Mizuno Y. Ubiquitin, proteasome and parkin. *Biochim Biophys Acta* 1695:235-247, 2004
54. Takahashi R, Imai Y, Hattori N, Mizuno Y. Parkin and endoplasmic reticulum stress. *Ann NY Acad Sci* 99:101-106, 2004
55. Tanaka M, Cabrera VM, Gonzalez AM, Larruga JM, Takeyasu T, Fuku N, Guo LJ, Hirose R, Fujita Y, Kurata M, Shinoda K, Umetsu K, Yamada Y, Oshida Y, Sato Y, Hattori N, Mizuno Y, Arai Y, Hirose N, Ohta S, Ogawa O, Tanaka Y, Kawamori R, Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Shimokata H, Suzuki R, Shimodaira H. Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan. *Genome Res* 14:1832-1850, 2004
56. Longman C, Mercuri E, Cowan F, Allsop J, Brockington M, Jimenez-Mallebrera C, Kumar S, Rutherford M, Toda T, Muntoni F. Antenatal and postnatal brain magnetic resonance imaging in muscle-eye-brain disease. *Arch Neurol* 61:1301-1306, 2004
57. Kurahashi H, Inagaki H, Yamada K, Ohye T, Taniguchi M, Emanuel BS, Toda T. Cruciform DNA structure underlies the etiology for palindrome-mediated human chromosomal translocations. *J Biol Chem* 279:35377-35383, 2004
58. Kariya S, Hirano M, Nagai Y, Furiya Y, Fujikake N, Toda T, Ueno S. Humanin attenuates apoptosis induced by DRPLA proteins with expanded polyglutamine stretches. *J Mol Neurosci* 25:165-170, 2005
59. Kurahashi H, Taniguchi M, Meno C, Taniguchi Y, Takeda S, Horie M, Otani H, Toda T. Basement membrane fragility underlies embryonic lethality in fukutin-null mice. *Neurobiol Dis* 19:208-217, 2005
60. Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, Toda T, Mizuno Y, Hattori N. Clinicogenetic study of PINK1

- mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 64:1955-1957, 2005
61. Moore DJ, Zhang L, Troncoso J, Lee MK, Hattori N, Mizuno Y, Dawson TM, Dawson VL. Association of DJ-1 and parkin mediated by pathogenic DJ-1 mutations and oxidative stress. *Hum Mol Genet* 14:71-84, 2005
 62. Suzuki M, Hattori N, Orimo S, Fukumitsu N, Abo M, Kono Y, Sengoku R, Kurita A, Honda H, Inoue K. Preserved myocardial [(123)I]metaiodobenzylguanidine uptake in autosomal recessive juvenile parkinsonism: First case report. *Mov Disord* 20:634-636, 2005
 63. Clarimon J, Johnson J, Djaldetti R, Hernandez D, Hattori N, Sroka H, Barhom Y, Singleton A. Mutation of the Parkin gene in a Persian family: Clinical progression over a 40-year period. *Mov Disord* 20:887-890, 2005
 64. Inzelberg R, Hattori N, Mizuno Y. Dopaminergic dysfunction in unrelated, asymptomatic carriers of a single parkin mutation. *Neurology* 65:1843, 2005
 65. Orimo S, Amino T, Yokochi M, Kojo T, Uchihara T, Takahashi A, Wakabayashi K, Takahashi H, Hattori N, Mizuno Y. Preserved cardiac sympathetic nerve accounts for normal cardiac uptake of MIBG in PARK2. *Mov Disord* 20:1350-1353, 2005
 66. Lu CS, Simons EJ, Wu-Chou YH, Fonzo AD, Chang HC, Chen RS, Weng YH, Rohe CF, Breedveld GJ, Hattori N, Gasser T, Oostra BA, Bonifati V. The LRRK2 I2012T, G2019S, and I2020T mutations are rare in Taiwanese patients with sporadic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 11:521-522, 2005
 67. Ide M, Yamada K, Toyota T, Iwayama Y, Ishitsuka Y, Minabe Y, Nakamura K, Hattori N, Asada T, Mizuno Y, Mori N, Yoshikawa T: Genetic association analyses of PHOX2B and ASCL1 in neuropsychiatric disorders: evidence for association of ASCL1 with Parkinson's disease. *Hum Genet* 117:520-527, 2005
 68. Chiyonobu T, Sasaki J, Nagai Y, Takeda S, Funakoshi H, Nakamura T, Sugimoto T, Toda T. Effects of fukutin deficiency in the developing mouse brain. *Neuromuscul Disord* 15:416-426, 2005
 69. Sasaki N, Manya H, Okubo R, Kobayashi K, Ishida H, Toda T, Endo T, Nishihara S. β 4GalT-II is a key regulator of glycosylation of the proteins involved in neuronal development. *Biochem Biophys Res Commun* 333:131-137, 2005
 70. Fujikake N, Nagai Y, Popiel HA, Kano H, Yamaguchi M, Toda T. Alternative splicing regulates the transcriptional activity of Drosophila heat shock transcription factor in response to heat/cold stress. *FEBS Lett* 579:3842-3848, 2005
 71. Ishikawa K, Toru S, Tsunemi T, Li M, Kobayashi K, Yokota T, Amino T, Owada K, Fujigasaki H, Sakamoto M, Tomimitsu H, Takashima M, Kumagai J, Noguchi Y, Kawashima Y, Ohkoshi N, Ishida G, Gomyoda M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito Y, Murayama S, Yamanouchi H, Mizutani T, Kondo I, Toda T, Mizusawa H. An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a novel protein with spectrin repeat and rho Guanine-nucleotide exchange-factor domains. *Am J Hum Genet* 77:280-296, 2005
 72. Watanabe M, Kobayashi K, Jin F, Park KS, Yamada T, Tokunaga K, Toda T. Founder SVA retrotransposal insertion in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and its origin in Japanese and Northeast Asian populations. *Am J Med Genet* 138:344-348, 2005
 73. Kano H, Kurosawa K, Horii E, Ikegawa S, Yoshikawa H, Kurahashi H, Toda T. Genomic rearrangement at 10q24 in non-syndromic split-hand/split-foot malformation. *Hum Genet* 118:477-483, 2005
 74. Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima K, Izumiyama-Shimomura N, Toda T, Nakano I, Hasegawa M, Murayama S. Unique tauopathy in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J Neuropath Exp Neurol* 64:1118-1126, 2005
 75. Toda T, Chiyonobu T, Xiong H, Tachikawa M, Kobayashi K, Manya H, Takeda S, Taniguchi M, Kurahashi H, Endo T. Fukutin and α -dystroglycanopathies. *Acta Myologica* 24:60-63, 2005
 76. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 15:1151-1158, 2006
 77. Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, Singleton AB, Yoshino H, Imai H, Kitami T, Sato K, Kuroda

- R, Tomiyama H, Mizoguchi K, Murata M, Toda T, Imoto I, Inazawa J, Mizuno Y, Hattori N. Clinical heterogeneity of α -synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 59:298-309, 2006
78. Tomiyama H, Li Y, Funayama M, Hasegawa K, Yoshino H, Kubo S, Sato K, Hattori T, Lu CS, Inzelberg R, Djaldetti R, Melamed E, Amouri R, Gouider-Khouja N, Hentati F, Hatano Y, Wang M, Imamichi Y, Mizoguchi K, Miyajima H, Obata F, Toda T, Farrer MJ, Mizuno Y, Hattori N. Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. *Mov Disord* 21:1102-1108, 2006
 79. Kariya S, Hirano M, Uesato S, Nagai Y, Nagaoka Y, Furiya Y, Asai H, Fujikake N, Toda T, Ueno S. Cytoprotective effect of novel histone deacetylase inhibitors against polyglutamine toxicity. *Neurosci Lett* 392:213-215, 2006
 80. Taniguchi M, Kurahashi H, Noguchi S, Sese J, Okinaga T, Tsukahara T, Guicheney P, Ozono K, Nishino I, Morishita S, Toda T. Expression profiling of muscles from Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and laminin-a2 deficient congenital muscular dystrophy; is congenital muscular dystrophy a primary fibrotic disease? *Biochem Biophys Res Commun* 342:489-502, 2006
 81. Taniguchi M, Kurahashi H, Noguchi S, Fukudome T, Okinaga T, Tsukahara T, Tajima Y, Ozono K, Nishino I, Nonaka I, Toda T. Aberrant neuromuscular junctions and delayed terminal muscle fiber maturation in α -dystroglycanopathies. *Hum Mol Genet* 15:1279-1289, 2006
 82. Murata M. Pharmacokinetics of L-dopa special reference to food and aging. *J Neurol* 253[Suppl 3]:III/47-III/52, 2006
 83. Yamamoto S, Fukae J, Mori H, Mizuno Y, Hattori N. Positive immunoreactivity for vesicular monoamine transporter 2 in Lewy bodies and Lewy neurites in substantia nigra. *Neurosci Lett* 396:187-191, 2006
 84. Matsuda N, Kitami T, Suzuki T, Mizuno Y, Hattori N, Tanaka K. Diverse effects of pathogenic mutations of Parkin that catalyzes multiple monoubiquitylation in vitro. *J Biol Chem* 281:3204-3209, 2006
 85. Sato S, Chiba T, Sakata E, Kato K, Mizuno Y, Hattori N, Tanaka K. 14-3-3 ϵ is a novel regulator of parkin ubiquitin-ligase. *EMBO J* 25:211-221, 2006
 86. Kubo S, Hattori N, Mizuno Y. Recessive Parkinson's disease. *Mov Disord* 21:885-893, 2006
 87. Akagawa M, Ito S, Toyoda K, Ishii Y, Tatsuda E, Shibata T, Kawai Y, Ishino K, Kishi Y, Adachi T, Tsubata T, Takasaki Y, Hattori N, Matsuda T, Uchida K. Bispecific antibodies against modified protein and DNA with oxidized lipids *Proc Natl Acad Sci* 103:6160-6165, 2006
 88. Ishihara L, Gibson RA, Warren L, Amouri R, Lyons K, Wielinski C, Hunter C, Swartz JE, Elango R, Akkari A, Leppert D, Surh L, Reeves KH, Thomas S, Ragone L, Hattori N, Pahwa R, Jankovic J, Nance M, Freeman A, Gouider-Khouja N, Kefi M, Bouar M, Sassi SB, Yahmed SB, Euch-Fayeche EG, Middleton L, Burn DJ, Watts RL, Hentati F. Clinical features of Parkinson's patients with and without LRRK2 mutations. *Arch Neurol* 63:1250-1254, 2006
 89. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Kruger R, Rocca WA, Schneider NK, Lesnick TG, Lincoln SJ, Hulihan MM, Aasly JO, Ashizawa T, Chartier-Harlin MC, Checkoway H, Ferrarese C, Hadjigeorgiou G, Hattori N, Kawakami H, Lambert JC, Lynch T, Mellick GD, Papapetropoulos S, Parsian A, Quattrone A, Riess O, Tan EK, Van Broeckhoven C. Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 296:661-670, 2006
 90. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 67:1225-1229, 2006
 91. Nakamura A, Kitami T, Mori H, Mizuno Y, Hattori N. Nuclear localization of the 20S proteasome subunit in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 406:43-48, 2006
 92. Sato S, Chiba T, Nishiyama S, Kakiuchi T, Tsukada H, Hatano T, Fukuda T, Yasoshima Y, Kai N, Kobayashi K, Mizuno Y, Tanaka K, Hattori N. Decline of striatal dopamine release in parkin-deficient mice shown by ex vivo autoradiography. *J Neurosci Res* 84:1350-1357, 2006
 93. Sato K, Hatano T, Yamashiro K, Kagohashi M, Nishioka K, Izawa N, Mochizuki H, Hattori N, Mori H, Mizuno Y; Juntendo Parkinson Study Group. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 21:1384-1395, 2006

94. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Hayashi YK, Nishino I, Murakami T, Nonaka I, Togashi K, Tanaka S, Takayanagi M, Yokoyama H, Sakamoto O, Abe T, Toda T, Iinuma K. A case of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy with a very mild mental deficit. *Neuromuscul Disord* 16:274-276, 2006
95. Mori T, Kurahashi H, Shinka T, Nakahori Y, Taniguchi M, Toda T, Iwamoto T. Candidate genes for male factor infertility-validation. *Fertil Steril* 86:1553-1554, 2006
96. Xiong H, Kobayashi K, Tachikawa M, Manya H, Takeda S, Chiyonobu T, Fujikake N, Wang F, Nishimoto A, Morris GE, Nagai Y, Kanagawa M, Endo T, Toda T. Molecular interaction between fukutin and POMGnT1 in the glycosylation pathway of α -dystroglycan. *Biochem Biophys Res Commun* 350:935-941, 2006
97. Shikishima C, Ando J, Ono Y, Toda T, Yoshimura K. Registry of adolescent and young adult twins in the Tokyo area. *Twin Res Hum Genet* 9:811-816, 2006
98. Funayama M, Li Y, Tomiyama H, Yoshino H, Imamichi Y, Yamamoto M, Murata M, Toda T, Mizuno Y, Hattori N. LRRK2 G2385R variant is a risk factor for parkinson disease in Asian population. *Neuroreport* 18:273-275, 2007
99. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, The Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 68:45-50, 2007
100. Ishihara L, Gibson RA, Warren L, Amouri R, Lyons K, Wielinski C, Hunter C, Swartz JE, Elango R, Akkari PA, Leppert D, Surh L, Reeves KH, Thomas S, Ragone L, Hattori N, Pahwa R, Jankovic J, Nance M, Freeman A, Gouider-Khouja N, Kefi M, Zouari M, Ben Sassi S, Ben Yahmed S, El Euch-Fayeche G, Middleton L, Burn DJ, Watts RL, Hentati F. Screening for Lrrk2 G2019S and clinical comparison of Tunisian and North American Caucasian Parkinson's disease families. *Mov Disord* 22:55-61, 2007
101. Ihara M, Yamasaki N, Hagiwara A, Tanigaki A, Kitano A, Hikawa R, Tomimoto H, Noda M, Takanashi M, Mori H, Hattori N, Miyakawa T, Kinoshita M. Sept4, a Component of Presynaptic Scaffold and Lewy Bodies, Is Required for the Suppression of alpha-Synuclein Neurotoxicity. *Neuron* 53:519-533, 2007
102. Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, Sakamoto M, Ida H, Sugiura T, Tomiyama H, Suzuki H, Takahashi Y, Miyajima H, Hattori N, Mizuno Y. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier. *J Neurol Sci* 252:181-184, 2007
103. Ephraty L, Porat O, Israeli D, Cohen OS, Tunkel O, Yael S, Hatano Y, Hattori N, Hassin-Baer S. Neuropsychiatric and cognitive features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations. *Mov Disord* 22:566-569, 2007
104. Popiel HA, Nagai Y, Fujikake N, Toda T. Protein transduction domain-mediated delivery of QBP1 suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in vivo. *Mol Ther* 15:303-309, 2007
105. Nagai Y, Inui T, Popiel HA, Fujikake N, Hasegawa K, Urade Y, Goto Y, Naiki H, Toda T. A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein. *Nature Struct Mol Biol* 14:332-340, 2007
106. Satake W, Mizuta I, Suzuki S, Nakabayashi Y, Ito C, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Fibroblast growth factor 20 gene and Parkinson's disease in the Japanese population. *Neuroreport* 18:937-940, 2007
107. Saito F, Masaki T, Saito Y, Nakamura A, Takeda S, Shimizu T, Toda T, Matsumura K. Defective peripheral nerve myelination and neuromuscular junction formation in fukutin-deficient chimeric mouse. *J Neurochem* 101:1712-1722, 2007
108. Chiyonobu T, Hayashi S, Kobayashi K, Morimoto M, Miyanomae Y, Nishimura A, Nishimoto A, Ito C, Imoto I, Sugimoto T, Jia Z, Inazawa J, Toda T. Partial tandem duplication of GRIA3 in a male with mental retardation. *Am J Med Genet* 143:1448-1455, 2007
109. Amino T, Ishikawa K, Toru S, Ishiguro T, Sato N, Tsunemi T, Murata M, Kobayashi K, Inazawa J, Toda T, Mizusawa H. Redefining the disease locus of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia. *J Hum Genet* 52:643-649, 2007.
110. Takahashi Y, Okamoto Y, Popiel HA, Fujikake N, Toda T, Kinjo M, Nagai Y. Detection of polyglutamine protein oligomers in cells by fluorescence correlation spectroscopy. *J Biol Chem*

- 282:24039-24048, 2007
111. Funayama M, Li Y, Tomiyama H, Yoshino H, Imamichi Y, Yamamoto M, Murata M, Toda T, Mizuno Y, Hattori N: LRRK2 G2385R variant is a risk factor for Parkinson disease in Asian population *NeuroReport* 18:273-275, 2007
 112. Ishihara L, Gibson RA, Warren L, Amouri R, Lyons K, Wielinski C, Hunter C, Swartz JE, Elango R, Akkari PA, Leppert D, Surh L, Reeves KH, Thomas S, Ragone L, Hattori N, Pahwa R, Jankovic J, Nance M, Freeman A, Gouider-Khouja N, Kefi M, Zouari M, Ben Sassi S, Ben Yahmed S, El Euch-Fayeche G, Middleton L, Burn DJ, Watts RL, Hentati F. Screening for Lrrk2 G2019S and clinical comparison of Tunisian and North American Caucasian Parkinson's disease families. *Mov Disord.* 22:55-61, 2007
 113. Ihara M, Yamasaki N, Hagiwara A, Tanigaki A, Kitano A, Hikawa R, Tomimoto H, Noda M, Takanashi M, Mori H, Hattori N, Miyakawa T, Kinoshita M. Sept4, a Component of Presynaptic Scaffold and Lewy Bodies, Is Required for the Suppression of alpha-Synuclein Neurotoxicity. *Neuron* 53:519-33, 2007
 114. Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, Sakamoto M, Ida H, Sugiura T, Tomiyama H, Suzuki H, Takahashi Y, Miyajima H, Hattori N, Mizuno Y. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier. *J Neurol Sci.* 252:181-184, 2007
 115. Hatano T, Kubo S, Imai S, Maeda M, Ishikawa K, Mizuno Y, Hattori N. Leucine-rich repeat kinase 2 associates with lipid rafts. *Hum Mol Genet.* 16:678-690, 2007
 116. Yamashiro K, Liu R, Maeda M, Hattori N, Urabe T. Induction and selective accumulation of mutant ubiquitin in CA1 pyramidal neurons after transient global ischemia. *Neuroscience* 147:71-79, 2007
 117. Fukae J, Mizuno Y, Hattori N. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Mitochondrion* 7:58-62, 2007
 118. Liu M, Eguchi N, Yamasaki Y, Urade Y, Hattori N, Urabe T. Focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice induces hematopoietic prostaglandin D synthase in microglia and macrophages. *Neuroscience* 145:520-529, 2007
 119. Kubo SI, Iwatake A, Ebihara N, Murakami A, Hattori N. Visual impairment in Parkinson's disease treated with amantadine: Case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 May 15; [Epub ahead of print]
 1. 馬場正之、村田美穂、横地房子 Parkinson 病に対するプラミペキソールの長期継続投与試験 *神経内科* 65:575-580, 2006
 2. 波田野琢、久保紳一郎、水野美邦、服部信孝 LRRK2 は膜輸送に関連する *順天堂医学* 53:325, 2007
 3. 安田徹、和田圭司、服部信孝、望月秀樹、水野美邦 老人性疾患病態・治療研究センター遺伝子解析モデル部門 α -synuclein のドパミン神経毒性に対する UCH-L1 の効果 *順天堂医学* 53:318, 2007
 4. 板谷昌子、島田侯陸、本井ゆみ子、国近美幸、森秀生、服部信孝 不活性型 GSK3 β (PS9) のタウトランスジェニックマウスを用いた免疫組織学的解析 *順天堂医学* 53:310-311, 2007

(2)その他の著作物

1. Toda T, Momose Y, Murata M, Tamiya G, Yamamoto M, Hattori N, Inoko H. Toward identification of susceptibility genes for sporadic Parkinson's disease. *J Neurol* 250 (Suppl 3):40-43, 2003
2. Murata M, Horiuchi E, Tsuji S, Kanazawa I. Zonisamide- A new drug for Parkinson's disease. 1. Long-term clinical effects. *Neurology* 60 (Suppl 1): A288, 2003
3. Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, Mizuta E, Murata M, Nagatsu T, Nakamura S, Takubo H, Yanagisawa N, Narabayashi H. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism Relat Disord* 9 (Suppl 1):47-49, 2003
4. Takahashi R, Imai Y, Hattori N, Mizuno Y. Parkin endoplasmic Reticulum Stress. *Ann NY*

- Acad Sci 911:101-106, 2003
5. Hattori N, Kobayashi H, Sasaki-Hatano Y, Sato K, Mizuno Y. Familial Parkinson's disease: a hint to elucidate the mechanisms of nigral degeneration. *J Neurol* 205 (Suppl 3):2-10, 2003
 6. Toda T, Kobayashi K, Takeda S, Sasaki J, Kurahashi H, Kano H, Tachikawa M, Wang F, Nagai Y, Taniguchi K, Taniguchi M, Sunada Y, Terashima T, Endo T, Matsumura K. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) and α -dystroglycanopathy. *Congenit Anom* 43:97-104, 2003
 7. Endo T, Toda T. Glycosylation in congenital muscular dystrophies. *Biol Pharm Bull* 26:1641-1647, 2003
 8. Toda T, Kobayashi K, Takeda S, Sasaki J, Kurahashi H, Kano H, Tachikawa M, Wang F, Nagai Y, Taniguchi K, Taniguchi M, Sunada Y, Terashima T, Endo T, Matsumura K. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and abnormal glycosylation of α -dystroglycan. *Basic Appl Myol* 13:287-292, 2003
 9. Kulski JK, Inoko H. MHC Genes. In the Encyclopedia of the Human Genome. Nature Publishing Group. Macmillan Publishers Ltd. Brunel Rd., Houndmills, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XS, England, 2003
 10. Matsumori A, Ohashi N, Ito H, Furukawa Y, Hasegawa K, Sasayama S, Naruse T, Inoko H. Cardiomyopathies and Heart Failure Biomolecular, Infectious and Immune Mechanisms. (ed Matsumori A). Genes of the major histocompatibility complex class II influence the phenotype of cardiomyopathies associated with Hepatitis C virus infection, Kluwer Academic Publishers, Boston/Dordrech/London, p515-521, 2003
 11. Murata M. Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, Zonisamide, on Parkinson's disease. *Current Pharmaceutical Design* 10:687-693, 2004
 12. Murata M. Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, Zonisamide, on Parkinson's disease. *Current Pharmaceutical Design* 10:687-693, 2004
 13. Hattori N, Machida Y, Sato S, Noda K, Iijima-Kitami M, Kubo S, Mizuno Y. Molecular mechanisms of nigral neurodegeneration in Park2 and regulation of parkin protein by other proteins. *J Neural Transm Suppl* 70:205-208, 2006
 14. Mizuno Y, Hattori N, Yoshino H, Hatano Y, Satoh K, Tomiyama H, Li Y. Progress in familial Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 70:191-204, 2006
 15. Hattori N, Hatano Y, Li Y, Tomiyama H, Machida Y, Sato K, Mizuno Y. Do familial Parkinson's disease genes share a common pathway involved in the nigral degeneration? In: Molecular mechanisms of Parkinson's disease, edited by Kahle PJ and Haass C, Springer Science + Business Media:153-165, 2006
 16. Yamamoto M, Uesugi T. Dopamine agonists and valvular heart disease in patients with Parkinson's disease: evidence and mystery. *J Neurology* 2007:254:Suppl 5(online pub)
 17. 戸田達史 ゲノム解析からの病態解明:神経疾患と遺伝素因 現代医療 35:1489-1494, 2003
 18. 戸田達史、百瀬義雄 多因子遺伝性神経疾患の疾患感受性遺伝子の探索 Clin Neurosci 21:618-619, 2003
 19. 戸田達史 福山型筋ジストロフィー —糖鎖異常と α ジストログリカノパチー SRL 宝函 27:191-197, 2003
 20. 戸田達史 福山型筋ジストロフィーと α ジストログリカノパチー ファイザーホームページ 2004
 21. 戸田達史 パーキンソン病の疾患感受性遺伝子の探索—オーダーメイド医療や創薬も視野に入れて— PDtoday 2:16-17, 2004
 22. 戸田達史 孤発性パーキンソン病の疾患感受性遺伝子の解析 内科 93:717-723, 2004
 23. 戸田達史、永井義隆 難治神経疾患 Mol Med 41(supple):314-321, 2004
 24. 水田依久子、戸田達史 孤発性パーキンソン病の疾患感受性遺伝子同定へのアプローチ 日本臨床 62:1635-1640, 2004
 25. 千代延友裕、戸田達史 福山型筋ジストロフィーと α ジストログリカノパチー Clin Neurosci 22:1081-1084, 2004
 26. 佐竹渉、戸田達史 パーキンソン病の分子遺伝学 神経進歩 48:741-749, 2004
 27. 戸田達史 Parkinson 病の遺伝 臨床医 30:2066-2070, 2004

28. 小林千浩、戸田達史 福山型先天性筋ジストロフィーと α ジストログリカノパチー 蛋白質核酸酵素 **49**:741-749, 2004
29. 戸田達史 HISTORY 人名のついた疾患「福山型先天性筋ジストロフィー」 BIO Clinica **19**:1123-1131, 2004
30. 戸田達史 フクチン fukutin(FCMD) 生体の科学 **56**:514-515, 2005
31. 戸田達史 新たな時代にいかにして多因子疾患に迫るか Mol Med **42**:1194-1196, 2005
32. 戸田達史 糖鎖異常と筋ジストロフィー 検査と技術 **34**:303-306, 2006
33. 戸田達史 神経変性疾患解明へ向けた遺伝学的アプローチ 実験医学増刊「分子メカニズムから解き明かす 疾患のサイエンス—癌, 循環器, 生活習慣病, アレルギー、神経変性疾患など、あらゆる疾患の全容と臨床応用の可能性に迫る」 羊土社 181-189, 2006
34. 金川基、戸田達史、Kevin P. Campbell ジストログリカンの糖鎖修飾と先天性筋ジストロフィー THE LUNG perspectives **14**:323-329, 2006
35. 村田美穂 パーキンソン病の診断と治療の進歩 進行期パーキンソン病治療の問題点 日本医師会雑誌 **135**:43-46, 2006
36. 戸田達史 福山型筋ジストロフィー 小児科診療 **69**:517-525, 2006
37. 服部信孝 Question & Answer Parkinson 病②うつ病とパーキンソン病について教えてください Mebio Brain & Mind メジカルビュー社 197-199, 2006
38. 服部信孝、西岡健弥、佐藤栄人 第2章病因・病理と病態整理 病因・発症機序. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC39 パーキンソン病 水野美邦・編 最新医学社 24-33, 2006
39. 船山 学、服部信孝 Parkinson 病の遺伝的要因. 医学のあゆみ **217**:909, 2006
40. 富山弘幸、服部信孝、水野美邦 ミトコンドリア異常とその他の疾患 パーキンソン病. CLINICAL NEUROSCIENCE **24**:688-690, 2006
41. 服部信孝 パーキンソン病の薬物療法:最近の動向と問題点 脳神経外科ジャーナル **15**:737-740, 2006
42. 茂泉俊次郎、和田 真、吉見建二、服部信孝、中里泰三、北澤 茂 時間順序判断に対するMPTP投与の効果 平成17年度老人性疾患病態・治療研究センター研究発表会 順天堂医学 **52**:479, 2006
43. 服部信孝 第47回日本神経学会総会 セミナー パーキンソン病の発症機序 遺伝性パーキンソン病は黒質神経変性の鍵を握るか? Pharma Medica **24**:91-97 2006
44. 服部信孝 神経難病における在宅医療の必要性と問題点 日本在宅医学会雑誌 **8**: 87, 2006
45. 水田依久子、戸田達史 PARK1, PARK4 (α -synuclein) Clin Neurosci **25**:72-73, 2007
46. 永井義隆、ポピエル明子、藤掛伸宏、戸田達史 ポリグルタミン病に対する治療戦略 BRAIN NERVE **59**:393-404, 2007
47. 戸田達史 パーキンソン病の分子遺伝学 BRAIN NERVE **59**:815-823, 2007
48. 戸田達史 神経疾患とゲノム 最新医学 **62S**:2153-2163, 2007
49. 戸田達史 班会議に行こう? 贈る言葉あれこれ 分子細胞治療 リレー放談 **6**:494, 2007
50. 村田美穂 パーキンソン病の治療戦略 早期患者への治療方針 内科 **99**:787-791, 2007
51. 村田美穂 薬物治療:我が国初の新規治療薬の開発に向けて-新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの開発-. 最新医学 **62**:40-45, 2007
52. 村田美穂 ジストニアの内科的治療の現状 神経内科 **67**:62-65, 2007
53. 村田美穂 抗てんかん薬 zonisamide の Parkinson 病に対する効果 医学のあゆみ **222**:829-830, 2007
54. 服部信孝 【薬物と神経筋障害 診断と治療の進歩】 薬物副作用による神経・筋障害 抗パーキンソン薬の副作用, 日本内科学会雑誌 **96**:1614-1620, 2007
55. 服部信孝 話題のくすり ロピニロール塩酸塩 日本病院薬剤師会雑誌 **43**:1127-1129, 2007
56. 富山弘幸、波田野琢、服部信孝 【パーキンソン病の分子遺伝学 最近の知見】 PARK8(LRRK2)の臨床分子遺伝学 BRAIN and NERVE:神経研究の進歩 **59**:839-850, 2007

57. 船山学、服部信孝 【パーキンソン病の分子遺伝学 最近の知見】 PINK1(PARK6)の臨床分子遺伝学 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 59:831-838, 2007
58. 西岡健弥、服部信孝 【パーキンソン病の分子遺伝学 最近の知見】 α -シヌクレイン(SNCA)遺伝子とパーキンソン病 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 59:825-830, 2007
59. 服部信孝 【脳神経疾患の分子病態と治療への展開 アルツハイマー病、パーキンソン病、発達障害、精神疾患などの発症メカニズムを分子から解く】 パーキンソン病の分子病態 黒質神経細胞維持における Parkin タンパク質の役割 実験医学 25:1962-1968, 2007
60. 高田由希子、野田和幸、藤島健次、服部信孝、水野美邦、大熊泰之 下肢に生じたneuralgic amyotrophy(lumbosacral radiculoplexus neuropathy)の1例, BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 59:435-438, 2007
61. 波田野琢、服部信孝 【神経筋疾患の最新研究治療情報】 飛躍的發展を見せた家族性パーキンソン病の治療の黎明 難病と在宅ケア 13:17-20, 2007
62. 卜部貴夫、田中亮太、山城一雄、上野祐司、宮元伸和、田中康貴、服部信孝 脳卒中における糖代謝異常に対するインスリン抵抗性改善薬の治療効果の検討 卒中 29:247, 2007
63. 服部信孝 【ふるえの臨床】 振戦 パーキンソン病の振戦 Clinical Neuroscience 25:285-287, 2007
64. 木均、河野智、西岡健弥、内山剛、坂本政信、尾内康臣、白川健太郎、高橋良知、服部信孝、宮嶋裕明 α -シヌクレイン遺伝子の duplication を認めたパーキンソン病の一家系 Source:Pharma Medica 25:148, 2007
65. 高橋良輔、服部信孝、澤田秀幸 L-dopa therapy におけるセレギリンの役割 Pharma Medica 25:85-90, 2007
66. 服部信孝 村田美穂、佐藤健一、鈴木正彦 【内科医のためのパーキンソン病診療】 パーキンソン病治療のこれから 内科 99: 884-894, 2007
67. 伊澤奈々、服部信孝 【Parkinson 病 非運動性症候を中心に】 Parkinson 病の死因と突然死 神経内科 66: 98-102, 2007
68. 富山弘幸、服部信孝 【Parkinson 病 What's new?】 最近の遺伝子に関する進歩 PARK6(PINK1) Clinical Neuroscience 25: 77-78, 2007
69. 船山学、服部信孝 【Parkinson 病 What's new?】 最近の遺伝子に関する進歩 PARK2(parkin,AR-JP) Clinical Neuroscience 25:74, 2007
70. 水野 美邦編著 服部信孝他 EBMのコンセプトを取り入れたパーキンソン病ハンドブック 改訂2版 中外医学社 2007
71. 村田美穂. :話題のくすり エンタカポン. 日本病院薬剤師会雑誌 2007;43:1579-1582.

(3)学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

① 招待講演 (国内会議 25件、国際会議 34件)

1. Toda T, Kobayashi K, Takeda S, Sasaki J, Sunada Y, Terashima T, Matsumura K, Endo T. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) and α -dystroglycanopathy. The 5th French-Japanese Workshop "A challenge to knockout muscular dystrophies ". Tokyo, Japan, June 12-13, 2003
2. Hattori N, Chikaoka Y, Mizuno Y. Parkin function as a regulator for exocytosis. UK-Japan Conference Horizons in Ageing and Health-New Targets for Therapies, NewCastle, UK, July 14-16, 2003
3. Hattori N. Oxidative stress in neurodegenerative disorders. The Second International Symposium on Redox Life Science, Hokkaido, Japan, August 20-22, 2003
4. Inoko H. From HLA to genome-wide scan: common disease gene mapping by association analysis using microsatellites. 7th Asia-Oceania Histocompatibility Workshop and Conference, Symposium on "Genome Diversity ", Karuizawa, Japan, September 17, 2003

5. Inoko H. Diversity and evolution of MHC and related gene families. International Symposium Genome Diversity in Immunity and Disease, Tokyo, Japan, September 19, 2003
6. Inoko H. Genome wide scan of common diseases by association analysis with microsatellites. Forum for human health in 21th century. Haruping, China, September 25, 2003
7. Inoko H. Genome-wide scan using microsatellite in association study for mapping of complex diseases. Seminar in Research Center of Immunogenetics and Hematology of University of Rui Pasture, Strasbourg, France, November 15, 2003
8. Inoko H. Genome scan of multi-factorial diseases by association analysis with microsatellites. The 12th Symposium on International Medical Cooperation, March 5, 2004
9. Toda T, Kurahashi H, Taniguchi M, Sasaki J, Chiyonobu T, Takeda S, Kobayashi K, Otani H, Endo T. Fukutin and α -dystroglycanopathy. 1st HGPI Workshop: "Functional Glycomics in Disease", Osaka, Japan, August 23-24, 2004
10. Toda T. Muscular dystrophy and abnormal glycosylation of α -dystroglycan. 16th International Congress of International Federation of Associations of Anatomists, Kyoto, Japan, August 22-27, 2004
11. Toda T, Satake W, Mizuta I, Inoko H, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. Genome-wide association studies for sporadic Parkinson's disease. 2nd International Workshop by the 21st Century COE at Fujita Health University, Progress in Diagnosis and Treatment for Neural and Mental Diseases, Nagoya, Japan, March 1-2, 2005
12. Toda T. Fukutin. 133rd ENMC International Workshop, Congenital Muscular Dystrophy, Naarden, The Netherlands, January 21-23, 2005
13. Toda T, Endo T, Nonaka I. Fukutin and alpha-dystroglycanopathy. 4th Asian & Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting, Kaohsiung, Taiwan, March 3-4, 2005
14. Hattori N. Gene mutations for familial Parkinson's disease and molecular mechanisms of neuronal death. 2nd International Workshop by the 21st Century COE at Fujita Health University, Progress in Diagnosis and Treatment for Neural and Mental Diseases, Nagoya, Japan, March 1-2, 2005
15. Toda T, Nagai Y. Genome-wide association study of Parkinson's disease and molecular pathogenesis and therapeutic strategy for the polyglutamine diseases. AMBO lecture, Osaka, Japan, June 3, 2005
16. Hattori N, Protein degradation system in Parkinson's disease, 16th International Congress on Parkinson's Disease and Allied Disorders, Berlin, Germany, June 5-9, 2005
17. Toda T, Xiong H, Kobayashi K, Tachikawa M, Manyu H, Chiyonobu T, Endo T. Fukutin interacts with and modulates POMGnT1. The 6th French-Japanese Workshop, Paris, France, July 1-2, 2005
18. Hattori N. Do Familial PD Gene Products Share a Common Pathway? International Congress of Neuroscience and Molecular Imaging, Taipei, Taiwan, January 21-22, 2006
19. Hattori N. Protein degradation system in nigral degeneration. World Parkinson Congress, Washington, USA, Feb 22-26, 2006
20. Hattori N. A common pathway among gene products of familial Parkinson's disease. Strategic Japanese German workshop on research in neurodegenerative diseases, Tuebingen, Germany, March 23-25, 2006
21. Toda T. Fukutin and α -dystroglycanopathy as a glycosylation disorder. COE International Symposium, Osaka, Japan, March 24-25, 2006
22. Toda T. MOLECULAR GENETICS OF CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHIES AND ALPHA-DYSTROGLYCANOPATHIES. 13th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Kyoto, Japan, May, 2006
23. Yamamoto M. Levodopa treatment strategies. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, Oct 30, 2006
24. Hattori N. Molecular mechanisms of nigral neuronal death in PARK2, The Movement Disorders Society's 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, Oct 28-Nov 2, 2006
25. Tatsushi Toda. Fukuyama congenital muscular dystrophy and α -dystroglycanopathies. 4th International Workshop by the 21st Century COE at Fujita Health University, Nagoya, Japan, Dec 4-5, 2006

26. Hattori N. Clinical Features and Molecular mechanisms of Nigral Neuronal Death in Parkinsonism with parkin Gene Mutation (PARK2), department of Neurology National Taiwan University Hospital College of Medicine National Taiwan University, Taiwan, April 7, 2007
27. Yamamoto M. Impulse Control Disorders in Psychiatry. The 5th International Parkinson's Disease Symposium, Takamatsu, Japan, April 12-14, 2007
28. Hattori N. Pathogenesis of PD: insight obtained from inherited PD, ADPD Korea Japan Joint Meeting, Korea, April 14, 2007
29. Toda T, Chiyonobu T, Taniguchi M. Recent advance in Fukuyama CMD. The 7th French-Japanese Workshop, Hayama, Japan, Jun 8-9, 2007
30. Toda T. Functional analyses of sugar chains, proteins, and genome in neurological diseases. COE International Symposium, Osaka, Japan, July 5-6, 2007
31. Toda T. Parkinson's disease and muscular dystrophy. Yunyang Medical College seminar, Shiyang, China, July 24, 2007
32. Yamamoto M. Dopamine agonists and Cardiac Valvulopathies. 1st MDS-AOS congress, Singapore, October 20, 2007
33. Toda T. Recent advances in congenital muscular dystrophies. 12nd Annual Meeting, The Chinese Society of Child Neurology, WuYiShan, China, Oct 27-29, 2007
34. Murata M. A new look at old drugs: changing views 2nd International Expert Meeting on the Treatment of Parkinson's disease, Tokyo, November 3-4, 2007
1. 戸田達史 「フクチンの機能と病態」 小児神経学会総会 シンポジウム 熊本 2005年5月
2. 戸田達史 「 α ジストログリカノパチー(福山, MEB, etc):糖鎖異常と筋ジストロフィー」 第46回日本神経学会総会 シンポジウム 鹿児島 2005年5月
3. 服部信孝 パーキンソン病の発症機序, 第46回日本神経学会総会(シンポジウム) 鹿児島 2005年5月
4. 服部信孝 パーキンソン病の最前線: 基礎から臨床まで第46回日本神経学会総会ランチョンセミナー12 鹿児島 5月
5. 服部信孝 パーキンソン病におけるドパミン代謝の神経細胞死への関与 第35回日本神経精神薬理学会年会・第27回日本生物学的精神医学会年会合同年会(シンポジウム) 大阪 2005年7月
6. 村田美穂 大脳基底核疾患の新しい治療戦略—これからの薬物治療:パーキンソン病を中心に— 第20回日本大脳基底核研究会 豊橋 2005年7月
7. 戸田達史 「糖鎖異常症としての α -ジストログリカノパチー」 日本神経科学会 シンポジウム 横浜 2005年7月
8. 戸田達史 「ポストゲノム時代の分子神経遺伝学」 神経変性班ワークショップ教育講演 2005年8月
9. 水田依久子、佐竹渉、岡晃、猪子英俊、服部信孝、山本光利、村田美穂、戸田達史 「Alpha-synuclein は孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子である」 日本人類遺伝学会 ワークショップ 倉敷 2005年9月
10. Mizuta I, Satake W, Oka A, Inoko H, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate genes analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. 日本神経化学会 ミニシンポジウム 福岡 2005年9月
11. 戸田達史 「SNP解析の基礎と応用」 千里ライフサイエンス講習会 2005年11月
12. 服部信孝 パーキンソン病の発症機序 21世紀COEプログラム脳の機能統合とその失調 東京 2006年4月
13. 服部信孝 パーキンソン病の発症機序: 遺伝性パーキンソン病は黒質神経変性の鍵を握るか? 第47回日本神経学会総会 東京 2006年5月
14. 服部信孝 パーキンソン病の薬物治療: 最近の動向と問題点 第26回日本脳神経外科コンGRESS 東京 2006年5月
15. 服部信孝 パーキンソン病の発症機序: 疾患と動物モデルの類似性と相違性 第47回日本神経病理学会総会学術研究会 岡山 2006年5月
16. 戸田達史 孤発性 ALS をどう攻めるか—遺伝子発現プロファイリング ALS 班ワークショップ

東京 2006年7月

17. 戸田達史 遺伝性神経筋疾患 遺伝医学セミナー 大阪 2006年9月
18. 戸田達史 遺伝子と知能 大阪大学蛋白研セミナー 大阪 2006年11月
19. 服部信孝 パーキンソン病の発症機序 平成18年度日本神経学会九州地区生涯教育講演会 福岡 2007年3月
20. 戸田達史 日本発、臨床から遺伝子へ福山型筋ジストロフィー福山型遺伝子フクチン同定のヒント、幸運とそれから 日本神経学会総会 企画講演 名古屋 2007年5月
21. 戸田達史 ポストゲノム時代の神経疾患の分子遺伝学と治療戦略 日本神経治療学会総会教育講演 仙台 2007年6月
22. 服部信孝 ミトコンドリア機能障害と神経変性、合同年会 第29回日本生物学的精神医学会 第37回日本神経精神薬理学会 札幌 2007年7月
23. 服部信孝 ミトコンドリア異常と精神疾患 Neuro2007 横浜 2007年9月
24. 服部信孝 家族性パーキンソン病の遺伝子診断, 臨床病型 第1回 Movement Disorder Society, Japan 学術集会 品川 2007年10月
25. 村田美穂 Motor Fluctuation 臨床と出現のメカニズム 第1回 Movement Disorder Society, Japan 学術集会 品川 2007年10月

② 口頭発表 (国内会議14件、国際会議10件)

1. Toda T, Momose Y, Murata M, Tamiya G, Hattori N, Yamamoto M, Mizuno Y, Inoko H. Genome-wide microsatellite association studies for Parkinson's disease by using the pooled DNA method. HGM 2003, Cancun, Mexico, April 27-30, 2003
2. Nagai Y, Fujikake N, Popiel HA, Ohno K, Inui T, Urade Y, Yamaguchi M, Strittmatter WJ, Burke JR, Toda T. Prevention of polyglutamine aggregation and neurodegeneration in vitro and in vivo by the peptide inhibitor QBPI identified by combinatorial screening. 2nd Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, Garga, Italy, May 4-9, 2003
3. Murata M, Horiuchi E, Tsuji S, Kanazawa I. Long-term clinical effects of Zonisamide; A new drug for Parkinson's disease. 6th International Conference AD/PD 2003, Seville, Spain, May 8-12, 2003
4. Taniguchi M, Yoshioka N, Sese J, Kurahashi H, Mizuno T, Aburatani H, Morishita S, Sakurai M, Toda T. Gene expression profiling of the rat hippocampal CA1 slices after conditioning that induces L-LTP. Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, USA, October 23-27, 2004
5. Toda T, Satake W, Mizuta I, Hirota Y, Momose Y, Tamiya G, Inoko H, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. Genome-wide association study of idiopathic Parkinson's disease using 27,000 microsatellite markers and SNPs in multiple candidate genes. 7th International Conference AD/PD 2005, Sorrento, Italy, March 9-13, 2005
6. Toda T, Xiong H, Kobayashi K, Tachikawa M, Manya H, Chiyonobu T, Endo T. Fukutin Interacts with and Modulates POMGnT1. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguas, Brazil, September 28-October 1, 2005
7. Xiong H, Kobayashi K, Tachikawa M, Manya H, Chiyonobu T, Nagai Y, Endo T, Toda T. Fukutin Interacts with and Modulates POMGnT1. 55th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Salt Lake City, USA, October 25-29, 2005
8. Toda T, Chiyonobu T, Sasaki J, Nagai Y, Takeda S, Funakoshi H, Nakamura T, Sugimoto T. Effects of fukutin deficiency in the developing mouse brain. 11th International Congress on Neuromuscular Disease, Istanbul, Turkey, July, 2006
9. Mizuta I, Satake W, Murayama S, Yamamoto Y, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies *α-synuclein* as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. 2th GEO-PD, Santorini, Greek, Sept, 2006
10. Taniguchi M, Kurahashi H, Noguchi S, Sese J, Okinaga T, Tsukahara T, Guicheney P, Ozono K, Nishino I, Morishita S, Toda T. Expression profiling of muscles from Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and laminin-α2 deficient congenital muscular dystrophy; is

congenital muscular dystrophy a primary fibrotic disease? 11th International Congress of the World Muscle Society, Bruges, Belgium, Oct 4-7, 2006

1. 佐竹渉、廣田勇士、百瀬義雄、水田依久子、田宮元、猪子英俊、佐古田三郎、山本光利、服部信孝、村田美穂、戸田達史 マイクロサテライト多型による孤発性パーキンソン病のゲノムワイド関連解析 神経学会総会、鹿児島、2005年5月
2. 佐竹渉、廣田勇士、百瀬義雄、水田依久子、田宮元、佐古田三郎、山本光利、服部信孝、村田美穂、猪子英俊、戸田達史 マイクロサテライト多型による孤発性パーキンソン病のゲノムワイド関連解析 人類遺伝学会、倉敷、2005年9月
3. 戸田達史、熊暉、小林千浩、立川雅司、千代延友裕、萬谷博、遠藤玉夫 フクチンはMEB病原因糖転位酵素 POMGnT1 と結合し活性に影響する 神経学会総会 東京 2006年5月
4. 村田美穂、長谷川一子、金澤一郎 抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの長期効果 日本神経学会総会 東京 2006年5月
5. 千代延友裕、林深、井本逸勢、宮野前由利、森本昌史、西村陽、杉本徹、稲澤譲治、戸田達史 *GRIA3*はX連鎖精神遅滞の候補遺伝子である—CGHアレイによりXq25に微細重複を認めた精神遅滞児の解析 小児神経学会総会 千葉 2006年6月
6. 谷口真理子、倉橋 浩樹、沖永 剛志、三浦清邦、鈴木淑子、朴成愛、熊谷俊幸、西野一三、大藪恵一、埜中征哉、戸田達史 Aberrant Neuromuscular Junctions and Delayed Terminal Muscle Fiber Maturation in Fukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy. 第110回日本小児科学会学術集会 京都 2007年 4月
7. 村田美穂、久野貞子 パーキンソン病に対する深部脳刺激術の効果と満足度に関するアンケート調査 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月
8. 吉村まどか、大矢 寧、竹村 彩、大熊 彩、西野一三、村田美穂 *Dynamin2* 変異を認めた常染色体優性遺伝形式の中心核ミオパチーの一家系 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月
9. 佐藤健一、舩山 学、李 元哲、富山弘幸、吉野浩代、今道洋子、山本光利、村田美穂、戸田達史、水野美邦、服部信孝 *LRRK2 G2385R* はアジア人の孤発性パーキンソン病の危険因子である 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月
10. 山本敏之、濱田康平、遠藤史人、斎藤勇二、青木吉嗣、岡本智子、塚本 忠、小川雅文、小林庸子、村田美穂 嚙下造影検査によるレビュー小体病患者の誤嚥リスク予測式の信頼性 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月
11. 斎藤勇二、小川雅文、塚本 忠、田ヶ谷浩邦、村田美穂 咽頭の違和感、夜間異常行動で発症した致死性家族制不眠症の55歳男性例 第181回日本神経学会関東地方会 東京 2007年6月
12. 谷口真理子、倉橋 浩樹、沖永 剛志、三浦清邦、鈴木淑子、朴成愛、熊谷俊幸、西野一三、大藪恵一、埜中征哉、戸田達史 福山型先天性筋ジストロフィーの神経筋接合部異常と筋分化遅延について 第49回日本小児神経学会総会 大阪 2007年 7月
13. 佐竹渉、水田依久子、鈴木暁子、中林祐子、伊藤千代美、渡邊雅彦、武田篤、長谷川一子、佐古田三郎、山本光利、服部信孝、村田美穂、戸田達史 日本人集団におけるFGF20遺伝子とパーキンソン病の関連 日本人類遺伝学会第52回大会 東京 2007年 9月
14. 水田依久子、佐竹渉、角田達彦、長谷川一子、渡邊雅彦、武田篤、服部信孝、山本光利、村田美穂、戸田達史 多数の候補遺伝子アプローチによるパーキンソン病感受性遺伝子 *calbindin1* の同定 日本人類遺伝学会第52回大会 東京 2007年 9月

③ ポスター発表 (国内会議6件、国際会議38件)

1. Popiel HA, Nagai Y, Onodera O, Inui T, Urade Y, Strittmatter WJ, Burke JR, Ichikawa A, Toda T. Disrupting the toxic conformation of the expanded polyglutamine stretch by proline insertion leads to dramatic suppression of aggregate formation and cell death. 2nd Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, Garga, Italy, May 4-9, 2003

2. Toda T, Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K, Yamanouchi H, Ohnuma A, Hayashi YK, Jin DK, Parano E, Coster RV, Steinbrecher A, Straub V, Nishino I, Topaloglu H, Voit T, Endo T. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. 8th International Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, September 3-6, 2003
3. Hirota Y, Momose Y, Satake W, Murata M, Tamiya G, Ikuta T, Makino S, Mizuta I, Yamamoto M, Hattori N, Inoko H, Toda T. Genome-wide microsatellite association studies for Parkinson's disease by using the pooled DNA method. 53rd Annual Meeting The American Society of Human Genetics, Los Angeles, USA, November 4-8, 2003
4. Toda T, Satake W, Mizuta I, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. Genome-wide microsatellite association studies for sporadic Parkinson's disease by using the pooled DNA method. 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Rome, Italy, June 14-17, 2004
5. Satake W, Hirota Y, Momose Y, Mizuta I, Tamiya G, Ikuta T, Makino S, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Inoko H, Toda T. Genome-wide association study of idiopathic Parkinson's disease using 27,000 microsatellite markers. 54th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Toronto, Canada, October 27-30, 2004
6. Mizuta I, Satake W, Momose Y, Hirota Y, Oka A, Inoko H, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Case-control association studies of 122 candidate genes for idiopathic Parkinson's disease. 54th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Toronto, Canada, October 27-30, 2004
7. Kano H, Kurahashi H, Toda T. The dactylaplasia phenotype is suppressed by the silencing of its mutational retrotransposon. 54th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Toronto, Canada, October 27-30, 2004
8. Chiyonobu T, Sasaki J, Nagai Y, Funakoshi H, Toda T. Effect of the deficiency of fukutin in the developing brain. 9th International Congress of the World Muscle Society, Göteborg, Sweden, September 1-4, 2004
9. Taniguchi M, Kurahashi H, Okinaga T, Noguchi S, Tsukahara T, Nishino I, Nonaka I, Toda T. Aberrant neuromuscular junctions and delayed terminal muscle fiber maturation in *a*-dystroglycanopathies. 9th International Congress of the World Muscle Society, Göteborg, Sweden, September 1-4, 2004
10. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Randomized, double-blind study of zonisamide with placebo in advanced Parkinson's disease. 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Rome, Italy, June 14-17, 2004
11. Hattori N, Yoshimo H, Imamichi Y, Mizuno Y. Parkin mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism (AR-EP). 8th international Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Roma, Italy, June 14-17, 2004
12. Noda K, Kitami T, Gai WP, Jensen PH, Tanaka K, Hattori N, Mizuno Y. NEMO binding domain inhibits the formation of cytoplasmic inclusions: phosphorylated I κ B α as its target protein is a novel component of Lewy bodies. 129th Annual meeting, American Neurological Association, Toronto, Canada, October 3-6, 2004
13. Murata M, Hirabayashi N, Otsuki T, Kuno S, Kanazawa I. The classification of hallucination in Parkinson's disease. 7th International Conference AD/PD 2005 Sorrento, Italy, March 9-13, 2005
14. Hattori N, Sato S, Mizuno Y. Urinary 8-hydroxyguanosine levels as a biomarker for progression of Parkinson's disease. 9th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, New Orleans, USA, March 5-8, 2005
15. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Zonisamide improves motor function in Parkinsonian patients: A nation-wide, double-blind, placebo-controlled trial. 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Berlin, Germany, June 5-9, 2005
16. Yamamoto M, Ussugi T. Dopamine agonist and valvulopathy in Parkinson's disease. 16th International Congress of Parkinson's disease and related disorders Berlin, Germany, June 5-9, 2005
17. Mizuta I, Satake W, Oka A, Inoko H, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies *a-synuclein* as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. 55th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Salt Lake City, USA,

October 25-29, 2005

18. Satake W, Hirota Y, Momose Y, Mizuta I, Oka A, Tamiya G, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Inoko H, Toda T. Genome-wide association study of idiopathic Parkinson's disease using 27,000 microsatellite markers. 55th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Salt Lake City, USA, October 25-29, 2005
19. Wang F, Nagai Y, Kurahashi H, Kobayashi K, Kano H, Toda T. An SVA element in the 3'UTR of the *fukutin* gene impairs transcriptional elongation in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. 55th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Salt Lake City, USA, October 25-29, 2005
20. Helena A. Popiel, Yoshitaka Nagai, Nobuhiro Fujikake, Mika Kodera, Shin-ichi Muramatsu, Tatsushi Toda. Establishment of a molecular therapy for the polyglutamine diseases using the aggregate inhibitor peptide QBP1. 20th International Congress Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, June, 2006
21. Yoshitaka Nagai, Takashi Inui, H. Akiko Popiel, Nobuhiro Fujikake, Kazuhiro Hasegawa, Yuji Goto, Hironobu Naiki, Tatsushi Toda. Evidence for a toxic monomeric beta-sheet conformer of the polyglutamine protein. 20th International Congress Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, June, 2006
22. Nobuhiro Fujikake, Yoshitaka Nagai, Helena A. Popiel, Masamitsu Yamaguchi, Tatsushi Toda. A therapeutic approach for the polyglutamine diseases by modulating heat shock transcription factor activity. 20th International Congress Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, June, 2006
23. W. Satake, S. Ishikawa, M. Yoshida, I. Mizuta, M. Yamamoto, N. Hattori, M. Murata, H. Aburatani, T. Toda. Estimation of allele frequencies of 100K SNPs in 500 individuals by combination of the pooled DNA method and the 100K SNP Array: Identification of a possible susceptibility gene for Parkinson's disease. 56th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, New Orleans, USA, Oct 10-13, 2006
24. Chiyonobu T, Hayashi S, Morimoto M, Miyanomae Y, Nishimura A, Nishimoto A, Ito , Imoto I, Sugimoto T, Jia Z, Inazawa J, Toda T. Partial tandem duplication of GRIA3 in a male with mental retardation. 56th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, New Orleans, USA, Oct 10-13, 2006
25. Toda T, Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. Multiple candidate gene analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting, Atlanta, USA, Oct 14-18, 2006
26. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. Movement Disorder Society, Kyoto, Japan, Oct 29-Nov 2, 2006
27. Yamamoto T, Aoki T, Okamoto T, Oya Y, Murata M, Kuno S. Prediction of aspiration risk in patients with Parkinson's disease evaluated with videofluorography. Movement Disorder Society, Kyoto, Oct 29-Nov 2, 2006
28. Yamamoto M, Usesugi T, Nakayama T. Cardiac valvulopathy and dopamine agonists in Parkinson's disease. 10th International congress of Parkinson's disease and movement disorders.. Kyoto, Nov 1,2006
29. Aoki Y, Takamizawa I, Oya Y, Ogawa M, Murata M, Kuno S. Valvular heart disease and B-type natriuretic peptide (BNP) in Parkinson's disease treated with ergot dopamine agonists: An echocardiographic study. Movement Disorder Society, Kyoto, Oct 29-Nov 2, 2006
30. Murata M, Teraoka Y, Aoki Y, Inoue C, Saito Y, Endo F, Takemura A, Okamoto T, Lin Y, Yamamoto T, Kuno S. Effective threshold concentration and L-dopa dose of Japanese patients with Parkinson's disease. Movement Disorder Society, Kyoto, Oct 29-Nov 2, 2006
31. Yamamoto M, Kageyama Y. selegiline diminishes MIBG uptake by cardiac scintigraphy, 1st International neuroimaging Meeting on Parkinson's disease, Innsbruck, Feb 3, 2007
32. Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide increases TH mRNA via T type Ca channel. Dopamine 50 years, Gothenburg, Sweden, May 30-June 2, 2007.

33. Toda T, Satake W, Mizuta I, Watananbw M, Takeda A, Hasegawa K, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. Fibroblast growth factor 20 gene and Parkinson's disease in the Japanese population. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Istanbul, Turkey, June 3-June7, 2007.
34. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Zonisamide Study Group JAPAN. Long-term efficacy and safety of Zonisamide in advanced Parkinson's disease. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Istanbul, Turkey, June 3-June7, 2007.
35. Yamamoto M, Kageyama Y. Pathological Gambling in Parkinson's disease. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Istanbul, Turkey, June 3-June7, 2007.
36. Mizuta I, Satake W, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies CALB1(calbindin1) as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. The American Society of Human Genetics 57th Annual Meeting, San Diego, U.S., October 23-October 27, 2007.
37. Satake W, Mizuta I, Hirota Y, Oka A, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Inoko H, Toda T. Association between FGF20 and Parkinson's disease and Genome-wide association study using 27,158 microatellite by The Japanese PD Susceptibility Gene Consortium. The American Society of Human Genetics 57th Annual Meeting, San Diego, U.S., October 23-October 27, 2007.
38. Taniguchi M, Kurahashi H, Meno C, Taniguchi Y, Takeda S, Horie M, Otani H, Toda T. Basement membrane fragility underlies embryonic lethality in fukutin-null mice. The 13th World Muscle Society, Italy, 2007 October, 19, 2007.
1. 村田美穂、長谷川一子、金澤一郎 抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの長期効果 第47回日本神経学会総会 東京 2006年5月
2. 青木吉嗣、高見澤格、大矢 寧、小川雅文、村田美穂、久野貞子 ドパミンアゴニスト内服中のパーキンソン病患者での、心臓弁逆流とBNP値の検討 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月
3. 富山弘幸、関 尚美、高橋祐二、高橋裕秀、村田美穂、山本光利、戸田達史、後藤 順、水野美邦、服部信孝、辻 省次 マイクロアレイを用いた常染色体優性遺伝性パーキンソン病におけるLRRK2変異解析 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月
4. 関 尚美、富山弘幸、舩山 学、高橋祐二、村田美穂、山本光利、戸田達史、後藤順、水野美邦、服部信孝、辻 省次 日本人の常染色体優性遺伝性パーキンソン病におけるLRRK2 G2385R多型頻度 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月
5. 小川雅文、林 幼偉、岡本智子、山本敏之、塚本 忠、村田美穂、山本 隆 インターフェロンベータ1b療法中止後の多発性硬化症治療 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月
6. 山本光利、影山康彦、上杉忠久、ドパミンアゴニストと心臓弁膜症 第2報 第48回日本神経学会総会 名古屋 2007年5月

(4)特許出願

①国内出願 (2件)

発明の名称: 遺伝子相関関係表示方法およびその装置

発明者: 猪子英俊、遠藤高帆

出願人: (独) 科学技術振興機構、ジェノダイブファーマ、東海大学

出願日: 2004年3月30日

出願番号: 2004-97934

発明の名称: 関節リウマチ検査用マーカー遺伝子

発明者: 猪子英俊、田宮元

出願人:ジェノダイブファーマ、東海大学
 出願日:2004年3月27日
 出願番号:2004-96989

②海外出願(1件)

発明の名称:Gene mapping method using microsatellite genetic polymorphism markers
 発明者:猪子英俊、田宮元
 出願人:ジェノダイブファーマ、東海大学
 出願日:2003年5月13日
 出願番号:EPO31035439

(5)受賞等

①受賞

1. Poster award in 16th International congress of Parkinson's disease and related disorders. M. Yamamoto & T. Uesugi. Dopamine agonists and valvulopathy in parkison's disease.

②新聞報道

1. てんかん薬、パーキンソン病に効果 ゾンサミド運動機能が改善 国立精神・神経センター(朝日新聞、2007.1.3)
2. パーキンソン病にも有効 てんかん薬「ゾニサミド」震えを緩和(毎日新聞、2007.1.4)
3. 神経難病:原因たんぱく質の構造を発見 大阪大グループ(毎日新聞、2007.3.19)
4. ハンチントン病など神経難病 発症、仕組み解明 阪大 治療法に道(日本経済新聞、2007.3.19)
5. 神経変性疾患、仕組み解明 阪大・戸田教授ら 治療薬開発に期待(朝日新聞、2007.3.30)

(6)その他特記事項

なし

7 研究期間中の主な活動

ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2005/3/24 ～ 2005/3/26	第3回高松パーキンソン病シンポジウム	高松市	170	パーキンソン病における問題症状のレビュー
2006/3/9 ～ 2006/3/11	第4回高松パーキンソン病シンポジウム	高松市	116	パーキンソン病の画像等に関するシンポジウム 外国招聘7名 国内招聘7名
2006/9/1 ～ 2006/9/3	第16回 遺伝医学セミナー	ホテル阪急 エキスポパーク	342	遺伝医学の講演、 カウンセリングロールプレイ

2006/9/23	公開講座 第三回「遺伝性神経難病のケア」	北浜フォーラム	120	神経難病の講演とグループワーク
2006/11/16 ～ 2006/11/17	大阪大学 蛋白質研セミナー	大阪大学 蛋白質研究所	200	こころ、疾病、高次脳機能と遺伝子の講演
2006/11/18	平成 18 年遺伝子医療部門連絡会議	大阪大学 医学部 银杏会館	137	遺伝子診療に携わる人たちの講演、グループワーク
2006/12/17	第4回神経難病医療・療養相談会	大阪府立急性期・総合医療センター	144	神経難病の医療、遺伝相談
2006/6/24 ～ 2006/6/25	第 21 回日本大脳基底核研究会	湘南国際村	90	大脳基底核の機能と障害に関する臨床及び基礎研究者の学術集会
2007/9/29	公開講座 第4回「遺伝性神経難病のケア」	北浜フォーラム	140	神経難病の講演とグループワーク

8 結び

本研究では、多因子遺伝疾患としてパーキンソン病遺伝子を多数同定すること、それに基づく創薬を目標にして研究を行い、数個の原因遺伝子は同定できた。またゾニサミドの効果について研究を進展できたことも成果であった。

研究を続けながら、ゲノム研究の局面はどんどん変化して行った。SNP chip など急速に進展するテクノロジーの出現により、どの方式を採用すべきか、とそれに伴う計画変更の是非、また予算との関係では頭を悩ませられた。今後の GWAS により多くのパーキンソン病疾患感受性遺伝子が網羅的に同定されること、またテーラーメイド医療が目に見える形で行われることが期待される。

