

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17047

研究課題名(和文)パーキンソン病はリソソーム病か？大規模臨床的・遺伝学的アプローチ

研究課題名(英文)Is Parkinson's disease lysosomal disease? A large-scale clinical and genetic approach

研究代表者

大垣 光太郎(Ogaki, Kotaro)

順天堂大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20459035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,700,000円

研究成果の概要(和文)：Discovery stageとして、家族性パーキンソン病(PD)300例、孤発性PD100例、健常コントロール200例を用いて54のリソソーム病(LSD)遺伝子をターゲットシーケンスで網羅的に解析した。得られた遺伝子情報の中から、家族性PD患者群・孤発性PD患者群に共通する遺伝子変異を抽出し、健常コントロール群との統計解析・パブリックデータベースの遺伝子情報を用いた解析も追加し、新規原因遺伝子候補・感受性遺伝子候補の絞り込みを行っている。今後、Replication stageの遺伝子解析を追加し、新規PD関連遺伝子を単離し、論文発表を進めていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規原因遺伝子候補・感受性遺伝子単離後は、細胞実験・動物実験などの機能解析を進めリソソーム機能障害を治療ターゲットとした創薬を目指すのみならず、リソソーム病のような代謝性疾患ではenzyme replacement therapyが可能でありプレジジョンメディスンの開発を目指すことが可能である。

研究成果の概要(英文)：At the discovery stage, 300 familial Parkinson's disease (PD) cases, 100 sporadic PD cases, and 200 healthy controls were used to comprehensively analyze 54 lysosomal disease (LSD) genes by targeted sequencing. From the obtained genetic information, we extracted genetic mutations in the familial PD patient group and the sporadic PD patient group, and added statistical analysis with the healthy control group and analysis using the genetic information of the public database. We narrowed down new candidates of causative genes and susceptibility genes. Next, we are going to add gene analyses of the replication stage and isolate novel PD-related genes.

研究分野：神経遺伝

キーワード：パーキンソン病 遺伝子 リソソーム病 神経科学 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)の病態解明を目的とした原因遺伝子の同定は当該研究領域に飛躍的な進歩をもたらしたが、遺伝子スクリーニングテストでは陽性率は高々25%内外で未だ変異が決定されていない症例が殆どである。これまで PARK24 まで遺伝子座が、遺伝子については 18 原因遺伝子が同定され、他にも未同定遺伝子が存在することは間違いない。

近年リソソーム病(Lysosomal storage disorders: LSD)の1つであるゴーシェ病を引き起こす GBA 遺伝子が、パーキンソン病(PD)に最も重要なリスク感受性遺伝子の1つとして報告され、GBA の病態に沿ったプレジジョンメディスンの開発が進められている。2018 年欧米の国際共同研究によって、54 の LSD 原因遺伝子が解析された。1156 例の PD を解析した Discovery cohort では PD の 56%が最低 1 つの病的変異を有しており、21%は複数の病的変異を有していた (Robak ら、Brain.2018)。この結果は、[PD はリソソーム病である] という可能性を示したが、他の人種で検証は行われていない。LSD 原因遺伝子の1つである GBA の遺伝子変異陽性率は日本人で高く (日本人 20 倍、白人 5 倍のオッズ比) (Mitsui ら、Archives of Neurology.2009)、網羅的 LSD 遺伝子解析の日本人データは重要な知見を見出す可能性がある。当科 DNA bank では家族性 PD の 75%は原因遺伝子未同定だが、その多くが LSD 原因遺伝子を有している可能性を考慮し、本課題を立案した。既に、研究代表者在籍研究室から GBA とは別の LSD 原因遺伝子である ARSA、PSAP 遺伝子変異が GBA 同様に PD のリスク遺伝子として既に報告されている (Lee ら、Brain.2019) (Oji ら、Brin .2020)。

図 1. 既知の PD 関連遺伝子とその割合

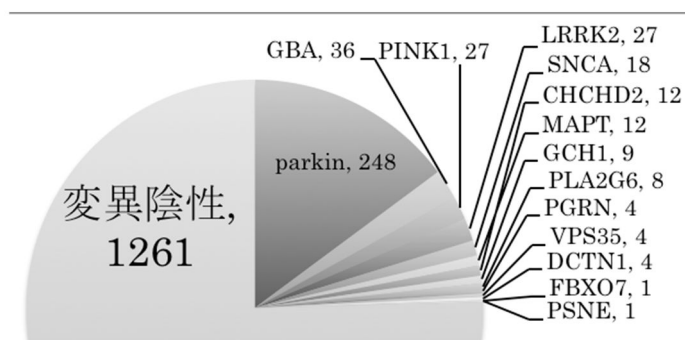


図 2. 本研究の背景

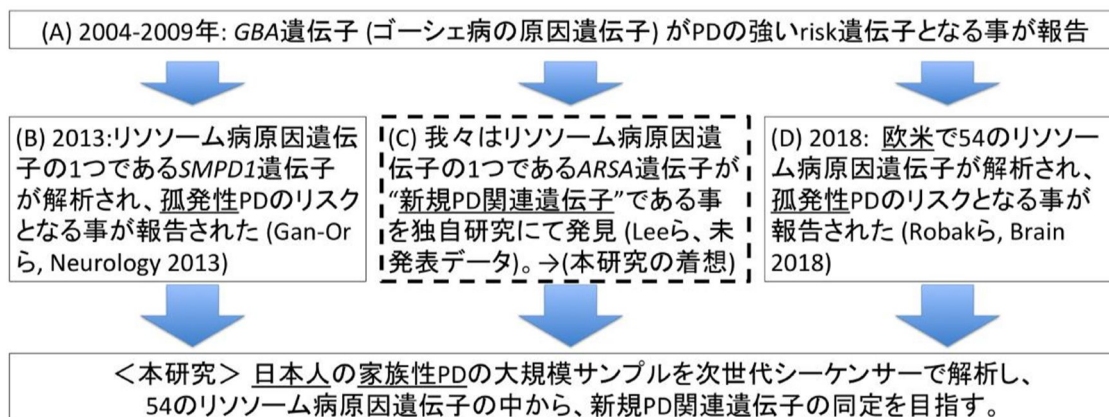


表 1.54 のリソソーム病と原因遺伝子

No.	リソソーム病	遺伝子	No.	リソソーム病	遺伝子	No.	リソソーム病	遺伝子
1	Aspartylglucosaminuria	AGA	19	Morquio A disease	GALNS	37	Alpha-mannosidosis	MAN2B1
2	Metachromatic leukodystrophy	ARSA	20	Gaucher disease	GBA	38	Beta-mannosidosis	MANBA
3	Maroteaux-Lamy disease	ARSB	21	Fabry disease	GLA	39	Mucopolidosis type IV	MCOLN1
4	Farber Lipogranulomatosis	ASAH1	22	GM1-gangliosidosis/Morquio B	GLB1	40	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN7)	MFSD8
5	Kufor-Rakeb syndrome	ATP13A2	23	GM2-gangliosidosis	GM2A	41	Schindler disease/Kanzaki disease	NAGA
6	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN3)	CLN3	24	I-Cell disease	GNPTAB	42	Sanfilippo B syndrome	NAGLU
7	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN5)	CLN5	25	Sanfilippo D syndrome	GNS	43	Sialidosis	NEU1
8	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN6)	CLN6	26	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN11)	GRN	44	Niemann-Pick disease type C1	NPC1
9	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN8)	CLN8	27	Sly disease	GUSB	45	Niemann-Pick disease type C2	NPC2
10	Cystinosis	CTNS	28	Tay-Sachs disease	HEXA	46	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1)	PPT1
11	Galactosialidosis	CTSA	29	Sandhoff disease	HEXB	47	Sphingolipid-activator deficiency	PSAP
12	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN10)	CTSD	30	Sanfilippo C syndrome	HGSNAT	48	Action myoclonus-renal failure syndrome	SCARB2
13	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN13)	CTSF	31	Mucopolysaccharidosis type IX	HYAL1	49	Sanfilippo A syndrome	SGSH
14	Pycnodysostosis	CTSK	32	Hunter syndrome	IDS	50	Salla disease	SLC17A5
15	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN4B)	DNAJC5	33	Hurler syndrome	IDUA	51	Niemann-Pick disease type A/B	SMPD1
16	Fucosidosis	FUCA1	34	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN14)	KCTD7	52	GM3-gangliosidosis	ST3GAL5
17	Pompe disease	GAA	35	Danon disease	LAMP2	53	Multiple sulfatase deficiency	SUMF1
18	Krabbe disease	GALC	36	Wolman disease	LIPA	54	Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2)	TPP1

2. 研究の目的

研究代表者は家族性 PD の大規模サンプルにて 54 の LSD 原因遺伝子を網羅的に解析し、更なる新規 PD 関連遺伝子を単離し、PD 病態解明を目指すことをゴールとする。

3. 研究の方法

(1) Discovery stage : 家族性 PD300 例、孤発性 PD100 例、健常コントロール 200 例を用いて 54 の LSD 遺伝子をターゲットシーケンスで網羅的に解析し、新規 PD 関連遺伝子候補を同定する。候補遺伝子の中から PD 発症に関わっている可能性のある遺伝子を絞り込む。

(2) Mutation Taster などの予測ツールを複数使い、より damaging な変異を抽出。

(3) 健常者データに加え、Public Database などとも利用し、候補遺伝子をピックアップ。

(4) 候補遺伝子の家系内解析を行い、変異と表現型の共分離を確認し PD 関連候補を更に絞り込む。

(5) Replication stage : 当科 DNA bank の PD 群 (500 例) と健常コントロール群 (200 例) を用い変異解析を行い、候補遺伝子の変異頻度を統計学的に比較。更に候補遺伝子を絞り込む。

4. 研究成果

現在、discovery stage の全ての遺伝子解析が終了している。54 のリソソーム病原因遺伝子の遺伝子解析から得られた遺伝子情報の中から、家族性 PD 患者群・孤発性 PD 患者群に共通する遺伝子変異を抽出し、健常コントロール群との統計解析を行っている。パブリックデータベースの遺伝子情報を用いた解析も追加し、新規原因遺伝子候補・感受性遺伝子候補の絞り込みを行っている。今後、Replication stage の遺伝子解析を追加し、論文発表へ進めていく。

新規原因遺伝子候補・感受性遺伝子単離後は、細胞実験・動物実験などの機能解析を進めリソソーム機能障害を治療ターゲットとした創薬を目指すのみならず、リソソーム病のような代謝性疾患では enzyme replacement therapy が可能でありプレシジョンメディスンの開発を目指すことが可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hatano T, Kano O, Sengoku R, Yoritaka A, Suzuki K, Nishikawa N, Mukai Y, Nomura K, Yoshida N, Seki M, Matsukawa M, Kawabe, Terashi Hiroo, Kimura Katsuo, Tashiro Jun, Hirano Shigeki, Murakami Hidetomo, Joki Hideto, Uchiyama, Shimura H, Ogaki, Fukae J, Tsuboi Y, Takahashi Kazushi, Yamamoto T, Yanagisawa N, Nagayama H	4. 巻 22
2. 論文標題 Evaluating the impact of adjunctive istradefylline on the cumulative dose of levodopa-containing medications in Parkinson's disease: study protocol for the ISTRA ADJUST PD randomized, controlled study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12883-022-02600-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hatano T, Oyama G, Shimo Y, Ogaki K, Nishikawa N, Fukae Ji, Nakamura R, Kurita N, Tsunemi T, Oji Y, Saiki S, Nishioka K, Takeshige-Amano H, Taniguchi D, Ogawa T, Kamo H, Eguchi H, Fuse A, Nakajima A, Kano M, Nakajima S, Yanagisawa N, Hattori N	4. 巻 12
2. 論文標題 Investigating the efficacy and safety of elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, in patients with Parkinson's disease with chronic constipation: a multicentre, placebo-controlled, randomised, double-blind, parallel-group study (CONST-PD)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e054129 ~ e054129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2021-054129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Mai, Ogaki Kotaro, Nakamura Ryota, Kado Eriko, Nakajima Sho, Kurita Naohide, Watanabe Masao, Yamashiro Kazuo, Hattori Nobutaka, Urabe Takao	4. 巻 25
2. 論文標題 An 88-year-old woman with acute disseminated encephalomyelitis following messenger ribonucleic acid-based COVID-19 vaccination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100381 ~ 100381
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ensci.2021.100381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 The East Asian Parkinson Disease Genomics Consortium	4. 巻 20
2. 論文標題 The East Asian Parkinson Disease Genomics Consortium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Lancet Neurology	6. 最初と最後の頁 982 ~ 982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1474-4422(21)00373-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Tomoyo, Nakajima Sho, Nakamura Ryota, Kurita Naohide, Ogaki Kotaro, Watanabe Masao, Yamashiro Kazuo, Urabe Takao	4. 巻 25
2. 論文標題 Hashimoto's encephalopathy with gait disturbance caused by sensory ganglionopathy: A case report and review of the literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100370 ~ 100370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2021.100370	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Balint Bettina, Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Daida Kensuke, Nishimaki Takayasu, Ando Maya, Kawajiri Sumihiro, Wada Ryo, Noda Kazuyuki, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki, Barsottini Orlando	4. 巻 8
2. 論文標題 Commentary: Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus and Myasthenia Gravis Comorbid Status with Thymoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.13303	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Daida Kensuke, Nishimaki Takayasu, Ando Maya, Kawajiri Sumihiro, Wada Ryo, Noda Kazuyuki, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus and Myasthenia Gravis Comorbid Status with Thymoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.13293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Mori Yuko, Kamo Hikaru, Uchiyama Akira, Kamagata Koji, Nagaoka Masanori, Hattori Nobutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Neuronuclear and Neuromelanin Sensitive Imaging for Acquired Hepatocerebral Degeneration with Parkinsonism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 464 ~ 468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.13166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大垣光太郎, 服部信孝	4. 巻 38
2. 論文標題 プレジジョンメディスンの現状と展望, シンポジウム5: Parkinson 病の新規薬物療法:最新の動向と展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 神経治療	6. 最初と最後の頁 330,335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Daida Kensuke, Ogaki Kotaro, Hayashida Arisa, Ando Maya, Yokoyama Kazumasa, Noda Kazuyuki, Kanbayashi Takashi, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	4. 巻 59
2. 論文標題 Somnolence Preceded the Development of a Subthalamic Lesion in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 577 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2947-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Andica Christina, Kamagata Koji, Hatano Taku, Saito Yuya, Ogaki Kotaro, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 52
2. 論文標題 MR Biomarkers of Degenerative Brain Disorders Derived From Diffusion Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1620 ~ 1636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yuri, Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Kamo Hikaru, Sukigara Tomomi, Kitahara Eriko, Izawa Nana, Iwamuro Hirokazu, Oyama Genko, Kamagata Koji, Hatano Taku, Umemura Atsushi, Kosaki Rika, Kubota Masaya, Shimo Yasushi, Hattori Nobutaka	4. 巻 411
2. 論文標題 Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116710 ~ 116710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamagata Koji, Andica Christina, Hatano Taku, Ogawa Takashi, Takeshige-Amano Haruka, Ogaki Kotaro, Akashi Toshiaki, Hagiwara Akifumi, Fujita Shohei, Aoki Shigeki	4. 巻 15
2. 論文標題 Advanced diffusion magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 1590 ~ 1590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.276326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li Y, Ikeda A, Yoshino H, Oyama G, Kitani M, Daida K, Hayashida A, Ogaki K, Yoshida K, Kimura T, Nakayama Y, Ito H, Sugeno N, Aoki M, Miyajima H, Kimura K, Ueda N, Watanabe M, Urabe T, Takanashi M, Funayama M, Nishioka K, Hattori N	4. 巻 65
2. 論文標題 Clinical characterization of patients with leucine-rich repeat kinase 2 genetic variants in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 771 ~ 781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0772-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noda Kazuyuki, Ando Maya, Jo Takayuki, Hattori Anri, Ogaki Kotaro, Sugiyama Mizuho, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	4. 巻 29
2. 論文標題 Mesial Frontal Lobe Infarction Presenting as Pisa Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 104882 ~ 104882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104882	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashida A, Li Y, Yoshino H, Daida K, Ikeda A, Ogaki K, Fuse A, Mori A, Takanashi M, Nakahara T, Yoritaka A, Tomizawa Y, Furukawa Y, Kanai K, Nakayama Y, Ito H, Ogino M, Hattori Y, Hattori T et al	4. 巻 97
2. 論文標題 The identified clinical features of Parkinson's disease in homo-, heterozygous and digenic variants of PINK1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 146.e1 ~ 146.e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Ishiguro Mayu, Ando Maya, Yoshida Tomokatsu, Noda Kazuyuki, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Novel GFAP p.Glu206Ala Mutation in Alexander Disease with Decreased Dopamine Transporter Uptake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 720 ~ 722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.12998	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Daida Kensuke, Funayama Manabu, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Hayashida Arisa, Ikeda Aya, Ogaki Kotaro, Nishioka Kenya, Hattori Nobutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Disease-Associated Variants by Targeted Gene Panel Resequencing in Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.576465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamiya Kouhei, Kamagata Koji, Ogaki Kotaro, Hatano Taku, Ogawa Takashi, Takeshige-Amano Haruka, Murata Syo, Andica Christina, Murata Katsutoshi, Feiweier Thorsten, Hori Masaaki, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 14
2. 論文標題 Brain White-Matter Degeneration Due to Aging and Parkinson Disease as Revealed by Double Diffusion Encoding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.584510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasaka Koichiro, Kamagata Koji, Ogawa Takashi, Hatano Taku, Takeshige-Amano Haruka, Ogaki Kotaro, Andica Christina, Akai Hiroyuki, Kunimatsu Akira, Uchida Wataru, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki, Abe Osamu	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Parkinson's disease: deep learning with a parameter-weighted structural connectome matrix for diagnosis and neural circuit disorder investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 ahead of print.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-021-02648-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Mori Yuko, Kamo Hikaru, Uchiyama Akira, Kamagata Koji, Nagaoka Masanori, Hattori Nobutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Neuronuclear and Neuromelanin Sensitive Imaging for Acquired Hepatocerebral Degeneration with Parkinsonism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 464 ~ 468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.13166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Tomoyo, Tsunemi Taiji, Hattori Anri, Nakazato-Taniguchi Tomoko, Yasuhara Hideaki, Ogaki Kotaro, Hattori Nobutaka	4. 巻 64
2. 論文標題 Bilateral thigh compartment syndromes from extended sitting with forward bending	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 35 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.03.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Daida Kensuke, Ogaki Kotaro, Hayashida Arisa, Ando Maya, Yokoyama Kazumasa, Noda Kazuyuki, Kanbayashi Takashi, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	4. 巻 59
2. 論文標題 Somnolence Preceded the Development of a Subthalamic Lesion in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 577 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2947-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Andica Christina, Kamagata Koji, Hatano Taku, Saito Yuya, Ogaki Kotaro, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 -
2. 論文標題 MR biomarkers of degenerative brain disorders derived from diffusion imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yuri, Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Kamo Hikaru, Sukigara Tomomi, Kitahara Eriko, Izawa Nana, Iwamuro Hirokazu, Oyama Genko, Kamagata Koji, Hatano Taku, Uemura Atsushi, Kosaki Rika, Kubota Masaya, Shimo Yasushi, Hattori Nobutaka	4. 巻 411
2. 論文標題 Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116710 ~ 116710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamagata Koji, Andica Christina, Hatano Taku, Ogawa Takashi, Takeshige-Amano Haruka, Ogaki Kotaro, Akashi Toshiaki, Hagiwara Akifumi, Fujita Shohei, Aoki Shigeki	4. 巻 15
2. 論文標題 Advanced diffusion magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 1590 ~ 1590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.276326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Li Y, Ikeda A, Yoshino H, Oyama G, Kitani M, Daida K, Hayashida A, Ogaki K, Yoshida K, Kimura T, Nakayama Y, Ito H, Sugeno N, Aoki M, Miyajima H, Kimura K, Ueda N, Watanabe M, Urabe T, Takanashi M, Funayama M, Nishioka K, Hattori N	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical characterization of patients with leucine-rich repeat kinase 2 genetic variants in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0772-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Ogawa, Kotaro Ogaki, Mayu Ishiguro, Maya And, Tomokatsu Yoshida, Kazuyuki Noda, Nobutaka Hattori, Yasuyuki Okuma. Novel GFAP p. Glu206Ala mutation in Alexander disease with decreased dopamine transporter uptake.	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel GFAP p. Glu206Ala mutation in Alexander disease with decreased dopamine transporter uptake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kotaro Ogaki, Hirofumi Nakaoka, Kensuke Daida, Arisa Hayashid, a, Aya Ikeda, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Kenya Nishioka, Ituro Inoue, Nobutaka Hattori.
2. 発表標題 Detection of genetic modifiers in PRKN,
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 福岡
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kotaro Ogaki, Hirofumi Nakaoka, Kensuke Daida, Arisa Hayashid, a, Aya Ikeda, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Kenya Nishioka, Ituro Inoue, Nobutaka Hattori.
2. 発表標題 Searching for genetic modifiers of PRKN
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大垣光太郎 服部信孝
2. 発表標題 プレジジョンメディスンに遺伝子診断は必要か
3. 学会等名 高松国際パーキンソン病シンポジウム 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kotaro Ogaki, Hirofumi Nakaoka, Kensuke Daida, Arisa Hayashida, Aya Ikeda, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Kenya Nishioka, Ituro Inoue, Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Searching for genetic modifiers in PRKN
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大垣光太郎 服部信孝
2. 発表標題 プレジジョンメティスの現状と展望
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大垣光太郎、中岡博史、代田健祐、林田有紗、池田彩、李元哲、吉野浩代、舩山学、西岡健弥、井ノ上 逸朗、服部信孝
2. 発表標題 Detection of genetic modifiers in PRKN
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kotaro Ogaki, Hirofumi Nakaoka, Kensuke Daida, Arisa Hayashida, Aya Ikeda, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Kenya Nishioka, Ituro Inoue, Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Detection of genetic modifiers in parkin
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikaru Kamo, Silvio A. Conedera, Kotaro Ogaki, Kensuke Daida, Yuanzhe Li, Masuo Funabashi, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Kenya Nishioka, Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Genetic analyses of HTRA1 and CTSA in Japanese patients with cerebral small vessel disease
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Daida, Yuanzhe Li, Manabu Funayama, Kotaro Ogaki, Hiroyo Yoshino, Akio Kikuchi, Fumitaka Hasegawa, Kenya Nishioka, Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Genotype-phenotype correlation of LRP10 mutations among familial Parkinson's disease
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大垣光太郎、中岡博史、代田健祐、林田有紗、池田彩、李元哲、吉野浩代、船山学、西岡健弥、井ノ上 逸朗、服部信孝
2. 発表標題 analysis of intronic region of PRKN in PD with heterozygous PRKN mutation.
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大垣光太郎 服部信孝
2. 発表標題 プレジジョンメディスンに遺伝子診断は必要か
3. 学会等名 高松国際パーキンソン病シンポジウム 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 大垣光太郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 224
3. 書名 遺伝性パーキンソン病の研究から目指す治療法開発, 順天堂大脳神経内科ではこうしている 最新 パーキンソン病診療【電子版付】	

1. 著者名 大垣光太郎 服部信孝	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本医事新報	5. 総ページ数 1
3. 書名 遅発性ジスキネジア [私の治療] 週刊日本医事新報 5010号	

1. 著者名 大垣光太郎, 服部信孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本神経治療学会	5. 総ページ数 4
3. 書名 Parkinson病及び関連疾患の治療の進歩 2018. 神経治療36: 1-4, 2019	

1. 著者名 大垣光太郎, 服部信孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社ケアネット	5. 総ページ数 10
3. 書名 パーキンソン病. 希少疾病ライブラリ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------