

平成22年6月25日現在

研究種目： 特定領域研究
 研究期間： 2005～2009
 課題番号： 17019044
 研究課題名（和文） パーキンソン病関連遺伝子探索と機能解析
 研究課題名（英文） Search for Parkinson-related genes and their functional analysis
 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

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病(PD)の感受性遺伝子を同定するため、ゲノムワイド関連解析と2つの再現研究を行いPARK16、BST1に新しいPD感受性遺伝子座を同定した。さらに、*a-synuclein*と*LRRK2*の領域に疾患感受性を検出した。白人集団の関連解析の結果と比較することにより、人種間で共通したPDリスク遺伝子座として、*PARK16*、*SNCA*、*LRRK2*、人種差を示す遺伝子座として、*BST1*と*MAPT*を見出した。また、常染色体優性遺伝性PDの原因遺伝子の、典型的PDへの関与を証明した。

研究成果の概要（英文）：To identify PD-susceptibility variants, we performed a GWAS and two replication studies. Our data show two novel PD-susceptibility loci, involvement of causal genes of autosomal dominant parkinsonism in typical PD, and the possibility that population differences underlie genetic heterogeneity in PD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	6,800,000	0	6,800,000
2006年度	7,100,000	0	7,100,000
2007年度	7,100,000	0	7,100,000
2008年度	7,100,000	0	7,100,000
2009年度	7,100,000	0	7,100,000
総計	35,200,000	0	35,200,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学・応用ゲノム科学

キーワード：パーキンソン病 多因子病 SNP 病患感受性遺伝子 薬剤副作用
 オーダーメイド医療 マイクロサテライト

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)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 α -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オーダーメイド医療が可能であることを意味する。

2. 研究の目的

本研究では、1) マイクロサテライト・Illumina Hap550 アレイを用いたゲノムワイド関連解析、多数の候補遺伝子内 SNP を用いた関連解析、により PD 感受性遺伝子を同定する、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ラーメイド治療法を確立する、ことを行う。

3. 研究の方法

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→約 30000 個のマイクロサテライトマーカー、100-300 人単位の pooled DNA を用いた大規模なゲノムワイドマイクロサテライト関連解析を行う。一次二次、三次スクリーニングにて有意なマーカーは、個別タイピングまで進め、アソシエーションのある領域を確定する。

2、候補遺伝子 SNPs 解析では、2 次スクリーニングで強い相関を持つ SNP を探し、連鎖不平衡マッピング、シーケンス、機能解析により、PD 感受性遺伝子の同定を目指す。

3、SNP chip を用いた全ゲノム関連解析を開始させる、とともに中国の新規 PARK 家系の全ゲノム連鎖解析を行う。

4、さらに患者検体の収集に努める。特に兄弟例の検体収集を行い、罹患同胞対解析も行う。

5、原因不明の精神遅滞におけるゲノム構造異常の探索

染色体検査を含む精査にても原因の特定できない MR 症例(27 症例)に対し、Affymetrix 社の 500K SNP チップと、データ解析ソフト GEMCA を用いて、コピー数異常領域の検出を試みた。

4. 研究成果

①Illumina Hap550 アレイを用いたゲノムワイド関連解析

Illumina 社 HumanHap550 アレイを用いて、PD 患者 1012 検体、コントロール 2573 検体の SNP 型を判定した。IBS 検定、Multidimensional scalingにより、血縁者や非アジア人検体を除外し、患者 988 検体、コントロール 2521 検体で関連解析を行った結果、最も有意であったのは、 α -synuclein 領域の SNP ($P=6.17 \times 10^{-13}$ (trend model)) であった。

関連を認めた上位 337SNP について、別の患

者 612 検体、コントロール 14139 検体で replication①実験を行った。さらに GWAS と replication①でゲノムワイド水準で有意であった 4 座位 24SNP を、別の患者 321 検体、コントロール 1614 検体で replication②実験を行ったところ、これらの 4 座位で再び関連がみられた。またすべての SNPs が GWAS, replication①, replication②の各ステージで同じ方向のアレル頻度差を示した。

さらに日本人集団 2011 cases, 18435 controls (GWAS: 988 cases and 2521 controls, Replication 1: 612 cases and 14139 controls, Replication 2: 321 cases and 1614 controls) の combined analysis を行った。その結果、1q32 上に新たな感受性座位を同定し ($P=1.52 \times 10^{-12}$)、これを *PARK16* と名づけた。また、第 2 の新 PD リスク座位として 4q15 の *BST1* を同定した。さらに、4q22 の *SNCA* ($P=7.35 \times 10^{-17}$) と 12q12 の *LRRK2* ($P=2.72 \times 10^{-8}$) で強い関連を検出した。これらは両方とも常染色体優性遺伝性パーキンソニズムに関係している。

ヨーロッパ系集団に対して行った GWAS の結果と比較することで、*PARK16*、*SNCA*、*LRRK2* が人種間で共通の PD リスク座位であり、*BST1* と *MAPT* は人種間で異なる座位であることが明らかになった。今回の研究成果によって、2 か所の PD 感受性座位が新たに同定され、常染色体優性遺伝性パーキンソニズム遺伝子の典型的 PD へのかかわりが明らかになった。さらに、人種間の差異が PD の遺伝的多様性の一因となることが示唆された。

②多数の候補遺伝子 SNPs に基づく関連解析

数百個の候補遺伝子上 SNP マーカーを用いた患者・対照関連解析では、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 を解析し、二次スクリーニングとして、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 の各遺伝子型ごときの *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。その SNPs について、ルシフェラーゼアッセイや

EMSAをすすめ、特異的に結合する蛋白を同定した。

さらに 34 個の新たなSNPsをスクリーニングに追加し、calbindin1 (CALB1) のSNPで $P = 7.1 \times 10^{-5}$ の有意な関連を認めた。またこれらはSNCAのリスクアレルを持たない場合に関連が強く出ており、SNCAとは独立に効くものと考えられた。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。

③rare variant の同定

リポドーシスの常染色体劣性遺伝のユダヤ人ゴーシェ病家系内にPD患者が多いことから、PDではGBA (glucocerebrosidase, 1q21) 変異のヘテロ保因者が有意に多いことが報告された。東京大学神経内科辻省次教授らと共同研究で、GBA遺伝子の全 11 エクソンとその近傍をPD患者 534 人、対照 544 人リシーケンスして塩基配列変化の有無を調べ、11 種類の疾患原性点変異が同定された。ヘテロで持つ保因者はPD患者 534 人中 50 人 (9.4%)、対照 544 人中 2 人 (0.37%) であり、PDとGBA変異は強く関連していた ($p = 6.9 \times 10^{-14}$, オッズ比 28.0)。

PD患者で同定された変異は、日本人ゴーシェ病でみられる変異の分布とはかなり異なっていた。GBA変異をもつPD患者の発症年齢 (52.5 ± 7.4) は変異を持たないPD患者の発症年齢 (58.8 ± 10.7) よりも有意に低かった ($p < 0.001$)。親子または同胞でPDを発症している34家系について、GBA変異を調べたところ、5家系 (14.7%) において、家系内の患者で共通の変異がみられた。GBA変異は確実なPDリスク因子であり、Common Disease-Multiple Rare Variant 仮説によるものである。

27,158 個のMSと、pooled DNA法を用いた、ゲノムワイドスクリーニングにより、候補領域 280 ヶ所を抽出した。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。

④マイクロサテライトを用いたゲノムワイド関連解析

27,158 個のMSと、pooled DNA法を用いた、ゲノムワイドスクリーニングにより、候補領域

280 ヶ所を抽出した。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。

⑤神経変性疾患の原因蛋白質の構造異常

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。

⑥原因不明の精神遅滞におけるゲノム構造異常の探索

AMPA型グルタミン酸受容体サブユニット 3 遺伝子 (*GRIA3*) の重複を見出した。また原因不明MR患者 27 症例中、7 症例 (計 10 箇所) にMR原因候補のコピー数異常領域を検出した。そのうち3症例において、既知の症候群を同定した。残りの4症例は、遺伝子毎に詳細な解析を進めていく。

<今後の課題、展望>

今回GWASでPD感受性遺伝子を4個同定したが、GWASで関連を認めた上位わずか300SNPからの解析であり、まだ相当数の未同定の遺伝子の存在が予想される。上位9000SNPまでは同様なreplication実験を行い、PD感受性SNPを同定する。

さらにmissing heritabilityというか、神経疾患にはcommonSNPだけでなく、rare variant、コピー数多型も関連しうることが予想される。次世代、3世代シーケンサーを用いたメンデル型原因遺伝子、Rare variantの同定や、また、CNVなどコピー数多型とPDとの関連を検索が重要であろう。

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 45 件)

① Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as

genetic risk factors for Parkinson's disease. **Nature Genet** 41:1303-1307, 査読有 2009

② Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Dürr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, Gasser T, Gershoni-Baruch R, Giladi N, Griffith A, Gurevich T, Januario C, Kropp P, Lang AE, Lee-Chen GJ, Lesage S, Marder K, Mata IF, Mirelman A, Mitsui J, Mizuta I, Nicoletti G, Oliveira C, Ottman R, Orr-Urtreger A, Pereira LV, Quattrone A, Rogaeva E, Rolfs A, Rosenbaum H, Rozenberg R, Samii A, Samadpour T, Schulte C, Sharma M, Singleton A, Spitz M, Tan EK, Tayebi N, Toda T, Troiano AR, Tsuji S, Wittstock M, Wolfsberg TG, Wu YR, Zabetian CP, Zhao Y, Ziegler SG. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. **N Engl J Med** 361:1651-1661, 査読有 2009

③ Okamoto Y, Nagai Y, Fujikake N, Popiel HA, Yoshioka T, Toda T, Inui T. Surface plasmon resonance characterization of specific binding of polyglutamine aggregate inhibitors to the expanded polyglutamine stretch. **Biochem Biophys Res Commun** 378:634-639, 査読有 2009

④ Popiel HA, Nagai Y, Fujikake N, Toda T. Delivery of the aggregate inhibitor peptide QBP1 into the mouse brain using PTDs and its therapeutic effect on polyglutamine disease mice. **Neurosci Lett** 449:87-92, 査読有 2009

⑤ Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Ashida R, Takahashi Y, Goto J, Fukuda Y, Date H, Iwata A, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T, Tsuji S. Mutations for Gaucher disease confer a high susceptibility to Parkinson disease. **Arch Neurol** 66:571-576, 査読有 2009

⑥ Shikishima C, Hiraishi K, Yamagata S, Sugimoto Y, Takemura R, Ozaki K, Okada M, Toda T, Ando J. Is g an entity? A Japanese twin study using syllogisms and intelligence tests. **Intelligence** 37:256-267, 査読有 2009

⑦ Kanagawa M, Nishimoto A, Chiyonobu T, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y, Wang F, Fujikake N, Taniguchi M, Lu Z, Tachikawa M, Nagai Y, Tashiro F, Miyazaki J, Tajima Y, Takeda S, Endo T, Kobayashi K, Campbell KP, Toda T. Residual laminin-binding activity and enhanced dystroglycan glycosylation in novel model mice to dystroglycanopathy. **Hum Mol Genet** 18:621-631, 査読有 2009

⑧ Tomiyama H, Mizuta I, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Li L, Murata M, Yamamoto M, Kubo SI, Mizuno Y, Toda T, Hattori N. LRRK2 P755L variant in sporadic Parkinson's disease. **J Hum Genet** 53:1012-1015, 査読有 2008

⑨ Wakayama Y, Inoue M, Kojima H, Yamashita S, Shibuya S, Jimi T, Hara H, Matsuzaki Y, Oniki H, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T.

Reduced expression of sarcospan in muscles of Fukuyama congenital muscular dystrophy. **Histol Histopathol** 23:1425-1438, 査読有 2008

⑩ Fujikake N, Nagai Y, Popiel HA, Okamoto Y, Yamaguchi M, Toda T. Heat shock transcription factor 1 (HSF1)-activating compounds suppress polyglutamine-induced neurodegeneration through induction of multiple molecular chaperones. **J Biol Chem** 283:26188-26197, 査読有 2008

⑪ Sato S, Omori Y, Katoh K, Kondo M, Kanagawa M, Miyata K, Funabiki K, Koyasu T, Kajimura N, Miyoshi T, Sawai H, Kobayashi K, Tani A, Toda T, Usukura J, Tano Y, Fujikado T, Furukawa T. Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nature Neurosci** 11:923-931, 査読有 2008

⑫ Mizuta I, Tsunoda T, Satake W, Nakabayashi Y, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Nakashima K, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Calbindin 1, fibroblast growth factor 20, and α -synuclein in Parkinson's disease. **Hum Genet** 124:89-94, 査読有 2008

⑬ Kumazawa R, Tomiyama H, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Yoshino H, Yokochi F, Fukusako T, Takehisa Y, Kashihara K, Kondo T, Elibol B, Bostantjopoulou S, Toda T, Takahashi H, Yoshii F, Mizuno Y, Hattori N. Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson's disease. **Arch Neurol** 65:802-808, 査読有 2008

⑭ Yoshioka M, Higuchi Y, Fujii T, Aiba H, Toda T. Seizure-genotype relationship in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. **Brain Dev** 30:59-67, 査読有 2008

⑮ Kano H, Kurahashi H, Toda T. Genetically regulated epigenetic transcriptional activation of retrotransposon insertion confers mouse dactylaplasia phenotype. **Proc Natl Acad Sci USA** 104: 19034-19039, 査読有 2007

⑯ 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, 査読有 2007

⑰ 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, 査読有 2007

⑱ 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, 査読有 2007

⑲ 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, 査読有 2007
- 20) 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, 査読有 2007
- 21) 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, 査読有 2007
- 22) 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, 査読有 2007
- 23) 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, 査読有 2007
- 24) 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, 査読有 2006
- 25) Kanagawa M, Toda T. The genetic and molecular basis of muscular dystrophy: roles of cell-matrix linkage in the pathogenesis. **J Hum Genet** 51:915-927, 査読有 2006
- 26) 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, 査読有 2006
- 27) 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, 査読有 2006
- 28) 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, 査読有 2006
- 29) 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, 査読有 2006
- 30) 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, 査読有 2006
- 31) 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- α 2 deficient congenital muscular dystrophy; is congenital muscular dystrophy a primary fibrotic disease? **Biochem Biophys Res Commun** 342:489-502, 査読有 2006
- 32) 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 duplication in Parkinson's disease. **Ann Neurol** 59:298-309, 査読有 2006
- 33) 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, 査読有 2006
- 34) 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, 査読有 2006
- 35) 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, 査読有 2005
- 36) 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** 25:165-169, 査読有 2005
- 37) 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, 査読有 2005
- 38) 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, 査読有 2005
- 39) Sasaki N, Manya H, Okubo R, Kobayashi K, Ishida H, Toda T, Endo T, Nishihara S. b4GalT-III is a key regulator of glycosylation of the proteins involved in neuronal development. **Biochem Biophys Res Commun** 333:131-137, 査読有 2005
- 40) 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, 査読有2005

41) 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, 査読有2005

42) 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, 査読有2005

43) 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, 査読有2005

44) Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima K, Izumiya-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 査読有

45) 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, 査読有2005

[その他]

ホームページ:

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/im3/rinsyo/shinkei/index.html>

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/>

新聞発表、その他顕著なもの:

GWASによるパーキンソン病関連遺伝子同定
平成21年11月16日、24日、
NHK ニュース、日本経済新聞、朝日新聞、
毎日新聞、産経新聞、東京新聞、など

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

村田 美穂 (MURATA MIHO)
国立精神・神経医療研究センター・神経内
科・部長
研究者番号: 30282643

服部 信孝 (HATTORI NOBUTAKA)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号: 80218510