

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22129006

研究課題名（和文）パーキンソン病および認知機能関連分子とパーソナルゲノム解析

研究課題名（英文）Personal genome analysis of genes for Parkinson's disease and cognitive function

研究代表者

戸田 達史（Toda, Tatsushi）

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：30262025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 143,900,000円

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病および認知機能関連分子に焦点をおき、パーソナルゲノム解析を行った。パーキンソン病のRareながら強い因子を発見するため、全エクソン配列解読し患者・対照関連解析をおこない、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。IQ差の顕著な一卵性双生児34検体を用いて網羅的DNAメチル化、発現解析を行い、ミトコンドリアのリボソームタンパク質とDNAヘリカーゼ関連遺伝子群、イオンチャネル関連遺伝子の差を見出した。優性遺伝性ミオパチー大家系のエクソーム解析にてMYH7遺伝子の3塩基欠失変異を同定し、東アジアで最初のLaing遠位型ミオパチーを見出した。

研究成果の概要（英文）：We conducted personal genome analyses with our main focus on Parkinson's disease and human cognitive function.

To detect rare but strong risk factors for Parkinson's disease, we performed whole-exome sequencing and case-control association studies, and detected in LRRK2 region 2 SNVs that cause amino acid substitution, which is a moderate risk factor for the disease. We also conducted genome-wide DNA methylation and gene expression analyses using 34 samples from 17 pairs of monozygotic twins discordant intelligently, and detected the differences among the twins with higher IQ and lower IQ in the expressions of several mitochondrial ribosomal protein-coding genes, DNA helicase-related genes, and ion channel-related genes.

Also, the exome analysis we performed on a large Chinese family with autosomal dominant myopathy detected a 3-bp in-frame deletion in the MYH7 gene and diagnosed the disease as Laing distal myopathy, which is the first LDM case in East Asia.

研究分野：神経内科学、人類遺伝学、ゲノム医学、認知神経科学

キーワード：パーソナルゲノム パーキンソン病 認知機能 多型 次世代シーケンサー

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)は、中高年に発症し、ドパミンニューロンの変性により振戦、筋固縮など運動障害を主症状とするアルツハイマー病とともに多い神経疾患であり、高齢化とともに患者は増加する。治療薬は全てが欧米の開発で、根本的な治療ではない。大部分を占める孤発性PDでは疾患感受性遺伝子は明らかでない。一方「認知機能と遺伝子・分子」は21世紀の神経科学の中心的テーマの1つであり、全般の知的能力に関わる「一般的」な認知能力因子の存在が考えられ、一般知能因子*g*と呼ばれており、本質的に多因子遺伝的である。また発達期においてIQが70未満である精神遅滞は、一般人口の3%程度の頻度とされ、極めて頻度の高い疾患群である。本研究では、代表的な神経難病のパーキンソン病および一般知能因子や精神遅滞などの認知機能関連分子に焦点をおき、A01班で開発された技術やA03班のインフォマティクスをもとに、計画のような研究を行い、パーキンソン病、精神遅滞・自閉症の病態解明、治療法の開発、知能発現の分子メカニズムの解明を目的とする。申請者は日本に多い福山型筋ジストロフィー原因遺伝子を同定してきた。また、*-synuclein* 遺伝子が初めての確実なパーキンソン病疾患感受性遺伝子であることを示した(Hum Mol Genet 2006)。さらにごく最近、患者約2000人、対照18000人のゲノムワイド関連解析を行い、*-synuclein* の他に、家族性にも関係するLRRK2、全く新規の遺伝子PARK16、BST1を明らかにした(Nat Genet 2009)。またrare variantとしてゴーシェ遺伝子変異が確実なPDリスクであることを明らかにした(Arch Neurol 2009, New Engl J Med 2009)。今後感受性遺伝子を数10個同定し、創薬探索、発症予測、テーラーメイド治療へと進める。本研究により我が国から根本的なパーキンソン病薬または認知機能改善薬が開発されれば、全世界にインパクトをあたえることができると思われる。

2. 研究の目的

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、認知症も呈す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、ローマ法皇、モハメドアリら著名人だけでなく、我が国には現在約16万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。

パーキンソン病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止めるものではなく、長期投与に伴い種々の問題が生じてく

る。パーキンソン病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。

パーキンソン病は多因子遺伝性疾患と考えられ、家族性PDの原因遺伝子として*-synuclein* や *parkin*, *DJ-1*, *NR4A2*, *PINK1* 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ほとんど同定されていない。我々のグループと米国+ドイツ連合の2グループが大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)を行い、*-synuclein* の他に、家族性にも関係するLRRK2、全く新規の遺伝子PARK16、BST1を明らかにし、はじめて発表したところである(Nat Genet 2009)。しかしながらまだ数個の遺伝子であり、数10個は必要である。また我々のグループは領域代表者と共同でrare variantとしてゴーシェ遺伝子変異が確実なPDリスクであることを明らかにした(Arch Neurol 2009, New Engl J Med 2009)。神経疾患にはSNPだけでなくrare variantも重要な役割を果たしていると考えられる。

一方、脳は精神作用である「こころ」が宿る場であり、その複雑な機能の解明は昔方から今日に至るまで人類の知的関心の対象となってきた。「認知機能と遺伝子・分子」は21世紀の神経科学の中心的テーマの1つであると言っても過言ではない。脳の高次機能である「知能」に関しては、言語能力、計算能力、空間認知能力、記憶力などがあるが、ある知的能力を測るテストで優れた点を取る人は、別の種類のテストでも優れた点を取る傾向が見られる。このことから、特定の知的能力だけではなく全般の知的能力に関わる「一般的」な認知能力因子の存在が考えられ、これは一般知能因子*g*と呼ばれている。双生児、兄弟、親子、養子縁組家族の調査より、今では*g*因子は本質的に多因子遺伝的であるというコンセンサスになっている。さらに近年マウスの中には他のマウスよりも賢いものがあるという報告があった。ある行動学習テストで最高得点をとったマウスは、他のテストでも高得点をあげる傾向があるという。つまりマウスにも一般知能因子*g*が存在し、マウスの知能に関連する遺伝子が存在することになる。その遺伝子を同定することは、将来的にヒトの知能に関連する遺伝子を探す手がかりになる可能性がある。

また発達期においてIQが70未満である精神遅滞は、一般人口の3%程度の頻度とされ、極めて頻度の高い疾患群である。突然変異が認知能力に強い影響を及ぼしている単一遺伝子疾患である精神遅滞について、遺伝学的な研究がなされてきた。例えば、脆弱X症候群はFMR1遺伝子の異常で、レット症候群はMeCP2遺伝子の異常で起きることが発見され、また非特異的X連鎖性精神遅滞の中から低分子量Gタンパク質Rhoに関係する遺伝子がいくつも原因遺伝子として同定されている。さらに原因不明とされてきた精神遅滞患者の一部において、近年、微細な染色体コピー数異常が存在することが示されてきた。本研究により様々な原因遺伝子を同定し病

態を解析することで、有効な治療ターゲット分子を発見し、ゲノム創薬を目指す。

本研究により認知機能に関する遺伝子が同定されることは、知能、そして「こころ」の分子レベルでのメカニズムの解明につながるばかりでなく、知能発達に影響する生活環境因子の発見、また認知能力異常である精神遅滞、認知症、自閉症、統合失調症などの病態解明、治療予防法の開発に貢献する可能性があり、有意義である。

3. 研究の方法

本研究では、代表的な神経難病のパーキンソン病および一般知能因子や精神遅滞などの認知機能関連分子に焦点をおき、A01 班で開発された技術や A03 班のインフォマティクスをもとに、

(1) 今までに行っている SNPs を用いたゲノムワイド関連解析をより大規模に進展させるとともに、パーソナルゲノム配列解析による家族例、孤発例の rare variants の検索、近親婚症例の共通ホモ接合性の大規模ゲノム配列解析を行い、パーキンソン病疾患感受性遺伝子や単一遺伝子疾患の病因遺伝子、その他の神経疾患関連遺伝子を数多く同定する。

(2) 同定された新たな分子や既存の分子の機能解析

(3) アレイ CGH による精神遅滞の新規原因遺伝子の同定と機能解析。IQ 差が著しい一卵性双生児や、認知能力差を示す近交系マウスの遺伝子発現プロファイリング解析、メチル化解析、CNV 解析による一般知能因子 (g 因子) 関連遺伝子同定と機能解析

などを行い、パーキンソン病、精神遅滞の病態解明、治療法の開発、知能発現の分子メカニズムの解明を目的とする。

4. 研究成果

本研究は、(A)パーキンソン病疾患感受性遺伝子同定、病態解析、テーラーメイド医療、創薬と (B)認知機能に関わる遺伝子の同定とその機能解析、をめざしている。

(1) 第2期ゲノムワイド関連解析

患者約 1000 人、対照 2500 人について、50 万 SNP によるゲノムワイド関連解析を行い、有意な SNP 上位 9000 個にまで、再現研究の対象を拡大し、検討した。これら SNP について、別の患者集団約 1000 検体で、再現研究を行った。中間解析では、ゲノムワイド有意水準をこえる、 $P = 1 \times 10^{-8}$ の関連を示す新規遺伝子を見出している。

(2) エクソンに存在する Rare ながら強い遺伝子リスク

脂質代謝カスケードの遺伝子、および、パーキンソニズムを部分症として示す疾患の遺伝子、の原因変異についてサンガ シークエンスで検討したが、有意な関連を示す結果を得なかった。

(3) IQ 差が著しい一卵性双生児の遺伝子発現解析による g 因子関連遺伝子同定

知能に関するエピジェネティックな要因の同定を目指し、IQ 差の顕著な一卵性双生児 17 組 34 検体の血液由来ゲノムを用いて網羅的 DNA メチル化解析を行い、それぞれの双

生児の IQ が高い方のミトコンドリアのリボソームタンパク質と DNA ヘリカーゼ関連遺伝子群の発現が上昇する傾向にあることが明らかになった。一方、leading edge analysis によって、幾つかのイオンチャネル関連遺伝子の発現が IQ の低い方の検体で上昇することが示された。

(4) 優性遺伝性ミオパチーの大家系のエクソーム解析

優性遺伝性ミオパチーの大家系について、次世代シーケンサーをもちいたエクソーム解析を行い発症者 4 人に MYH7 遺伝子の 3 塩基欠失変異を同定し、東アジア人で最初の Laing 遠位型ミオパチーであることがわかった。

(5) 次世代シーケンサーによる全エクソン配列解読

孤発性パーキンソン病遺伝子を同定するため、エクソンに存在すると推定される、Rare ながら強い PD ゲノム因子を発見するため、次世代シーケンサーによる全エクソン配列解読し、患者・対照関連解析をおこなった (エクソーム関連解析)。主成分分析において患者対照間の集団構造化をみとめなかった。まず先述の 4 つの孤発性 PD 遺伝子のエクソン配列を関連解析 (PD 625 例と control 961 例)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 ($P \sim 10^{-4}$)。LRRK2 以外の 3 つの遺伝子座には、アミノ酸置換を伴う強い PD リスクを検出しなかった。全遺伝子全エクソン配列の関連解析による孤発性 PD のゲノム因子発見へつなげる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 51 件)

1. Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, (11 名省略), Toda T, Hattori N, Shinomiya N. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann Clin Transl Neurol* 2: 302-306, 2015. 査読有
doi:10.1002/acn3.167
2. Funayama M, Ohe K, Amo T, (11 名省略), 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*. 14:274-282, 2015. 査読有
doi:10.1016/S1474-4422(14)70266-2
3. Ohtsuka Y, Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Chiyo T, Kobayashi K, Okada T, Takeda S'I, Toda T. Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophic phenotype by myofiber-selective LARGE expression. *Sci Rep* 5:8316, 2015. 査読有
doi:10.1038/srep08316
4. Kanagawa M, Lu Z, Ito C, Matsuda C, Miyake K, Toda T. Contribution of dysferlin deficiency to skeletal muscle pathology in

- asymptomatic and severe dystroglycanopathy models: generation of a new model for fukuyama congenital muscular dystrophy. *Plos ONE* 9:e106721, 2014. 査読有
doi:10.1371/journal.pone.0106721.
eCollection 2014.
5. Shirafuji T, Ueyama T, Yoshino K, (7 名省略), Toda T, Sakai N, Saito N. The role of Pak-interacting exchange factor- β phosphorylation at serines 340 and 583 by PKC γ in dopamine release. *J Neurosci* 34:9268-9280, 2014. 査読有
doi:10.1523/JNEUROSCI.4278-13.2014.
 6. Katanosaka Y, Iwasaki K, Ujihara Y, (4 名省略), Toda T, Katanosaka K, Mohri S, Naruse K. TRPV2 is critical for the maintenance of cardiac structure and function in mice. *Nat Comm* 5:3932, 2014. 査読有
doi: 10.1038/ncomms4932.
 7. Heckman MG, Elbaz A, Soto-Ortolaza AI, (52 名省略), Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium. The protective effect of LRRK2 p.R1398H on risk of Parkinson's disease is independent of MAPT and SNCA variants. *Neurobiol Aging* 35:266.e5-14, 2014. 査読有
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.013.
 8. Yagi H, Nakagawa N, Saito T, Kiyonari H, Abe T, Toda T, Wu SW, Khoo KH, Oka S, Kato K. AGO61-dependent GlcNAc modification primes the formation of functional glycans on α -dystroglycan. *Sci Rep* 3: article number 3288, 2013. 査読有
doi: 10.1038/srep03288.
 9. Mizuta I, Takafuji K, Ando Y, Satake W, Kanagawa M, Kobayashi K, Nagamori S, Shinohara T, Ito C, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Kanai Y, Murayama S, Nakagawa M, Toda T. YY1 binds to α -synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression. *J Hum Genet* 58:711-719, 2013. 査読有
doi: 10.1038/jhg.2013.90.
 10. Kanagawa M, Yu CC, Ito C, (12 名省略) Kobayashi K, Okada T, Takeda S, Toda T. Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression. *Hum Mol Genet* 22:3003-3015, 2013. 査読有
doi: 10.1093/hmg/ddt157.
 11. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, (51 名省略), Satake W, Toda T, (17 名省略) Tsuji S. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 369:233-244, 2013. 査読有
doi: 10.1056/NEJMoa1212115.
 12. Kondo T, Asai M, Tsukita K, (29 名省略), Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H. Modeling Alzheimer's Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular A β and Differential Drug Responsiveness. *Cell Stem Cell* 2:487-496, 2013. 査読有
doi: 10.1016/j.stem.2013.01.009.
 13. Ando J, Fujisawa KK, Shikishima C, Hiraishi K, Nozaki M, Yamagata S, Takahashi Y, Ozaki K, Suzuki K, Deno M, Sasaki S, Toda T, Kobayashi K, Sugimoto Y, Okada M, Kijima N, Ono Y, Yoshimura K, Kakihana S, Maekawa H, Kamakura T, Nonaka K, Kato N, Ooki S. Two cohort and three independent anonymous twin projects at the Keio Twin Research Center (KoTReC). *Twin Res Hum Genet* 16:202-216, 2013. 査読有
doi: 10.1017/thg.2012.131.
 14. Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, (42 名省略), Satake W, (4 名省略), Toda T, (12 名省略), GEOPD consortium. A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet* 49:721-726, 2012. 査読有
doi:10.1136/jmedgenet-2012-101155
 15. Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima C, Cha PC, Sese J, (7 名省略), Toda T. Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. *PLoS ONE* 7:e47081, 2012. 査読有
doi:10.1371/journal.pone.0047081
 16. Chen K, Chen YP, Song W, Huang R, Zhao B, Cao B, Yang Y, Satake W, Toda T, Shang HF. Association analysis of LRP8 SNP rs3820198 and rs5174 with Parkinson's disease in Han Chinese population. *Neurol Res* 34:725-729, 2012. 査読有
doi:10.1179/1743132812Y.0000000075.
 17. Sharma M, Ioannidis JPA, Aasly JO, (36 名省略), Satake W, (3 名省略), Toda T, (9 名省略), Krüger R. Large-scale replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci. *Neurology* 79:659-667, 2012. 査読有
doi:10.1212/WNL.0b013e318264e353.
 18. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, (34 名省略), Satake W, (4 名省略), Toda T, Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP; 23andMe, The Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium; The International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); The Parkinson's Disease GWAS Consortium; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JP, Bertram L. Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database. *PLoS Genet* 8:e1002548, 2012. 査読有
doi: 10.1371/journal.pgen.1002548.
 19. Kuga A, Kanagawa M, Sudo A, Chan YM, Tajiri M, Manya H, Kikkawa Y, Nomizu M, Kobayashi K, Endo T, Lu QL, Wada Y, Toda T. Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing a non-laminin

- binding form of alpha-dystroglycan. *J Biol Chem* **287**: 9560-9567, 2012. 査読有
doi: 10.1074/jbc.M111.271767.
20. Tachikawa M, Kanagawa M, Yu CC, Kobayashi K, Toda T. Mislocalization of fukutin protein by disease-causing missense mutations can be rescued with treatments directed at folding amelioration. *J Biol Chem* **287**:8398-8406, 2012. 査読有
doi: 10.1074/jbc.M111.300905.
 21. Sharma M, Maraganore DM, Ioannidis JP, (30 名省略), Satake W, Silburn PA, Theuns J, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Gasser T, Krüger R; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease Consortium. Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* **32**:2108.e1-5, 2011. 査読有
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.024.
 22. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, (10 名省略), Toda T. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature* **478**:127-131, 2011. 査読有
doi: 10.1038/nature10456.
 23. Kuga A, Ohsawa Y, Okada T, Kanda F, Kanagawa M, Toda T, Sunada Y. Endoplasmic reticulum stress response in P104L mutant caveolin-3 transgenic mice. *Hum Mol Genet* **20**: 2975-2983, 2011. 査読有
doi: 10.1093/hmg/ddr201.
 24. Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, Chu J, Toda T. Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. *J Hum Genet* **56**: 330-334, 2011. 査読有
doi: 10.1038/jhg.2011.14.
 25. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**:3701-3706, 2011. 査読有
doi: 10.1073/pnas.1017385108.
 26. Krüger R, Sharma M, Riess O, Gasser T, (27 名省略), Satake W, Silburn PA, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM; Genetic Epidemiology of Parkinson's disease consortium. A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* **32**:548.e9-548.e18, 2011. 査読有
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.021.
 27. Kanagawa M, Omori Y, Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T. Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization. *J Biol Chem* **285**:31208-31216, 2010. 査読有
 28. Tan EK, Kwok HH, Tan LC, Zhao WT, Prakash KM, Au WL, Pavanni R, Ng YY, Satake W, Zhao Y, Toda T, Liu JJ. Analysis of GWAS-linked loci in Parkinson disease reaffirms PARK16 as a susceptibility locus. *Neurology* **75**:508-512, 2010. 査読有
- [学会発表](計 33 件)
1. Toda T, Satake W, Hattori N, Murata M. EXOME SEQUENCING AND 2ND SNP-GWAS OF PD. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Related Neurological Disorders. Nice, France. 2015.3.19.
 2. 戸田達史. 神経・筋疾患の分子メカニズム、遺伝子治療、分子標的治療 / Molecular pathogenesis, genetic counseling, and molecular targeting therapy for neurological and muscular diseases. 日本人類遺伝学会第 59 回大会 教育講演 タワーホテル船堀(東京) 2014.11.21.
 3. 戸田 達史. 神経難病の治療と研究の現状と展望. 招待講演 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 近畿大学ノーベンバーホール(大阪) 2014.6.27
 4. 戸田 達史. パーキンソン病のリスク遺伝子. 第 55 回日本神経学会学術大会 シンポジウム. 福岡国際会議場(福岡) 2014.5.23.
 5. Toda T. Genomewide Analysis and Molecular Targeting Therapy for Parkinson's Disease and Muscular Dystrophy. SYMPOSIUM ON MEMBRANE BIOLOGY UNIVERSITY OF WASHINGTON - KOBE UNIVERSITY. Seattle, U.S.A. 2014.3.28.
 6. Toda T. Genomics and molecular targeting therapy of neurological diseases. The 13th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies in conjunction with the 9th National Congress of Genetics Society of China. Harbin, China. 2013.9.20.
 7. Satake W, Ando Y, Tomiyama H, Takeda A, Hasegawa K, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T. Search for rare-variant risks of Parkinson's disease by sequencing of candidate genes and exome sequencing. The MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Sydney, Australia. 2013.6.20.
 8. Toda T. GWAS and pathology: How are they connected? The MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Sydney, Australia. 2013.6.17.
 9. Toda T, Satake W, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Japanese PD Gene Consortium. Japanese 2nd GWAS Identifies Strong Association at a Novel Risk Locus and MCCC1 for Parkinson's Disease. The 11th international conference on alzheimer's and parkinson's diseases. Firenze, Italy. 2013.3.9.
 10. 游 智傑、古川 真理、小林 千浩、敷

- 島 千鶴、謝 珮琴、瀬々 潤、菅原 裕子、岩本 和也、加藤 忠史、安藤 寿康、戸田 達史. Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. 日本双生児研究学会第 27 回学術講演会. 慶應義塾大学 (東京) 2013.1.26
11. Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima C, Cha PC, Sese J, Sugawara H, Iwamoto K, Kato T, Ando J, Toda T. Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. The 62nd Annual Meeting of The American Society of Human Genetics. San Francisco, U.S.A. 2012. 11.8.
 12. Cha PC, Kobayashi K, Ando Y, Yu CC, Yamagata S, Okada K, Sese J, Takao K, Miyakawa T, Toda T. Identification of genes and pathways regulated by epigenetic mechanisms in determining general intelligence (g) of inbred mice. The 62nd Annual Meeting of The American Society of Human Genetics. San Francisco, U.S.A. 2012.11.7.
 13. 戸田達史. ゲノム解析によるパーキンソン病及び認知機能関連遺伝子の同定. 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋国際会議場 (愛知) 2012.9.21.
 14. Toda T. Genome-wide studies and molecular targeting therapy for neurological diseases. JAPANESE-FINNISH JOINT SYMPOSIUM. Helsinki, Finland. 2011.12.14.
 15. Satake W, Yamamoto K, Nakabayashi Y, Kubo M, Morizono T, Kawaguchi T, Tsunoda T, Tomiyama H, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Japanese subsequent GWAS identifies strong association at a novel risk locus and MCCC1 for Parkinson's disease. The American society of Human Genetics 61st Annual Meeting. Montreal, Canada, 2011.10.13.
 16. Satake W, Toda T. Japanese 2nd GWAS identifies a novel risk locus and detects a strong association at MCCC1 for Parkinson's disease. Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease Consortium 6th annual meeting. Chicago, U.S.A. 2011.9.19.
 17. Satake W, Toda T. PD GWAS in Asian Cohort. Genetics of Neurodegenerative Disease Neurochip and Beyond. Washington, D.C., USA. 2011.4.20
 18. 小林 千浩、古川 真理、游 智傑、敷島 千鶴、瀬々 潤、菅原 裕子、岩本和也、加藤 忠史、安藤 寿康、戸田 達史. Genome-wide gene expression and DNA methylation analyses of significantly discordant monozygotic twins for cognitive ability. 米国人類遺伝学会第 60 回年会. Washington D.C., 米国) 2010.11.3
 19. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. 60th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics. Washington D.C. 米国. 2010.11.3
 20. 戸田 達史. パーキンソン病: genetic variants と病態. 日本人類遺伝学会第 55 回大会. 大宮ソニックシティ (埼玉県) 2010.10.29.
 21. Satake W, (17 名省略), Toda T. Genome-wide association study identifies variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. 第 33 回日本神経科学学会大会、第 53 回日本神経化学学会大会、第 20 回日本神経回路学会大会 合同大会 (Neuro2010). 神戸コンベンションセンター (兵庫県) 2010.9.2.
 22. Satake W, (14 名省略), Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Buenos Aires, アルゼンチン. 2010. 6.16.
 23. 戸田 達史. パーキンソン病の分子病態 機序のブレークスルー. 第 51 回日本神経学会総会. 東京国際フォーラム (東京都) 2010.5.21.
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)
- 〔その他〕
ホームページ等
- 神戸大学大学院 医学研究科 生理学・細胞生物学講座 分子脳科学分野
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
戸田 達史 (TODA, Tatsushi)
神戸大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 30262025
 - (2) 研究分担者
小林 千浩 (KOBAYASHI, Kazuhiro)
神戸大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 90324780
 - (3) 連携研究者
佐竹 渉 (SATAKE, Wataru)
神戸大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 50467594