

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011 年度

課題番号：21591098

研究課題名(和文) 常染色体優性遺伝性パーキンソン病における新規原因遺伝子単離に向けた遺伝子解析

研究課題名(英文) Genetic analysis to identify new causative genes in autosomal dominant Parkinson's disease

研究代表者

富山 弘幸 (TOMIYAMA HIROYUKI)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20515069

研究成果の概要(和文)：

パーキンソン病 (PD) の原因、病態解明には遺伝性 PD の研究が大変重要であるが、未だ常染色体優性遺伝性 PD (ADPD) の殆どの家系で変異が同定されていない。本研究では、PD の発症機序を解明することを目的として、新規原因遺伝子の同定を目指し、ADPD の遺伝子解析を行った。結果として、*SNCA*, *LRRK2*, *SCA2*, *VPS35*, *GBA* などの遺伝子において多数の変異を同定し、ADPD の一部の発症要因を同定することができた。また、3 年間で遺伝子バンクの ADPD の家系収集は 300 家系を超え、研究基盤を強固にしつつ新規候補遺伝子を複数絞り込むことができた。

研究成果の概要(英文)：

To clarify the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease (PD), studies for hereditary PD are very important. However, disease-related mutations have not been detected in many patients with familial PD, especially in autosomal dominant PD (ADPD). In this study, we aimed to identify novel causative genes and elucidate the pathogenic mechanisms of PD by conducting mutation analysis for ADPD. From our results, we could identify many disease-related mutations such as *SNCA*, *LRRK2*, *SCA2*, *VPS35*, and *GBA*. In other words, we could identify a portion of the many genetic factors which are strongly related to the pathological mechanisms of ADPD. Furthermore, over 300 families with ADPD were registered in our genetic bank in the past three years. This implies that our study has been making meaningful progress by establishing a firm foundation for future research, which will help to identify novel causative genes and to clarify the etiology and pathogenesis in ADPD. In fact, some new candidate genes have been detected.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：神経内科学、臨床遺伝学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：パーキンソン病 (PD), 常染色体優性遺伝性パーキンソン病 (ADPD), 遺伝, 遺伝子,

## 遺伝子変異, 多型

### 1. 研究開始当初の背景

常染色体優性遺伝性パーキンソン病 (ADPD) の原因遺伝子として *SNCA* と *LRRK2* などが同定されている。しかしながら既知変異頻度は 5-10% くらいで、殆どの家系で変異が同定されていず、いまだ ADPD の全体像は不明である。

一方、ADPD において常染色体劣性遺伝性 PD (ARPD) の原因遺伝子のヘテロ接合体変異が見つかっており、ADPD においても ARPD の原因遺伝子の解析を進め、発症への関与を検討する必要がある。

### 2. 研究の目的

このような背景の中、本研究課題では、既知遺伝子の網羅的変異解析を行い ADPD180 家系をより均一な家系群に分類し、既知遺伝子変異のない家系から新規原因遺伝子を単離することを目的として研究を開始した。

### 3. 研究の方法

新規家系の収集を並行しつつ ADPD180 家系より、既知原因遺伝子および疾患関連遺伝子の解析を進めた。具体的には、*SNCA*, *LRRK2*, *GIGYF2*, *SCA2*, *VPS35*, *parkin*, *PINK1*, *DJ-1*, *ATP13A2*, *PLA2G6*, *GBA* 遺伝子などについて直接塩基配列決定法、MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) 法による遺伝子量の決定により解析を行った。連鎖解析はマイクロアレイを用いた SNP データの解析により行った。同定された変異につき病的意義を検討し、臨床像を評価した。

### 4. 研究成果

新規家系の集積を行うとともに遺伝子バンクの構築を進め、3年間で新規 ADPD の家系収集は 300 家系を超えることができた。総じて約 500 家系を DNA バンクに登録できてきた。並行して、解析結果を多型情報も含めデータバンク化するとともに、家系の純化を行った。

その過程において、*SNCA* の解析を進める中、*SNCA* 3 重複変異家系をアジアで初めて見出し、報告をした。また *LRRK2* の解析を進め、北アフリカやヨーロッパで頻度の高い G2019S 変異をトルコ人と日本人でも認め、それらの祖先が共通であることを報告した。さらに世界中のこの変異患者のハプロタイプを比較解析し、*LRRK2* 変異の起源、PD の歴史、民族移動の歴史をさらに人類遺伝学的観点から探索し、報告した。また *LRRK2* 変異の世界最大規模の解析により人種差を明らかにすると

ともに新規感受性遺伝子変異を報告した。

*SCA2* の解析も進め ADPD の約 2% に変異を認めることを明らかにし、今後の screening の継続の必要性を示すことができた。新規 *VPS35* 遺伝子についても日本人初の変異陽性例を同定した。さらには、世界で 9 家系のみ報告と極めて稀な Perry 症候群の家系を ADPD 症例の解析から複数同定することができた。またそれら原因遺伝子の機能解析を並行して進めた。

一方、ADPD において常染色体劣性遺伝性 PD (ARPD) の原因遺伝子のヘテロ接合体変異が見つかっており、*parkin*, *PINK1*, *DJ-1*, *ATP13A2*, *PLA2G6* などの ARPD の原因遺伝子の解析も継続し、複数の variant を同定した。また、ゴーシェ病の原因遺伝子である *GBA* 変異陽性のパーキンソニズムの日本人家系を多数見出し、ADPD における意義を明らかにするとともに臨床像の評価も行い論文を作成した。

3年間で 20 本の論文発表の仕事だけでなく、基盤となる対象と解析結果を蓄積してきていることで、さらに新規原因遺伝子の同定に向けた解析が継続してきている。新規家系の連鎖解析など、新規原因遺伝子の単離に向けた研究を推進できた結果、新規候補遺伝子を複数絞り込むことができ、単離は現実的な段階に入ってきた。

また、当初の想定以上に遺伝子バンクの構築が進み、更なる解析の基盤を強固にし、国民や人類共有の財産へと生かせるようになってきた。事実このリソースの構築により、本邦はもちろん世界的にも最大規模の大規模解析研究が進み、当初予想していなかった成果が達成された。ADPD の遺伝学的解析が進み、いろいろな具体的知見が明らかにできたが、何より、急速なテクノロジーの進歩の中で、次世代シーケンサーを利用した大規模かつ網羅的な今後の解析に繋げることができたことから、本研究は当初の計画以上に進展し、その目的が達成されてきたといえる。

### 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 20 件)

【全て査読あり】

1) Pirkevi C, Lesage S, Condroyer C, Tomiyama H, Hattori N, Ertan S, Brice A, Başak AN. A *LRRK2* G2019S mutation carrier from Turkey shares the Japanese haplotype. *Neurogenetics* 2009;10:271-3.

2) Kanai K, Asahina M, Arai K, Tomiyama H,

Kuwabara Y, Uchiyama T, Sekiguchi Y, Funayama M, Kuwabara S, Hattori N, Hattori T. Preserved cardiac 123I-MIBG uptake and lack of severe autonomic dysfunction in a PARK9 patient. *Mov Disord* 2009;24:1403-4.

3) Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, Mizuno Y, Kubo S, Toda T, Hattori N. Mutation analysis for *DJ-1* in sporadic and familial parkinsonism: Screening strategy in parkinsonism. *Neurosci Lett* 2009;455:159-61.

4) Evangelou E, Maraganore DM, Annesi G, Brighina L, Brice A, Elbaz A, Ferrarese C, Hadjigeorgiou GM, Krueger R, Lambert JC, Lesage S, Markopoulou K, Mellick GD, Meeus B, Pedersen NL, Quattrone A, Van Broeckhoven C, Sharma M, Silburn PA, Tan EK, Wirdefeldt K, Ioannidis JP; for the Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEOPD) Consortium: Sutherland GT, Siebert GA, Theuns J, Crosiers D, Pickut B, Pals P, Engelborghs S, Nuytemans K, De Deyn PP, Cras P, Agid Y, Bonnet AM, Borg M, Brice A, Broussolle E, Damier P, Destée A, Dürr A, Durif F, Lesage S, Lohmann E, Pollak P, Rascol O, Tison F, Tranchant C, Viallet F, Vidailhet M, Tzourio C, Amouyel P, Lorient MA, Gasser T, Riess O, Berg D, Schulte C, Klein C, Djarmati A, Lohmann K, Xiromerisiou G, Dardiotis E, Koutra P, Hattori N, Tomiyama H, Funayama M, Yoshino H, Li Y, Valente EM, Ferraris A, Bentivoglio AR, Ialongo T, Riva C, Corradi B, Opala G, Myga BJ, Duda GK, Jedynak MB, Belin AC, Galter LD, Westerlund M, Sydow O, Nilsson C, Puschmann A, Maraganore DM, Ahlskog Mariza de Andrade JE, Lesnick TG, Rocca WA, Checkoway H. Non-replication of association for six polymorphisms from meta-analysis of genome-wide association studies of Parkinson's disease: Large-scale collaborative study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;153B(1):220-8.

5) 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* 2009;41:1303-7.

6) Krüger R, Sharma M, Riess O, Gasser T, Van Broeckhoven C, Theuns J, Aasly J, Annesi G, Bentivoglio AR, Brice A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Klein C, Lambert JC, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Mellick GD, de Nigris F, Opala G, Prigione A, Quattrone A, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM; for the 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* 2011;32:548.e9-18.

7) Lesage S, Patin E, Condroyer C, Leutenegger AL, Lohmann E, Giladi N, Bar-Shira A, Belarbi S, Hecham N, Pollak P, Ouvrard-Hernandez AM, Bardien S, Carr J, Benhassine T, Tomiyama H, Pirkevi C, Hamadouche T, Cazeneuve C, Basak AN, Hattori N, Dürr A, Tazir M, Orr-Urtreger A, Quintana-Murci L, Brice A. Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans. *Hum Mol Genet* 2010;19:1998-2004.

8) Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Tomiyama H, Ishikawa S, Yoshino H, Minami N, Smith DI, Lesage S, Aburatani H, Nishino I, Brice A, Hattori N, Tsuji S. Mechanisms of genomic instabilities underlying two common fragile-site-associated loci, PARK2 and DMD, in germ cell and cancer cell lines. *Am J Hum Genet* 2010;87:75-89.

9) Li L, Funayama M, Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Mizuno Y, Hattori N. No evidence for pathogenic role of GIGYF2 mutation in Parkinson disease in Japanese patients. *Neurosci Lett* 2010;479:245-8.

10) Sekine T, Kagaya H, Funayama M, Li Y, Yoshino H, Tomiyama H, Hattori N. Clinical course of the first Asian family with Parkinsonism related to SNCA triplication. *Mov Disord* 2010;25:2871-75.

11) Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M, Hashimoto T, Takashima S, Hattori N. Phenotypic

spectrum of patients with *PLA2G6* mutation and *PARK14*-linked parkinsonism. *Neurology* 2010;75:1356-61.

12) Funayama M, Tomiyama H, Wu RM, Ogaki K, Yoshino H, Mizuno Y, Hattori N. Rapid screening of ATP13A2 variant with high-resolution melting analysis. *Mov Disord* 2010;25:2434-7.

13) Ogaki K, Motoi Y, Li Y, Tomiyama H, Shimizu N, Takanashi M, Nakanishi A, Yokoyama K, Hattori N. Visual Grasping in Frontotemporal Dementia and Parkinsonism Linked to Chromosome 17 (Microtubule-Associated with Protein Tau): A Comparison of 123 I-IMP Brain Perfusion SPECT Analysis with Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord* 2011;26:561-3.

14) Tomiyama H. Axon guidance pathway genes and Parkinson's disease (Commentary). *J Hum Genet* 2011;56:102-3.

15) Tomiyama H, Yoshino H, Ogaki K, Li L, Yamashita C, Li Y, Funayama M, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Hattori N. *PLA2G6* variant in Parkinson's disease. *J Hum Genet* 2011;56:401-3.

16) Tomiyama H, Yoshino H, Hattori N. Analysis of *PLA2G6* in patients with frontotemporal type of dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:493-4.

17) Sharma M, Maraganore DM, Ioannidis JP, Riess O, Aasly JO, Annesi G, Abahuni N, Bentivoglio AR, Brice A, Van Broeckhoven C, Chartier-Harlin MC, Destée A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Gispert S, Hattori N, Jasinska-Myga B, Klein C, Lesage S, Lynch T, Lichtner P, Lambert JC, Lang AE, Mellick GD, Nigris FD, Opala G, Quattrone A, Riva C, Rogaeva E, Ross OA, 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* 2011;32:2108.e1-5.

18) Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, George-Hyslop PS,

Goto J, Tsuji S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J Hum Genet* 2011;56:671-5.

19) Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Aasly JO, Abahuni N, Annesi G, Bacon JA, Bardien S, Bozi M, Brice A, Brighina L, Van Broeckhoven C, Carr J, Chartier-Harlin MC, Dardiotis E, Dickson DW, Diehl NN, Elbaz A, Ferrarese C, Ferraris A, Fiske B, Gibson JM, Gibson R, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Jeon BS, Kim YJ, Klein C, Kruger R, Kyrtzi E, Lesage S, Lin CH, Lynch T, Maraganore DM, Mellick GD, Mutez E, Nilsson C, Opala G, Park SS, Puschmann A, Quattrone A, Sharma M, Silburn PA, Sohn YH, Stefanis L, Tadic V, Theuns J, Tomiyama H, Uitti RJ, Valente EM, van de Loo S, Vassilatis DK, Vilariño-Güell C, White LR, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Wu RM, Farrer MJ; on behalf of the Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2011;10:898-908.

20) Funayama M, Yoshino H, Li Y, Kusaka H, Tomiyama H, Hattori N. Pseudo-heterozygous rearrangement mutation of *parkin*. *Mov Disord* (in press)

[学会発表] (計 24 件)

1) 塩屋敬一, 齊田和子, 杉本精一郎, 比嘉利信, 富山弘幸, 服部信孝. FTDP-17 の一症例 (2009. 3. 29. 日本神経学会九州地方会, 九州)

2) 野倉一也, 清水穂高, 山本綾子, 富山弘幸, 船山学, 服部信孝. *Parkin* 遺伝子と *PINK1* 遺伝子の変異を持ちMIBG心筋シンチが正常の家族性パーキンソン病 (2009. 4. 22. 日本神経学会東海北陸地方会)

3) 三井純, 高橋祐二, 富山弘幸, 石川俊平, 後藤順, 油谷浩幸, Brice Alexis, Smith David, 西野一三, 服部信孝, 辻省次. Park2, DMDの欠失・重複は特定の領域に独立してランダムに集中する. (2009. 5. 20. 日本神経学会総会, 仙台)

4) 富山弘幸, 水田依久子, 李元哲, 船山学, 吉野浩代, 李林, 村田美穂, 山本光利, 久保

紳一郎, 水野美邦, 戸田達史, 服部信孝. 孤発性パーキンソン病における *LRRK2* P755L (2009. 5. 20. 日本神経学会総会, 仙台)

5) Sekine T, Li L., Li Y, Imamichi Y, Yoshino H, Funayama M, Tomiyama H, Kubo S, Hattori N. Glucocerebrosidase (GBA) mutations and familial Parkinson's disease in Japan. (2009.6.11. Movement Disorders, Paris)

6) Tomiyama H, Mizuta I, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Li L, Murata M, Yamamoto M, Kubo S.-I., Mizuno Y, Toda T, Hattori N. LRRK2 P755L variant in Parkinson's disease. (2009.6.11. Movement Disorders, Paris)

7) Kanai K, Arai K, Asahina M, Tomiyama H, Kuwabara Y, Uchiyama T, Sekiguchi Y, Funayama M, Hattori N, Kuwabara S. Preserved cardiac 123I-MIBG uptake and lack of severe autonomic dysfunction in a PARK9 patient. (2009.6.11. Movement Disorders, Paris)

8) Lesage S, Patin E, Condroyer C, Leutenegger A.-L, Lohmann E, Pollak P, Ouvrard-Hernandez A.-M., Bardien-Kruger S, Tomiyama H, Basak N, Durr A, Hattori N, Orr-Urtreger A, Tazir M, Quintana-Murci L, Brice A. Different origins and demographic histories of the LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease. (2009.6.11. Movement Disorders, Paris)

9) Tomiyama H, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Kubo S, Mizuno Y, Toda T, Hattori N. Mutation analysis for DJ-1 in parkinsonism: Screening strategy in autosomal recessive parkinsonism. (2009.7.6. 4<sup>th</sup> GEO-PD meeting. Germany, Tubingen)

10) 富山弘幸, 李元哲, 吉野浩代, 舩山学, 久保紳一郎, 水野美邦, 戸田達史, 服部信孝. パーキンソン病における *DJ-1* 変異解析: 常染色体劣性遺伝性パーキンソニズムにおけるスクリーニング法について (2009. 10. 10. MDSJ, 東京)

11) 富山弘幸, 水田依久子, 李元哲, 舩山学, 吉野浩代, 李林, 村田美穂, 山本光利, 久保紳一郎, 水野美邦, 戸田達史, 服部信孝. パーキンソン病における *LRRK2* P755L 変異. (2009. 9. 24. 日本人類遺伝学会, 東京)

12) 富山弘幸, 吉野浩代, 大垣光太郎, 李林,

李元哲, 舩山学, 佐々木良元, 小久保康昌, 葛原茂樹, 服部信孝. 孤発性パーキンソン病における *PLA2G6* p.P806R. (2010. 10. 8. 第4回MDSJパーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都)

13) 富山弘幸, 吉野浩代, 大垣光太郎, 李林, 李元哲, 舩山学, 佐々木良元, 小久保康昌, 葛原茂樹, 服部信孝. パーキンソン病における *PLA2G6* p.P806R. (2010. 10. 29. 日本人類遺伝学会総会. 大宮)

14) 吉野浩代, 富山弘幸, 立花直子, 大垣光太郎, 李元哲, 舩山学, 橋本隆男, 高嶋修太郎, 服部信孝. 若年性パーキンソニズム症例における *PLA2G6* (*PARK14*) 変異解析. (2010.12.18. 平成22年度神経変性疾患に関する調査研究班. 東京)

15) 李林, 舩山学, 李元哲, 今道洋子, 吉野浩代, 富山弘幸, 水野美邦, 服部信孝. 日本人における *GIGYF2* の変異解析. (2010.5.20. 第51回日本神経学会総会. 東京)

16) 富山弘幸, 李林, 中尾紘一, 京楽格, 栗崎玲一, 李元哲, 舩山学, 吉野浩代, 音成龍司, 坪井義夫, 服部信孝. 日本人パーキンソニズムにおける *DCTN1* 変異解析—Perry症候群について. (2011.5.18. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋)

17) 富山弘幸, 李林, 中尾紘一, 京楽格, 栗崎玲一, 李元哲, 舩山学, 吉野浩代, 音成龍司, 坪井義夫, 服部信孝. パーキンソニズムにおける *DCTN1* 解析—Perry症候群とパーキンソン病の異同について. (2011.10.8. 第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 東京)

18) H. Tomiyama, H. Yoshino, K. Ogaki, L. Li, C. Yamashita, Y. Li, M. Funayama, R. Sasaki, Y. Kokubo, S. Kuzuhara, and N. Hattori. *PLA2G6* in patients with Parkinson's disease / frontotemporal type of dementia. (2011.10.14. The 12th International Congress of Human Genetics, ICHG and the American Society of Human Genetics, ASHG 61st Annual Meeting. Montreal, Canada)

19) Y. Li, M. Funayama, H. Yoshino, H. Tomiyama, N. Hattori. Analysis of the *FBX07* gene in early-onset parkinsonism. (2011.10.14. The 12th International Congress of Human Genetics, ICHG and the American Society of Human Genetics, ASHG 61st Annual Meeting. Montreal, Canada)

20) W. Satake, K. Yamamoto, Y. Nakabayashi, M. Kubo, T. Morizono, T. Kawaguchi, T. Tsunoda, H. Tomiyama, M. Yamamoto, N. Hattori, M. Murata, Y. Nakamura, T. Toda. Japanese subsequent GWAS identifies strong association at a novel risk locus and MCCC1 for Parkinson's disease. (2011.10.14. The 12th International Congress of Human Genetics, ICHG and the American Society of Human Genetics, ASHG 61st Annual Meeting. Montreal, Canada)

21) M. Funayama, H. Kusaka, H. Yoshino, Y. Li, K. Ogaki, H. Tomiyama, N. Hattori. Analyses of compound heterozygous rearrangements of parkin. (2011.10.14. The 12th International Congress of Human Genetics, ICHG and the American Society of Human Genetics, ASHG 61st Annual Meeting. Montreal, Canada)

22) K. Ogaki, Y. Li, M. Takanashi, K. Ishikawa, T. Kobayashi, A. Nakanishi, T. Nonaka, M. Hasegawa, M. Kishi, H. Yoshino, M. Funayama, K. Shioya, M. Yokochi, R. Sasaki, Y. Kokubo, S. Kuzuhara, Y. Motoi, H. Tomiyama, N. Hattori. Clinicogenetic study of patients with FTDP-17 (MAPT) in Japan. (2011.10.14. The 12th International Congress of Human Genetics, ICHG and the American Society of Human Genetics, ASHG 61st Annual Meeting. Montreal, Canada)

23) 富山弘幸, 李林, 中尾絃一, 京楽格, 栗崎玲一, 李元哲, 船山学, 吉野浩代, 音成龍司, 坪井義夫, 服部信孝. 日本人パーキンソンニズム症例における*DCTN1*解析. (2011.11.12. 日本人類遺伝学会総会. 東京)

24) 富山弘幸, 李林, 中尾絃一, 京楽格, 栗崎玲一, 李元哲, 船山学, 吉野浩代, 音成龍司, 坪井義夫, 服部信孝. Perry症候群の診断基準案作成と疫学調査について. (2011.12.16. 平成23年度神経変性疾患に関する調査研究班. 東京)

[図書] (計3件)

1) 富山弘幸. パーキンソン病の発症に遺伝子の関与はあるのか? : いきなり名医! パーキンソン病Q&A—押さえておくべきポイント33 日本医事新報 jmed 2009; 04:15-20.

2) 富山弘幸. 遺伝的因子, 遺伝学的見地からのパーキンソン病update —パーキンソン

病にどこまで遺伝的要因が関与しているか?—. パーキンソン病 (臨床の諸問題 2). 中外医学社 2010; P37-65.

3) 船山学, 富山弘幸. パーキンソン病の基礎研究最前線: 実地医家のためのminimum requirement. Modern Physician 新興医学出版社. 2012;32(2):201-5.

[その他]

順天堂大学医学部脳神経内科ホームページに一部研究業績掲載 (<http://www.juntendo-neurology.com/>)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

富山弘幸 (TOMIYAMA HIROYUKI)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号: 20515069

### (2) 研究分担者

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