

平成 26-28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) The Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明と治療法開発に関する研究
(英語) Study on elucidation of the pathomechanism and development of therapeutic method for sporadic neurological intractable diseases using next generation sequencer
- 研究開発担当者 (日本語) 戸田 達史
所属 役職 氏名： (英語) Tatsushi Toda
- 実施期間： 平成 26 年 6 月 2 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 研究総括・次世代シーケンサーを基盤とした孤発性および家族性パーキンソン病の発症・病態機構解明
開発課題名： (英語) Research management and elucidation of pathogenic mechanisms of sporadic and familial Parkinson's disease based on next generation sequencers
- 研究開発分担者 (日本語) 戸田 達史 神戸大学・大学院医学研究科・教授
所属 役職 氏名： (英語) Tatsushi Toda, Professor, Kobe University Graduate School of Medicine
- 分担研究 (日本語) 大規模リソースと次世代シーケンサーを基盤とした孤発性 ALS の発症・病態機構解明
開発課題名： (英語) Elucidation of the pathogenic and pathophysiological mechanism of sporadic ALS based on large-scale genome resources and next generation sequencers.

- 研究開発分担者 (日本語) 祖父江 元 名古屋大学・大学院医学系研究科・特任教授
 所属 役職 氏名: (英語) Gen Sobue, Distinguished Professor, Nagoya University Graduate School of Medicine
- 分担研究 (日本語) 次世代シーケンサーを使用した遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子単離
 開発課題名: (英語) The detection of novel genes related hereditary Parkinson's disease using next-generation sequencing.
- 研究開発分担者 (日本語) 服部 信孝 順天堂大学・医学部神経学講座・教授
 所属 役職 氏名: (英語) Nobutaka Hattori, Professor, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
- 分担研究 (日本語) 筋萎縮性側索硬化症の遺伝子解析
 開発課題名: (英語) Genetic analysis of amyotrophic lateral sclerosis.
- 研究開発分担者 (日本語) 青木 正志 東北大学大学院医学系研究科・教授
 所属 役職 氏名: (英語) Masashi Aoki, Professor, Tohoku University Graduate School of Medicine
- 分担研究 (日本語) 進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症を含めたタウオパチー、前頭側頭葉変性症における原因究明の基盤整備に関する研究
 開発課題名: (英語) Study of natural history for progressive supranuclear palsy and related disorders.
- 研究開発分担者 (日本語) 中島 健二 国立病院機構松江医療センター・院長
 所属 役職 氏名: (英語) Kenji Nakashima, President, Matsue Medical Center
- 分担研究 (日本語) 孤発性神経変性疾患関連の研究リソース構築と病態解明
 開発課題名: (英語) Construction of research resources related to sporadic neurodegenerative diseases and elucidation of pathogenesis.
- 研究開発分担者 (日本語) 小野寺 理 新潟大学脳研究所神経内科・教授
 所属 役職 氏名: (英語) Osamu Onodera, Professor, Niigata University Brain Research Institute, Department of Neurology
- 分担研究 (日本語) 剖検診断された PSP/ CBD/ FTL D- tau の分子病理
 開発課題名: (英語) Molecular pathological study of autopsy- confirmed PSP/ CBD/ FTL D- tau
- 研究開発分担者 (日本語) 村山 繁雄 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 東京都健康長寿医療センター研究所 神経病理・部長
 所属 役職 氏名: (英語) Shigeo Murayama, Chairperson, Departments of Neurology and Neuropathology (the Bran Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

分担研究 (日本語) PSP, CBD, FTLD などのゲノム収集. 病理診断
開発課題名: (英語) Collection of bio-resource such serum, plasm, CSF and genome, from the patients with tauopathy (PSP, CBS, FTD and so on).

研究開発分担者 (日本語) 長谷川一子 独立行政法人国立病院機構相模原病院・神経内科・医長/神経難病研究室室長

所属 役職 氏名: (英語) Kazuko Hasegawa, Head of Neurology and research center for neuro-intractable disease, National Hospital Organization, Sagami-hara National Hospital

分担研究 (日本語) パーキンソン病のリソース構築と遺伝子治療研究
開発課題名: (英語) Gene therapy research and resource construction of Parkinson disease.

研究開発分担者 (日本語) 望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科・神経内科学・教授
所属 役職 氏名: (英語) Hideki Mochizuki, Professor, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 非運動症状、DAT 画像を含めた臨床情報とリンクした孤発性及び家族性パーキンソン病患者の DNA 収集

開発課題名: (英語) DNA collection of sporadic and familial parkinsonian patients which linked to clinical symptoms including non-motor signs and Dopamine transporter imaging.

研究開発分担者 (日本語) 村田美穂 国立精神・神経医療研究センター病院・病院長
所属 役職 氏名: (英語) Miho Murata, MD, PhD, Director General, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

研究総括・次世代シーケンサーを基盤とした孤発性および家族性パーキンソン病の発症・病態機構解明において、戸田らは、パーキンソン病では、エクソーム関連解析にて PD 755 例について、次世代シーケンサーでエクソーム解読をおこない、SNV (single nucleotide variant) を検出した。平均被覆は 126.1x、全エクソン配列の 94.9% のエリアが 10x 以上で被覆され、十分なデータを得た。まず、我々が GWAS で報告した 4 つの孤発性 PD 遺伝子 (PARK16, BST1, α -synuclein, LRRK2) のエクソン配列を、PD 625 例と control 961 例のエクソームデータをもちいて検討したところ、LRRK2 領域に、中等度の強さのリスクとなる 2 つのアミノ酸置換を伴う SNV を検出した ($P \sim 10^{-4}$)。今後は、全データ (全エクソン配列の SNV) による関連解析をおこない、孤発性 PD のあらたなゲノム因子の発見を目指す。

また第 2 期 SNP-GWAS にて、患者 1948 人、対照 28990 人をもちいた SNP-GWAS により、 $P < 5 \times 10^{-8}$ をしめす新規の孤発性 PD 遺伝子を発見した。リンパ芽球の解析で、リスク SNP をもつと、本遺伝子の発現は減少していた。ショウジョウバエモデルで本遺伝子を knockdown すると運動機能が障害された。ゲノムと

in vivo データ両面により、新規の孤発性 PD 遺伝子を明らかにした。さらに孤発性 PD 患者において神経保護効果をもつ薬剤を同定するため、ゲノムワイド関連解析から同定された孤発性 PD リスク遺伝子およびそれら遺伝子と protein-protein interaction があることが知られている遺伝子を標的とする薬剤を、データベースから検索するインフォマティクスを用いた新手法による新規抗パ薬発見を試みた。その結果、細胞実験で神経保護効果を持つ可能性のある薬剤を見いだした。非臨床の POC を得るため動物モデルで検証し、よい結果を得ている。

次世代シーケンサーを使用した遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子単離において、服部らは、本研究課題より単離した新規遺伝性パーキンソン病原因遺伝子 CHCHD2 の p.T61I 変異をもつ患者一例の剖検脳を得た。神経病理学的解析の結果、この患者は認知症の症状がないにも関わらずレビー小体型認知症の病理所見だった。この患者と同じ変異のある iPS 細胞から分化した神経細胞でもレビー小体の主要構成成分である α シヌクレインの蓄積を観察した。また、新規 CHCHD2 変異 pR8H を同定し、論文発表した。

パーキンソン病のリソース構築と遺伝子治療研究において、望月らは、平成 26 年度より開始したクリニカルパスを利用したパーキンソン病パス入院を継続し、平成 28 年度末までに約 100 例の登録を行った。また、各症例で、臨床評価、画像データ、髄液サンプルの取得を行いデータの蓄積を行っている。基礎研究ではまた、微量 α Syn 凝集解析システム確立の為に定量的評価における検出感度、反応時間、塩類の影響等を検討し標準化を行い、パーキンソン病、多系統萎縮症の患者髄液を用い検討を行った。また、PGC-1 α を安定化させる Necdin を AAV ベクターで PD モデルマウスに遺伝子導入し、黒質ドーパミンニューロンの保護効果を確認した (Nature Communication 2016)。また、新規 PPI 化合物の神経保護効果を in vitro モデル、薬剤性パーキンソン病マウスモデルで検証を行った。

非運動症状、DAT 画像を含めた臨床情報とリンクした孤発性及び家族性パーキンソン病患者の DNA 収集において、村田らは、RBD 先行の有無、経過、DAT 結合能等の臨床情報が連結した PD 患者の DNA 収集を進め、孤発例 59 例、家族例 9 例を収集した。認知機能低下、RBD 先行の有無、嗅覚障害の程度と GBA 遺伝子異常との関連について検討中である。PD 発症群と同様の DAT 結合能、嗅覚機能等の臨床情報を連結した PD 未発症の RBD 患者 60 例の DNA を収集した。

大規模リソースと次世代シーケンサーを基盤とした孤発性 ALS の発症・病態機構解明において、祖父江らは、前年度から引き続いて、JaCALS において ALS 患者の登録を進め、本年度末の時点で 1240 例の ALS 患者を登録し、合わせてゲノム遺伝子を保存した。このゲノム遺伝子を用いて、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を、本年度末の時点で 817 例につき完了した。これらの膨大なゲノムデータから ALS 疾患関連遺伝子を見出すため、現在網羅的な遺伝子変異解析を進めている。ALS 疾患関連遺伝子を同定するためには孤発性 ALS 症例と正常コントロールの間での遺伝子変異を比較検討する必要があるため、約 2000 例以上の日本人の正常コントロール例の全ゲノム解析データが蓄積されている東北メディカルメガバンク (ゲノム解析部門、長崎正朗教授ら) 機構との共同研究体制を構築し、孤発性 ALS と正常コントロールを比較した関連解析を現在進めている。

筋萎縮性側索硬化症の遺伝子解析において、青木らは、神経変性疾患の中でも筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因遺伝子未同定例のうち、解析可能であった 45 家系 (51 例) に関して ALS もしくは運動ニューロン病関連 35 遺伝子のターゲットリシーケンシング解析を行い、6 例に既知の ANG、OPTN、SETX、TARDBP 遺伝子変異を同定した。また、1 例に ALS2 遺伝子における新規の likely pathogenic 変異を同定した。加えて、18 例に新規の uncertain significance バリエーションを検出した。引き続き DNA 収集および原因遺伝子探索を続けている。

進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症を含めたタウオパチー、前頭側頭葉変性症における原因究明の基盤整備に関する研究において、中島らは、進行性核上性麻痺 (PSP) /大脳皮質基底核変性症 (CBD) などの臨床情報、画像、生体試料、遺伝子試料を収集する多施設共同前向き研究を進め、177 例を収集した。また、縦断研究として、症例登録から 1 年が経過した症例のうち 50 例について追加情報を取得した。

孤発性神経変性疾患関連の研究リソース構築と病態解明にて、小野寺らは、孤発性神経変性疾患の研究リソースの構築に関しては、孤発性タウオパチー、孤発性 ALS に関し剖検組織からのリソースの構築を順調に行った。孤発性神経変性疾患の病態解明については、孤発性 ALS での TARDBP の非翻訳領域の稀な変異の出現頻度には、対照群と差がないことを見出した。さらに孤発性 ALS での TARDBP の somatic mutation の有無を検討し、有意な変異がないことを示した。また SMN 遺伝子の CNV と ALS の発症との間に相関があることを見出した。さらに、孤発性タウオパチーの病態解明の為に、近年開発された CRISPR/Cas9 システムを用いて、HEK293T 細胞に MAPT N279K 変異を導入することに成功し、そのクローンにて、罹患患者での報告と同様にタウの選択的スプライシングの変化を認めることを確認した。

剖検診断された PSP/ CBD/ FTLD- tau の分子病理にて、村山らは、連続剖検例の網羅的解析として、リン酸化タウ単クローン抗体 (AT8) と 4 リピート (R) タウ、3R タウアイソフォーム特異抗体 (RD3, RD4) 免疫染色によるスクリーニングを続行した。またブレインバンク生前ドナー登録患者にタウイメージを施行することで、有用性の検討を行った。結果として、PBB3 タウイメージについては PSP での脳幹取込み上昇を 2 症例で、嗜銀顆粒性認知症 1 例で得ることが出来たが、信号は弱く。実用性に疑問が残った。また THK5351 に関しては MAOB によるオフサイトバインディングが線条体・黒質・中脳水道周囲にあること、グリオーシスを捉えることより、アルツハイマー病以外のタウオパチー診断への有用性は限定的との結論に至った。

PSP, CBD, FTLD などのゲノム収集。病理診断として、長谷川らは、JALPAC (厚生労働省科学研究費補助金事業難治性疾患克服事業“神経変性疾患領域における基盤的調査研究班”と連携し構築した Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD 研究体制) とタイアップし、患者登録をおこなった。当院の登録数は 18 件で、内訳は PSP 10 例, CBS 5 例, FTD 3 例であった。送付検体実績は、血液 38 検体、髄液 23 検体、DNA18 検体である。また、総剖検例は 3 年間で 40 症例あり、PSP3 例, CBD1 例であった。なお、CBD の背景病理についての検討は過去の症例も含め 3 症例について登録し、生化学的検討と神経病理学的検討が終了した。

In the elucidation of the pathogenesis and pathophysiology of sporadic and familial Parkinson's disease based on the next generation sequencer, Toda et al analyzed 755 cases of PD in exome analysis in the next generation sequencer and detected SNV (single nucleotide variant). The average coverage was 126.1 x, the area of 94.9% of the total exon sequence was covered with 10 x or more, and sufficient data was obtained. First, we examined the exon sequences of the four sporadic PD genes (PARK16, BST1, α -synuclein, LRRK2) reported by our GWAS, using the exome data of 625 cases of PD and 961 cases of control. As a result, two SNVs with amino acid replacements were detected in the LRRK 2 region ($P = \sim 10^{-4}$), which is a risk of moderate intensity. In the future, we aim to discover new genomic factors of sporadic PD by performing association analysis by SNV of all exon sequences. We also found a novel sporadic PD gene showing $P < 5 \times 10^{-8}$ by SNP-GWAS using 1948 patients and 2,8990 controls at the second stage SNP-GWAS. Analysis of lymphoblasts showed that expression of this gene decreased with risk SNP. Knockdown of this gene in Drosophila model impaired motor

function. We have revealed a novel sporadic PD gene by both genome and in vivo data. Furthermore, in order to identify drugs with neuroprotective effect in sporadic PD patients, by using sporadic PD risk genes identified from genome-wide association analysis and genes known to have protein-protein interactions with those genes, we tried to discover new anti-parkinson drugs by a new method using informatics that retrieves target drugs from a database. As a result, a drug which possibly has neuroprotective effect in cell experiment was found. To obtain nonclinical POC, we verified it with animal model and got good results.

Hattori et al detected a novel pathogenic mutation; CHCHD2 from hereditary PD, using next-generation sequencing. Following, we obtained brain pathology harboring CHCHD2 mutation, evaluating the expression levels of proteins of CHCHD2, alpha-synuclein, Tau and amyloid. Furthermore, we established iPS cells from a patients harboring CHCHD2 mutations and fly models harboring CHCHD2 mutations. Overall, we are going forward to research the functional pathogenicity of CHCHD2 in the human brain and model animals.

Mochizuki et al established a clinical pathway hospitalization system for Parkinson's disease and collected clinical evaluation data, image data, and cerebrospinal fluid samples of 100 cases. In basic research, we established α Syn aggregation analysis system and standardized measurement conditions. We also began clinical application study using cerebrospinal fluid from patients with Parkinson disease and multiple system atrophy. We confirmed the neuroprotective effect of neccin by gene transfer using AAV vector in mouse model. Furthermore, we screened novel drug candidate compounds from compounds such as PPI and HDAC inhibitors using Parkinson disease model mice.

Murata et al collected DNA of 68 patients with Parkinson disease (sporadic 59, familial 9) linked to clinical information including motor and non-motor symptoms, clinical course, DAT imaging, and preceding RBD. We also collected DNA of 60 idiopathic RBD patients linked to clinical symptoms including non-motor symptoms and DAT imaging.

A large-scale registry and repository of bio-resources for sporadic ALS, which was named JaCALS, was constructed. JaCALS has stored prospective clinical information, genomic DNA samples of 1302 Japanese ALS patients and exome data of 817 ALS patients. Sobue et al collaborated with Tohoku Medical Megabank Organization (ToMMo) which stored whole genome resequencing data of 2000 healthy subjects. We conducted an association study using exome data between the sporadic ALS patients in JaCALS and the healthy controls in ToMMo and explored the rare variants associated with the onset of sporadic ALS. We investigated the frequency and contribution of variants of the 28 known ALS-related genes in ALS patients. We designed a multiplex, polymerase chain reaction based primer panel to amplify the coding regions of the 28 ALS-related genes and sequenced DNA samples of 508 ALS patients registered in JaCALS using next-generation sequencers. We identified the known ALS pathogenic variants and predicted the functional properties of novel nonsynonymous variants in silico. These variants were confirmed by Sanger sequencing. Known pathogenic variants were identified in 3.0% of the sporadic ALS patients. Thirty-two sporadic ALS patients (6.8%) harbored 1 or 2 novel nonsynonymous variants of ALS-related genes that might be deleterious. These results are useful for genetic screening and counseling strategies in Japanese ALS patients. We conducted an association study using prospective clinical data in JaCALS and the SNP array data of 681 sporadic

ALS patients, and detected an LD block associated with a rapid functional decline in patients with sporadic ALS, which is linked to decreased expression of *TTN*.

Aoki et al performed that, among 45 unidentified cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), target resequencing analysis of 35 genes related to ALS or motoneuron disease were analysed in 51 cases. Known ANG, OPTN, SETX, TARDBP gene mutations in 6 cases were identified.

Progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) are neurodegenerative disorders that are sometimes confused with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and other disorders. Nakashima et al have launched a longitudinal observational study for PSP and CBD. The project was designated as JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD). Forty clinical sites participated. Clinical assessments, MRI studies have been performed. Biological samples including blood (plasma and serum), CSF and genomic DNA have been collected, using standardized data acquisition protocols. To date, 177 participants have been registered.

Regarding the construction of research resources for sporadic neurodegenerative diseases, Onodera et al have constructed resources from autopsy brains for sporadic tauopathies and sporadic ALS, achieving 80% milestones. As to the clarification of the pathogenesis of sporadic neurodegenerative diseases, we found that the frequency of occurrence of rare mutations in the untranslated region of TARDBP in sporadic ALS was not different from the control group. Furthermore, we found that there is a correlation between CNV of SMN gene and onset of ALS. Furthermore, we succeeded in introducing the MAPT N279K mutation into HEK293T cells using the recently developed CRISPR / Cas9 system. These achieved 60% milestones.

Murayama et al screened consecutive autopsy cases registered to our brain bank with AT8, RD3 and RD4 as well as other neurodegeneration-related proteins. Those cases with neuropathological diagnosis of PSP/ CBD/ FTLTD- tau (AGD and GGT), were further checked with Western blotting and genomic screening. Except for one case carrying tau mutation, we succeeded in accumulating ? PSP, ? CBD, 3 GGT and ? AGD cases in these three years.

Hasegawa et al enrolled eighteen patients with tauopathy as a system of JALPAC. Detailed of enrolled patients were followed: PSP; 10cases, CBS; 5cases, FTD; 3 cases. Neuropathological cases in recent three years were 40cases, PSP (3 cases), CBD (1case). Each bio resources were supplied Dr. Ikeuchi and Dr. Hasegawa and Dr. Takigawa. Then, 3 cases were provided in research for the neuropathological determined CBD.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 7 件、国際誌 37 件)

- 1 Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Yuanzhe L, Ogaki K, Ando M, Yoshinon H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol*. 2015, 14, 274-282.
- 2 Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, Nishioka K, Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, Toda T, Hattori N, Shinomiya N. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015, 2, 302-306.
- 3 Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr 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, Wüllner 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*. 2015, 2, 417-426.
- 4 Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, and Tanaka T. Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting gene. *PLoS One*. 2015, 10:e0130329.
- 5 Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Murakami Y, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel PIGN mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A*. 2016, 170, 183-188.
- 6 Okuda S, Takano S, Ueno M, Hara Y, Chida Y, Ikkaku T, Kanda F, Toda T. Gait analysis of patients with Parkinson's disease using a portable triaxial accelerometer. *Neurol Clin Neurosci*. 2016, 4, 93-97.
- 7 Wang L, Heckman MG, Aasly JO, Annesi G, Bozi M, Chung SJ, Clarke C, Crosiers D, Eckstein G, Garraux G, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Jeon B, Kim YJ, Kubo M, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Mellick GD, Mok V, Morrison KE, Quattrone A, Satake W, Silburn PA, Stefanis L, Stockton JD, Tan EK, Toda T, Brice A, Van Broeckhoven C, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM, Gasser T, Krüger R, Farrer MJ, Ross OA, Sharma M, GEOPD Consortium. Evaluation of the interaction between LRRK2 and PARK16 loci in determining risk of Parkinson's disease: analysis of a large multicenter study. *Neurobiol Aging*. 2016, 49, 217.e1-217.e4.
- 8 佐竹 渉, 戸田 達史. 孤発性パーキンソン病の疾患遺伝子とその探索. *BIO Clinica*. 2015, 30 巻 8 号, pp. 806-813.
- 9 戸田 達史. 特集 パーキンソン病最新情報 遺伝性パーキンソン病診断の最近の進歩 日医雑誌. 2015, 144 巻 8 号, pp. 1585~1589.

- 10 戸田 達史. 【パーキンソン病の基礎と臨床の最先端】 (No. 1)パーキンソン病の病態と治療 パーキンソン病の遺伝的因子(解説/特集). 脳 21. 2016, 19 巻 4 号, pp. 324-329.
- 11 上田 健博, 戸田 達史. 【神経内科疾患の trends & topics 2017】 パーキンソン病(解説/特集). Mebio. 2016, 33 巻 11 号, pp. 10-17.
- 12 戸田 達史. パーキンソン病の原因遺伝子 (特集:パーキンソン病) 日本臨牀. 2017, 75 巻 1 号, pp. 21-27.
- 13 Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, Nakamura R, Nakatochi M, Ishigaki S, Iida A, Ikegawa S, Kubo M, Yokoi D, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Kanai K, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Kawata A, Aoki M, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016, 87, 851-8.
- 14 Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging*. 2016, 39, 219.e1-8.
- 15 Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, Honda D, Yokoi S, Riku Y, Ibi D, Nagai T, Yamada K, Watanabe H, Katsuno M, Inada T, Ohno K, Sokabe M, Okado H, Ishigaki S, Sobue G. FUS regulates AMPA receptor function and FTL/ALS-associated behaviour via GluA1 mRNA stabilization. 2015, 6, 7098.
- 16 Matsushima T, Conedera S, Tanaka R, Li Y, Yoshino H, Funayama M, Ikeda A, Hosaka Y, Okuzumi A, Shimada Y, Yamashiro K, Motoi Y, Nishioka K, Hattori N. Genotype-phenotype correlations of cysteine replacement in CADASIL. *Neurobiol Aging*. 2017 Feb;50:169.e7-169.e14.
- 17 Ikeda A, Matsushima T, Daida K, Nakajima S, Conedera S, Li Y, Yoshino H, Oyama G, Funayama M, Nishioka K, Hattori N. A novel mutation of CHCHD2 p.R8H in a sporadic case of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Jan;34:66-68.
- 18 Takeshita Y, Shibata N, Kasanuki K, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T, Suzuki A, Kawai E, Takayama T, Nishioka K, Motoi Y, Hattori N, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic association between RAGE polymorphisms and Alzheimer's disease and Lewy body dementias in a Japanese cohort: a case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Oct 4.
- 19 Takamura S, Ikeda A, Nishioka K, Furuya H, Tashiro M, Matsushima T, Li Y, Yoshino H, Funayama M, Morinobu S, Hattori N. Schizophrenia as a prodromal symptom in a patient harboring SNCA duplication. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Apr;25:108-9.
- 20 Suzuki A, Shibata N, Kasanuki K, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T, Takeshita Y, Kawai E, Takayama T, Nishioka K, Motoi Y, Hattori N, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic association between presenilin 2 polymorphisms and Alzheimer's disease and dementia of Lewy body type in a Japanese population. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016 Mar 16;6(1):90-7.

- 21 Conedera S, Apaydin H, Li Y, Yoshino H, Ikeda A, Matsushima T, Funayama M, Nishioka K, Hattori N. FBXO7 Mutations in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *Neurobiol Aging*. 2016 Apr;40:192.e1-5.
- 22 西岡健弥, 池田彩, 服部信孝 第 17 番染色体に連鎖するパーキンソン症を伴う前側頭葉型認知症 (FTDP-17) *Clinical Neuroscience* Vo.35 No.3
- 23 松島隆史、西岡健弥、服部信孝 家族性パーキンソン病 update, Annual review 神経 2016 中外医学者
- 24 Nishiyama A, Niihori T, Warita H, Izumi R, Akiyama T, Kato M, Suzuki N, Aoki Y & Aoki M. Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2017, 53, 194.e1-8.
- 25 Aizawa H, Hideyama T, Yamashita T, Kimura T, Suzuki N, Aoki M & Kwak S. Deficient RNA-editing enzyme ADAR2 in an amyotrophic lateral sclerosis patient with a FUS(P525L) mutation. *J Clin Neurosci* 2016, 32, 128-129.
- 26 Akiyama T, Warita H, Kato M, Nishiyama A, Izumi R, Ikeda C, Kamada M, Suzuki N & Aoki M. Genotype-phenotype relationships in familial amyotrophic lateral sclerosis with FUS/TLS mutations in Japan. *Muscle Nerve* 2016, 54, 398-404.
- 27 Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: Change throughout a decade. *Brain Behav*. 2016, 6, e00557.
- 28 Wada-Isoe K, Tanaka K, Uemura Y, Nakashita S, Tajiri Y, Tagashira S, Yamamoto M, Yamawaki M, Kishi M, Nakashima K. Longitudinal course of mild parkinsonian signs in elderly people: A population-based study in Japan. *J Neurol Sci*, 2016, 362, 7-13.
- 29 Nakashita S, Wada-Isoe K, Uemura Y, Tanaka K, Yamamoto M, Yamawaki M, Nakashima K. Clinical assessment and prevalence of parkinsonism in Japanese elderly people. *Acta Neurol Scand*. 2016, 133, 373-9.
- 30 Takeuchi R, Tada M, Shiga A, Toyoshima Y, Konno T, Sato T, Nozaki H, Kato T, Horie M, Shimizu H, Takebayashi H, Onodera O, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Heterogeneity of cerebral TDP-43 pathology in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Evidence for clinico-pathologic subtypes. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Jun 23;4(1):61.
- 31 Koyama A, Sugai A, Kato T, Ishihara T, Shiga A, Toyoshima Y, Koyama M, Konno T, Hirokawa S, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, Onodera O. Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jul 8;44(12):5820-36.
- 32 Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Kitamura H, Hasegawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. *Brain Pathol*. 2016 Mar;26(2):155-66.
- 33 Nogami A, Yamazaki M, Saito Y, Hatsuta H, Sakiyama Y, Takao M, Kimura K, Murayama S: Early Stage of Progressive Supranuclear Palsy: A Neuropathological Study of 324 Consecutive Autopsy Cases. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi* 2015, 82:266-73.

- 34 Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, Alafuzoff I, Attems J, Budka H, Cairns NJ, Crary JF, Duyckaerts C, Ghetti B, Halliday GM, Ironside JW, Love S, Mackenzie IR, Munoz DG, Murray ME, Nelson PT, Takahashi H, Trojanowski JQ, Ansorge O, Arzberger T, Baborie A, Beach TG, Bieniek KF, Bigio EH, Bodi I, Dugger BN, Feany M, Gelpi E, Gentleman SM, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Heale R, Hof PR, Hofer M, Hortobagyi T, Jellinger K, Jicha GA, Ince P, Kofler J, Kovari E, Kril JJ, Mann DM, Matej R, McKee AC, McLean C, Milenkovic I, Montine TJ, Murayama S, Lee EB, Rahimi J, Rodriguez RD, Rozemuller A, Schneider JA, Schultz C, Seeley W, Seilhean D, Smith C, Tagliavini F, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Tolnay M, Troncoso JC, Vinters HV, Weis S, Wharton SB, White CL, 3rd, Wisniewski T, Woulfe JM, Yamada M, Dickson DW: Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol* 2016, 131:87-102.
- 35 Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann DM, Iwatsubo T, Hasegawa M: Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol* 2016, 131:267-80.
- 36 Kalia LV, Lang AE,,,,Hasegawa K, et al: Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. *JAMA Neurology* 17-2014.
- 37 Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K.: Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). *J Neurol Sci* 367:51-55, 2016.
- 38 Manabu Funayama, Kenji Ohe, Taku Amo, Norihiko Furuya, Junji Yamaguchi, Shinji Saiki, Yuanzhe Li, Kotaro Ogaki, Maya Ando, Hiroyo Yoshino, Hiroyuki Tomiyama, Kenya Nishioka, Kazuko Hasegawa, Hidemoto Saiki, Wataru Satake, Kaoru Mogushi, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Tatsushi Toda, Yoshikuni Mizuno, Yasuo Uchiyama, Kinji Ohno, Nobutaka Hattori: Identification of a gene associated with autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol* 2015
- 39 Araki K, Yagi N, Ikemoto Y, Yagi H, Choong CJ, Hayakawa H, Beck G, Sumi H, Fujimura H, Moriwaki T, Nagai Y, Goto Y, Mochizuki H. Synchrotron FTIR micro-spectroscopy for structural analysis of Lewy bodies in the brain of Parkinson's disease patients. *Sci Rep.* 2015;5:17625.
- 40 Choong CJ, Sasaki T, Hayakawa H, Yasuda T, Baba K, Hirata Y, Uesato S, Mochizuki H. A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2016;37:103-16.
- 41 Hasegawa K, Yasuda T, Shiraishi C, Fujiwara K, Przedborski S, Mochizuki H, Yoshikawa K. Promotion of mitochondrial biogenesis by necdin protects neurons against mitochondrial insults. *Nat Commun.* 2016 Mar 14;7:10943.
- 42 Takahashi M, Suzuki M, Fukuoka M, Fujikake N, Watanabe S, Murata M, Wada K, Nagai Y, Hohjoh H. Normalization of Overexpressed α -Synuclein Causing Parkinson's Disease By a

- Moderate Gene Silencing With RNA Interference. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2015.May 12;4:e241
- 43 Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R; Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: A randomized, double-blind study. *Mov Disord*. 2015 Sep;30(10):1343-50
- 44 Takahashi Y, Kanai M, Taminato T, Watanabe S, Matsumoto C, Araki T, Okamoto T, Ogawa M, Murata M. Compound heterozygous intermediated MJD alleles cause cerebellar ataxia with sensory neuropathy. *Neurol Genet* 2016;3(1):e123

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 1 パーキンソン病のリスク遺伝子, 口頭, 戸田 達史, 第 55 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 2014/5/23, 国内
- 2 神経難病の治療と研究の現状と展望, 口頭, 戸田 達史, 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014/6/27, 国内
- 3 Exome Association Study and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease, ポスター, Wataru Satake, Daichi Shigemizu, Yutaka Suzuki, Ken Yamamoto, Hiroyuki Tomiyama, Mitsutoshi Yamamoto, Miho Murata, Nobutaka Hattori, Tatsuhiko Tsunoda, Michiaki Kubo, Shoji Tsuji, Yusuke Nakamura, Sumio Sugano, Tatsushi Toda, American Society of Human Genetics Annual meeting 2014, 2014/10/20, 海外
- 4 Exome sequencing and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease, ポスター, Tatsushi Toda, Wataru Satake, Mitsutoshi Yamamoto, Miho Murata, Nobutaka Hattori, Sumio Sugano, 4th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, 2014/11/30, 国外
- 5 EXOME SEQUENCING AND 2ND SNP-GWAS OF PD, ポスター, T Toda, W Satake, N Hattori, M Murata, The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Related Neurological Disorders, 2015/3/19, 国外
- 6 Genomewide analysis and molecular targeting therapy for neurological diseases, 口頭, nature conference - Genomic Variations in Precision Medicine 2015, 2015/5/17, 国外
- 7 Exome Association Study and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease, ポスター, Satake W, Ando Y, Suzuki M, Tomiyama H, Nagai Y, Kashihara K, Murayama S, Mochizuki H, Nakashima K, Hasegawa K, Takeda A, Wada K, Tsuji S, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, and Toda T, The 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2015/6/18, 国外
- 8 In silico drug discovery for Parkinson's disease by using genome-wide association study (GWAS) data, ポスター, T. Uenaka, W. Satake, C.P. Chieng, Y. Okada, T. Toda, The 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2015/6/15, 国外
- 9 Molecular genetics and genome-wide analysis of Parkinson's disease, 口頭, Tatsushi Toda, The 7th Xiangya International Congress "Genomics and Epigenomics of Parkinson's disease, 2015/12/5, 国外

- 10 Genetics of Parkinson's Disease, 口頭, Tatsushi Toda, the 13th International Congress of Human Genetics in 2016 (ICHG2016), 2016/4/5, 国内
- 11 Genome-wide Analysis and Molecular Targeting Therapy for Neuro-Muscular disease, 口頭, Toda T, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies and Annual Retreat of Taiwan Genomics and Genetics Society. 2016/12/16, 国外.
- 12 Perspectives on therapeutic research for ALS. 口頭、Sobue G. 3rd World Centenarians Initiative International Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis –giving new hope: novel therapies toward a cure–大阪、2016年2月、国内
- 13 神経変性疾患の disease-modifying therapy 開発をめざして、口頭、祖父江元、第88回日本薬理学会年会 特別講演, 名古屋, 2015年3月、国内
- 14 perspectives of disease modifying therapy for neurodegenerative disease. Japan - Canada Collaborative Symposium: Motor Neuron Disease Update; En Route to Therapeutic Targets. 口頭、Sobue G. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 横浜, 2014年9月
- 15 Silvio Conedera, Aya Ikeda, Kenya Nishioka, Shogo Takamura, Takashi Matsushima, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Shigeru Morinobu, Nobutaka Hattori MD. Schizophrenia as a prodromal symptom in a patient harboring SNCA duplication. 第57回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-5/21, 国内.
- 16 Hiroyo Yoshino, Kenya Nishioka, Aya Ikeda, Takashi Matsushima, Mitsuaki Oki, Daigo Miyazaki, Yoshiki Sekijima, Ai Hosaka, Takekazu Ohi, Hiroshi Iwanaga, Yuanzhe Li, Manabu Funayama, Nobutaka Hattori. Analysis of GCH1 mutations in the patients with Parkinson's disease in Japanese population. 第57回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-5/21, 国内.
- 17 Aya Ikeda, Kenya Nishioka, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Takashi Matsushima, Shinichi Ueno, Naohide Kurita, Hitoshi Shimada, Naruhiko Sahara, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara, Yuji Ueno, Masashi Takanashi, Yumiko Motoi, Nobutaka Hattori. The analyze of four pedigrees with MAPT N279K mutation accompanying DAT scan and Tau imaging. 第57回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-5/21, 国内.
- 18 Takashi Matsushima, Kenya Nishioka, Aya Ikeda, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Yuka Hosaka, Yoshiaki Shimada, Ryota Tanaka, Kazuo Yamashiro, Yumiko Motoi, Nobutaka Hattori. Clinicogenetic study of CADASIL pedigrees with notch3 mutation. 第57回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-5/21, 国内.
- 19 Kenya Nishioka, Hiroyo Yoshino, Takashi Matsushima, Aya Ikeda, Manabu Funayama, Nobutaka Hattori. Analysis of *GCH1* mutations in the patients with Parkinson's disease in Japanese population. 11th Annual Meeting of the Genetic Epidemiology of Parkinson's disease (GEOPD) Consortium 6-8 October 2016 at Campus Belval, Luxembourg, 海外.
- 20 Mutation in hnRNPA1 causes isolated inclusion body myopathy in two families with multisystem proteinopathy. 口頭, Rumiko Izumi, Hitoshi Warita, Tetsuya Niihori, Toshiaki Takahashi, Maki Tateyama, Naoki Suzuki, Ayumi Nishiyama, Matsuyuki Shirota, Ryo Funayama, Keiko Nakayama, Satomi Mitsuhashi, Ichizo Nishino, Yoko Aoki, Masashi Aoki.

13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3, 国内

- 21 Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K. A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD (the JALPAC project): Progression of milestones by clinical types. ポスター発表, CurePSP International Research Symposium, 2016/10/27-28, New York, 国外.
- 22 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核上性麻痺の自然史と経腸栄養による治療介入についての検討. 口頭発表, 第 57 回日本神経学会学術集会, 2016/5/21, 神戸国際会議場 (神戸), 国内.
- 23 瀧川洋史, 池内 健, 森田光哉, 饗場郁子, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 中島健二, JALPAC 研究グループ. Barthel Index ならびに PSPRS-J による進行性核上性麻痺症例の ADL 評価に関する検討. 口頭発表, 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016/11/3, 米子コンベンションセンター (米子), 国内.
- 24 RNA を介した自己蛋白質制御機構の運動神経細胞死への寄与 口頭 小野寺理 横浜 第 39 回分子生物学会 2016 年 11 月 30 日
- 25 筋萎縮性側索硬化症に於ける RNA 代謝異常仮説の検証 -その始まりと終わり- 口頭 小野寺理 福岡 第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学学会大会 合同年会 2016 年 9 月 10 日
- 26 遺伝性神経疾患からの TDP-43 病理の意義 口頭 小野寺理 新潟 第 56 回日本神経学会学術大会 2015 年 5 月 21 日
- 27 Murayama, S., Saito, Y. And the members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil
- 28 Murayama S., Obata M, Saito Y, Akatsu H, Takao M: Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. AAIC 2015, Washington. D. C., 2015.7.18-23
- 29 Murayama, S., Sengoku, R., Kaneda D., Kanamearu, K., Fujigasakai, J., Saito, Y.: The establishment of Brain Bank- Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. 92nd American Association of Neuropathologists. Baltimore USA. 2016.6.16-19
- 30 Hasegawa Kazuko: Huntington's disease -update. Symposium03 第 57 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 神戸 2016.5.18~21
- 31 長谷川一子: 教育コース 13 不随意運動のみかた一何をいつ選択するか? 第 57 回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21
- 32 長谷川一子, 坂本崇: シンポジウム 03 movement disorders update. 第 57 回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21
- 33 長谷川一子: ランチョンセミナー3 レボドパ・カルビドパ空腸内投与治療の可能性. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2016-10-6~8 京都
- 34 長谷川一子: ジストニア一定義とその多様さ-シンポジウム 60. 第 120 回日本解剖学会, 第 92 回日本生理学会大会 2015-3-21~23 神戸
- 35 A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease. Chi-Jing Choong, Tsutomu Sasaki, Hideki Hayakawa, Toru Yasuda, Kousuke Baba, Yoshiyuki Hirata, Shinichi Uesato, and Hideki Mochizuki.. XXI World

- Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Milan, Italy. 2015.11.6
- 36 aNovel HDAC1/2 isoform-specific inhibitor K560 ameliorates MPP+/MPTP-mediated experimental Parkinson's disease. Chi-Jing Choong, Tsutomu Sasaki, Hideki Hayakawa, Toru Yasuda, Kousuke Baba, Yoshiyuki Hirata, Shinichi Uesato, Hideki Mochizuki. 5th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress (AOPMC). Manila, Philippines. 11-13 March 2016.
 - 37 パーキンソン病の新しい治療に向けて ～凝集阻害因子のハイスループットスクリーニング～ 荒木克哉, 藪本大紀, 宗正智, 馬場孝輔, 後藤祐児, 望月秀樹. 第 33 回 日本神経治療学会 2015.11.27
 - 38 Murata M, Odawara T, Hasegawa K, Tamai Y, Nakamura M, Shimazu R, Kosaka K. Zonisamide improves parkinsonism in patients with DLB : A double-blinc randomized placebo-controlles study. 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Sandiego, CA, USA June 14-18, 2015
 - 39 Mukai Y, Watanabe H, Mochizuki H, Hattori N, Takahashi R, Murata M. The overview of the Japan Parkinson's Progression Markers Initiative (J-PPMI). 5th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress Manira, Philippines March 11-13,2016
 - 40 Mukai Y, Furusaya Y, Aoshima Y, Todo H, Hama Y, Matsumoto C, Wakasugi N, Mizuno Y, Kawazoe T, Saitoh Y, Sakamoto T, Murata M. New therapeutic algorithm for abnormal posture in Parkinson's disease and related disorders. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Berlin, Germany June 19-23,2016

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

- 1 パーキンソン病, 戸田達史, 神戸市難病連主催第 66 回医療相談会, 2016/12/4, 国内
- 2 アウトリーチ活動: 東京学芸大学附属国際中等教育学校学生インターンシップ 男子 4 名、女子 5 名 (職場体験) 受け入れ: 服部信孝. 順天堂大学, 2014 年 8 月 1 日、東京、国内
- 3 アウトリーチ活動: 患者会旅行同行、パーキンソン病友の会旅行・秋の勉強会同行: 服部信孝、大山彦光. 八ヶ岳ロイヤルホテル、2014 年 10 月 29 日～30 日、八ヶ岳、長野、国内
- 4 市民公開講座: あきらめないパーキンソン病を目指して～いつまでも元気にいられるために～、神経疾患ブレインバンク: 服部信孝. 第 14 回市民講演会、国立精神・神経医療研究センター ユニバーサルホール、2015 年 2 月 8 日、東京、国内
- 5 市民公開講座: あきらめないパーキンソン病治療をめざして、【パーキンソン病】、第 56 回日本神経学会学術大会 「にいがた神経内科ウィーク」: 服部信孝. 新潟日報メディアシップ 2F 日報ホール、2015 年 5 月 21 日、新潟、国内
- 6 市民公開講座: パーキンソン病の治療と展望について、平成 27 年度「神経難病医療講演会」: 服部信孝. 東京都庁財一本庁舎、2015 年 8 月 23 日、東京、国内
- 7 患者会講演: パーキンソン病の治療と展望について、江戸川区パーキンソン病友の会講演会: 服部信孝. グリーンパレス(江戸川区民センター、2015 年 9 月 6 日、東京、国内
- 8 市民公開講座: パーキンソン病の治療と展望について、平成 27 年度「神経難病医療講演会」: 服部信孝. 埼玉県狭山市市民交流センター、2015 年 9 月 16 日、埼玉県狭山市、国内
- 9 アウトリーチ活動: 患者会同行、パーキンソン病友の会旅行・秋の勉強会: 服部信孝、大山彦光、小川真裕子、りんどう湖ロイヤルホテル、2015 年 10 月 21 日～22 日、栃木県那須郡、国内

- 10 市民公開講座：「パーキンソン病の次世代治療について」、第 33 回日本神経治療学会総会、パーキンソン病とリハビリテーション医学の新たな可能性を考える「神経疾患の次世代治療について」：服部信孝、名古屋国際会議場・白鳥ホール北、2015 年 11 月 28 日、名古屋、国内
- 11 アウトリーチ活動：ミトコンドリアと神経疾患、「脳機能と病気」午前の部、高校生・高卒生のための春休み特別セミナー、文科省科学研究費補助金新学術領域「脳内環境」「オートファジー」合同：服部信孝、順天堂大学 本郷・御茶ノ水キャンパス、2016 年 3 月 28 日、東京、国内
- 12 アウトリーチ活動：東京学芸大学附属国際中等教育学校学生インターンシップ（職場体験）、中学生の順天堂大学医学部神経学講座研究室および病棟見学：服部信孝、金井数明、宮元伸和、福嶋佳保里、荒野拓、順天堂大学、2016 年 8 月 25 日、東京、国内
- 13 アウトリーチ活動：パーキンソン病患者会旅行同行、応個別相談、勉強会講師、「これからのパーキンソン病治療について」：服部信孝、南房総富浦ロイヤルホテル、2016 年 10 月 19 日～20 日、南房総、国内
- 14 市民公開講座：「パーキンソン病の次世代治療について」、第 33 回日本神経治療学会総会、パーキンソン病とリハビリテーション医学の新たな可能性を考える「神経疾患の次世代治療について」：服部信孝、名古屋国際会議場・白鳥ホール北、2015 年 11 月 28 日、名古屋、国内
- 15 市民講座：「こんなときは神経内科に行こう！」、パーキンソン病の脳・神経の病気を知るセミナー in 東京：服部信孝、波田野 琢、飯嶋 睦、平野 成樹、野川 茂：べるさーる渋谷ファースト、2016 年 4 月、東京、国内
- 16 市民公開講座：「パーキンソン病にスマイルを：パーキンソン病と如何に向き合って生きているか？」、パーキンソン病の未来を語る：服部信孝、神戸市勤労会館 7 階大ホール、2016 年 2 月 21 日、神戸市、国内
- 17 市民公開講座：「パーキンソン病との付き合い方」、パーキンソン病健康教室 in 岡山、(岡山旭東病院・パーキンソン病友の会岡山支部、共済)：服部信孝、岡山コンベンションセンター、2016 年 4 月 9 日、岡山、国内
- 18 市民講座：神経内科とは、「こんなときは神経内科に行こう！」 パーキンソン病と脳・神経の病気を知るセミナー in 東京、後援 一般社団法人 日本神経学会：服部信孝、ベルサール渋谷ファースト、2016 年 4 月 3 日、東京、国内
- 19 記憶のはなし 小野寺理 新潟白菊会講演 2016 年 6 月 4 日 国内
- 20 脳梗塞にならないために 小野寺理 佐渡市民公開講座 2016 年 10 月 1 日 国内
- 21 ALS の治療に向けた研究の最前線 小野寺理 会津 ALS の会 秋の交流会 2016 年 10 月 15 日 国内
- 22 村山繁雄 高齢者ブレインバンク都民公開講座 2014.10.11 東京都健康長寿医療センター
- 23 村山繁雄 高齢者ブレインバンク都民公開講座 2016.2.6 東京都健康長寿医療センター
- 24 村山繁雄 高齢者ブレインバンク都民公開講座 2017.1.28、東京都健康長寿医療センター
- 25 長谷川一子：パーキンソン病の症状評価と公的支援 2015.1 改訂版.
- 26 長谷川一子：パーキンソン症候群一似て非なる疾患群—第 34 回 日本神経治療学会総会 市民公開講座 2016-11-6. 松江

(4) 特許出願