

令和 6 年 4 月 24 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07456

研究課題名（和文）遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子同定

研究課題名（英文）Identification of the causative gene of hereditary spastic paraplegia

研究代表者

瀧山 嘉久（Takiyama, Yoshihisa）

山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員

研究者番号：00245052

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： 国際共同研究としてHPDL変異が遺伝性痙性対麻痺（HSP）を起こすことを見出し（SPG83）、SPG15（36家系、44名）の臨床像、神経画像、分子遺伝学的特徴を明らかにした。国内では、REEP2変異、Chediak-Higashi症候群、乳児期発症SPG4、一卵性双生児SPG4、SPG31の臨床像と分子遺伝学的特徴を明らかにした。

SPG80の表現型を再現したはじめてのモデル動物（UBAP1 knock-in mouse）を作成してHSPの治療法開発研究を行った。その結果、薬剤XがUBAP1 knock-in mouseの歩行障害を用量依存性に改善させることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、遺伝性痙性対麻痺（HSP）の新規原因遺伝子HPDLを国際共同研究としてはじめて同定することができた。HPDLはミトコンドリアに局在して神経細胞分化に関係しているが、HPDL変異により若年発症の純粋型HSPから全般性発達遅延を伴う乳児期発症HSPを引き起こすことが判明した。SPG15、SPG30については、海外あるいは国内のコホート研究を行い、臨床像、神経画像、分子遺伝学的特徴を明らかにした。

HSPの治療法開発研究では、薬剤XがSPG80のモデルマウスの歩行障害を用量依存性に改善させることを見出した。薬剤Xは、HSPの疾患修飾薬として使用できる可能性があると思われる。

研究成果の概要（英文）： We showed that biallelic variants in the HPDL gene cause pure and complicated hereditary spastic paraplegia (HSP) in an international collaborative study. In addition, we investigated the clinical, neuroimaging and molecular features of 44 individuals from 36 families, the largest cohort assembled to date. Furthermore, clinical and genetic studies in the REEP2 associated disorder, Chediack-Higashi syndrome, infantile-onset SPG4, monozygotic twins with SPG4, and SPG31 were reported.

We generated novel Ubp1 knock-in mouse as an animal model of SPG80, which is the first mouse model that reproduces the phenotype of SPG80. Using this animal model, we investigated to develop a treatment for HSP. The results revealed that the drug X improved gait impairment in the Ubp1 knock-in mouse in a dose-dependent manner. In the future, we would like to apply human clinical trials using the drug X as drug repositioning.

研究分野：神経内科学

キーワード：遺伝性痙性対麻痺 新規原因遺伝子 分子病態 UBAP1 SPG80 SPG83 SPG15

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝性痙性対麻痺 (HSP) は、本研究開始当初、70 を越える原因遺伝子が同定されていた。それまでに我々が行った Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) による本邦 HSP の分子疫学的検討では、常染色体顕性遺伝性 (ADHSP) の 35%と常染色体潜性遺伝性 (ARHSP) の 59%が原因遺伝子未同定のままであった。そこで、原因遺伝子未同定の ADHSP、ARHSP および孤発例の新規原因遺伝子にはどのようなものがあるかという学術的「問い」が生じており、HSP の新たな原因遺伝子の同定が必要であった。加えて、HSP は根治療法のない神経難病であるので、さらなる病態機序の解明と疾患修飾療法の開発が望まれていた。

2. 研究の目的

JASPAC でこれまでに DNA 検体を集積しており、既知の HSP 原因遺伝子が不明である、原因遺伝子未同定の ADHSP 家系、ARHSP 家系、孤発例について新規 HSP 原因遺伝子の同定を行う。それにより、これまで知られている HSP の発症機序 (ミトコンドリア機能、軸索輸送、脂質代謝、DNA 修復と核酸代謝、オートファジー、小胞体ストレスなど) の詳細な解明、新しい病態機序の解明を目的とした。

次に、我々は 2019 年、*Ubp1* (*Ubiquitin associated protein 1*) 遺伝子変異により若年発症純粋型の ADHSP が生じることを、欧米とは独立してはじめて見出した (Nan H, et al. J Hum Genet 2019)。そこで、*Ubp1* knock-in mouse の作成を行い、HSP モデル動物として確立することを目的とした。さらにはこのモデル動物を使って HSP の疾患修飾療法の開発へと繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

我々は、研究開始時に JASPAC での網羅的 HSP 原因遺伝子解析により小児期発症孤発 (*de novo* 変異モデル) の HSP 新規候補遺伝子を有していたが、まず、これらの臨床像、画像所見、候補遺伝子の発現実験、タンパク機能解析について国際共同研究を行った。次に、JASPAC により判明していた本邦 5 家系 5 名の SPG15 について、国際共同研究として臨床像、画像所見、遺伝子変異を詳細に解析した。さらに、JASPAC により判明していた SPG31、Chediak-Higashi 症候群について詳細な家系調査、臨床像、遺伝子解析を行った。その他、研究期間中に HSP が疑われる家系についての HSP 原因遺伝子解析を行った。

我々は、別に、CRISPR/Cas9 system を用いて *Ubp1*^{+/*E176Efx23*} (*Ubp1* knock-in mouse) を作成した。この knock-in mouse の歩行解析、病理学的所見の検討を行い、はじめての SPG80 モデル動物として有用であるかどうかを検討した。次に、薬剤 X の臨床効果を検証すべく、経口投与量を 500mg/kg/day (低用量群) と 1,000mg/kg/day (高用量群) に分けた際の投与開始時期 (生後 2.5 ヶ月または 4.5 ヶ月)、投与期間 (1 ヶ月間または 2 ヶ月間) の違いによる歩行障害の程度をロータロッドテストにて比較して、最適な効果が得られる投与方法を検討した。

4. 研究成果

(1) HSP 新規原因遺伝子の同定と HSP 病型の臨床・分子遺伝学的研究

a. HSP 新規原因遺伝子の同定 : *human 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase-like (HPDL)* (Wiessner M, et al. Brain 2021)

ミュンヘン大学 Prof. Senderek との国際共同研究を行い、*human 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase-like (HPDL)* 遺伝子の両アレル性変異をドイツ、日本、米国、英国、スウェーデン、オランダなど世界中の 25 家系 34 名の ARHSP 家系においてはじめて見出した (SPG83)。大部

分は *HPDL* 遺伝子のミスセンス変異であったが、機能喪失型変異（切断型タンパク質を生成する変異）も含まれていた。p.Gly50Asp, p.Ala86fs, p.Thr263Ile, p.Ile266Thr 変異は 2 家系以上に見られたが、それら以外の変異は 1 家系のみ認められた。我々は、JASPAC に登録された日本人 413 名の原因遺伝子未同定 HSP 患者にエクソーム解析を行い、直接塩基配列決定法により孤発性 HSP 1 家系 1 名に *HPDL* 遺伝子の c.493A>C (p.Thr165Pro) ホモ接合性変異を見出した。

SPG83 の臨床像は、若年発症の純粋型 HSP から全般性発達遅延を伴う乳児期発症の HSP まで認められた。軽度の患者群 (8-17 歳発症、n=10) は、正常な運動発達を示したが、小児期後期あるいは成人期には痙縮を呈していた。10 名中 3 名は上肢の錐体路徴候を伴っていた。中等度群 (3-7 歳発症、n=9) は、小児期早期あるいは中期に発症したが、10 名中 8 名では運動発達遅延はなく、自立歩行ができていた。重度群 (0-12 ヶ月、n=15) は、全般性発達遅延、乳児期発症の痙縮を認め、てんかん (11/15)、脳症 (6/15) も合併していた。1 名は ADEM と診断されてステロイド治療を受けた既往歴があった。

SPG83 の頭部 MRI 画像 (n=29) では、軽度群 (n=7) では全例、異常を認めなかった。中等度群 (n=8) では、小脳失調 (5/8)、脳梁病変 (4/8)、オリブ核 T2 高信号異常 (5/8) であった。重度群 (n=14) では、脳梁病変 (11/14)、大脳萎縮 (7/14)、白質病変 (11/14) であった。脊髄 MRI が施行された全ての患者に脊髄病変は認められなかった。

タンパク機能解析では、*HPDL* 遺伝子のミスセンス変異は触媒活性に干渉すること、*HPDL* は神経系に発現しており、神経分化の過程で増えること、*HPDL* を knockdown した zebrafish は運動障害を呈すること、*HPDL* はミトコンドリアに局在することを示した。

b. ZFYVE26 関連 HSP (SPG15) の臨床・分子遺伝学的研究 (Saffari A, et al. Brain 2023)

ボストン小児病院 Prof. Ebrahimi-Fakhari との国際共同研究を行い、ZFYE26 関連 HSP (SPG15) の臨床・分子遺伝学的研究を行った。SPG15 はまれな早期発症の複合型 HSP であり、これまで臨床像や原因遺伝子の体系的な研究が行われてこなかった。そこで、本研究では米国、日本、ドイツ、英国、カナダなど世界中の 36 家系 44 名 (consanguinity 34%) の SPG15 患者について臨床像、神経画像、遺伝子変異の特徴を検討した。我々は、JASPAC で遺伝子解析を行った 5 家系 5 名の日本人 SPG15 患者のデータを登録したが、本研究はこれまでで最も大きなコホート研究であり、フォローアップ期間は 11-61 年間であった。

幼児期発症 (中央値 24 ヶ月、四分位範囲 24)、遺伝子診断が行われた中央値は 18.8 年 (四分位範囲 8) であり、診断確定までにかかなりの年月を要していた。ほとんどの患者は運動、言語の発達遅延があり、これらは初発症状の出現よりも数年早く認められていた。下肢の進行性痙縮は 98% に存在し、多くの場合成人期に出現していた。上肢の痙縮も 64% に認められた。小脳失調 (64%)、構音障害 (68%)、眼振 (27%)、ジストニア (11%)、姿勢時振戦 (18%) であった。

頭部 MRI では、脳梁の菲薄化 (100%)、ears of the lynx sign (76%)、脳室周囲白質異常 (94%)、大脳萎縮 (34%)、小脳萎縮 (34%) を認めた。

血漿中のニューロフィラメント軽鎖値 (NfL) は全例で有意に上昇しており (Mann-Whitney U-test, $p < 0.0001$)、年齢と逆相関していた (Spearman's rank correlation coefficient $r = -0.65$, $p = 0.01$)。NfL 値は疾患の重症度のバイオマーカーになり得るかもしれないと考えられた。

c. SPG31 の臨床・分子遺伝学的研究 (Hata T, et al. J Hum Genet 2022)

JASPAC で遺伝子解析を行い、*REEP1* 変異を認めた日本人 SPG31 15 家系 25 名 (患者 22 名、無症候性キャリア 3 名) について臨床・分子遺伝学的研究を行った。

14 種類の *REEP1* 変異 (ミスセンス 5、ナンセンス 3、フレームシフト 4、スプライス部位 1、大きな欠失 1) を認めたが、うち 11 種類の変異は新しい変異であった。70% が純粋型、30%

が末梢神経障害を伴う複合型を呈していた。臨床像は、痙性歩行 (100%)、痙縮 (80%)、下肢腱反射亢進 (90%)、下肢腱反射減弱 (10%)、バビンスキー徴候 (90%)、凹足 (25%)、下肢筋力低下 (45%) であった。

発症年齢は患者の半数が 10 歳前、20%が 41-50 歳であった。平均発症年齢は男性 19.6 歳 (5-67 歳、n=15)、女性 32.8 歳 (4-60 歳) であった。有意差は認めないものの男性は発症年齢が若い傾向にあり、無症候性キャリアは全員女性であった。

本研究は、本邦では初めての SPG31 の臨床・分子遺伝学的研究であり、今後、SPG31 の genotype-phenotype correlation study へと繋がるものと考えられた。

d. REEP2 変異 (Nan H, et al. J Hum Genet 2021)

日本在住のネパール人 ADHSP 家系 (患者 2 名、健常者 2 名) についてエクソーム解析と直接塩基配列決定法を行い、ヘテロ接合性 *REEP2* 変異 (c.119T>G, p.Met40Arg) による世界で 2 番目の SPG72A 家系を見出した。臨床像は幼児期発症の純粋型 HSP であり、発端者 (11 歳、女性) は 2 歳時に痙性歩行を発症したが、症状は緩徐進行性であった。発端者の父 (44 歳、男性) と叔父 (49 歳、男性) も軽度の純粋型 HSP を呈していた。本家系では anticipation が認められた。

e. Chediak-Higashi 症候群 (Koh K, et al. J Hum Genet 2021)

JASPAC に登録された HSP 患者の *LYST* 遺伝子解析により、4 家系 6 名の成人 Chediak-Higashi 症候群 (CHS) 患者を見出した。患者は、知的障害、小脳失調、末梢神経障害、錐体路徴候を呈していた。CHS は常染色体潜性遺伝性の稀な疾患であり、原発性免疫不全症候群の一つに分類されており、本邦では 15 例の小児の報告があるに過ぎない。本研究では、*LYST* 変異は成人において HSP の表現型をとることがあり、HSP の中で成人 CHS の頻度は決して少なくないことが示された。

f. 乳児期発症 SPG4 (Nan H, et al. BMC Neurology 1021)

エクソーム解析と直接塩基配列決定法により乳児期発症の複合型 SPG4 患者を見出した。この患者は、小脳失調とてんかんを伴う複合型 HSP を呈しており、de novo *SPAST* 遺伝子変異 (c.1496G>A, p.R499H) であった。本症例と既報告の p.R499H 変異例を合わせた検討から、p.R499H 変異は幼児期発症の複合型 HSP と関連があること、加えて、かなりの頻度で de novo 変異を起こすことが示された。

g. 一卵性双生児 SPG4 (Mizuno Y, et al. J Sleep Res 2023)

JASPAC の網羅的 HSP 遺伝子解析によりてんかンを伴った SPG4 の一卵性双生児を見出した。一卵性双生児は *SPAST* 遺伝子の新規変異 (c.1156A>C, p.Asn386His) であった。一卵性双生児の片方のみにナルコレプシー 1 型を呈していた。SPG4 とてんかンを合併したナルコレプシー 1 型患者をはじめて報告した。

(2) SPG80 モデル動物の作成と HSP 病態修飾療法の開発

a. Ubp1 knock-in mouse 作成 (Shimozono K, et al. J Hum Genet 2022)

我々は、SOUBA ドメインを完全に欠失し、UMA ドメインは intact な Ubp1 knock-in mouse を作成した。この Ubp1 knock-in mouse は、出生時は正常であったが、3~4 ヶ月齢で歩行障害 (後肢機能障害) が出現した。Ubp1 knock-in mouse は歩行時に後肢を滑らせており (図 1)、U 進行性に後肢のスリップ回数が増えていた (図 2)。Ubp1 knock-in mouse の foot-base-angle は、wild type mouse に比べて小さくなっていた (図 3)。すなわちこの Ubp1 knock-in mouse はヒト SPG80 の歩行障害を再現できていると考えられた。

図 1. Wild type mouse (UBAP1 WT) と Ubp1 knock-in mouse (UBAP1^{+/-E176Efx23})

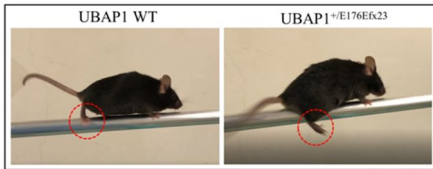


図 2. Wild type mouse と Uap1 knock-in mouse の後肢スリップ回数

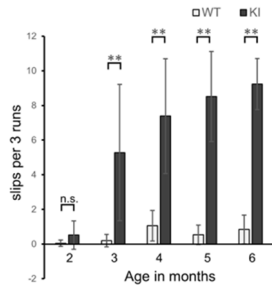
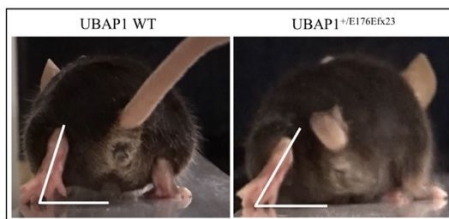


図 3. Wild type mouse と Uap1 knock-in mouse の foot-base-angle



Uap1 knock-in mouse の分子病的解析では、脊髄ニューロンの消失とユビキチン化されたタンパクの蓄積が認められ、加えて *UBAP1* 遺伝子の変異によりエンドソーム介在性小胞輸送が障害されることが判明した。

b. HSP 病態修飾療法の開発

我々が作成した Uap1 knock-in mouse は SPG80 の表現型を再現できており、HSP 病態修飾療法の開発研究に有用なモデル動物であると考えられたので、薬剤 X の臨床効果を検討した (図 4)。8~9 ヶ月齢 mouse のロータロッドテストでの平均歩行時間は、それぞれ WT (n=23): 153 秒 (108~201 秒)、KI (n=9): 111 秒 (82~127 秒) であり、KI mouse に対し 2.5 か月齢より 1 ヶ月間、薬剤 X を 500mg/kg/day (低用量群) と 1,000mg/kg/day (高用量群) に分けて経口投与を行うと、KI+X (低用量群、n=4): 104 秒 (93~124 秒)、KI +X (高用量群、n=3): 116 秒 (97~128 秒) であり、高用量群においてのみわずかに歩行障害の改善が見られた。さらに高用量群を 2.5 か月齢より 2 か月間に投与期間を延長することで KI+X (高用量群、2 ヶ月間、n=4): 147 秒 (126~165 秒) と有意な改善が観察された (Mann-Whitney U test、 $p<0.05$)。歩行障害発症後と思われる 4.5 ヶ月齢 mouse において高用量の薬剤 X を 2 ヶ月間投与した場合においても KI +X (高用量群、2 ヶ月間、n=6): 139 秒 (122~151 秒) と有意な改善を認めた (Mann-Whitney U test、 $p<0.05$)。

本研究により薬剤 X が Uap1 knock-in mouse の歩行障害を容量依存性に改善させることをはじめて示すことができた。さらに、発症前あるいは発症早期から投与を始めることでより高い効果が得られることを見出した。今後、薬剤 X が Uap1 knock-in mouse の歩行障害を改善させるメカニズムを分子病的に検討して、HSP の病態機序の解明や治療法開発に繋げたい。薬剤 X はすでにヒトでの安全性や薬物動態の試験が済んでいる薬剤であるため、drug repositioning として JASPAC を通してヒトでの臨床治験を行いたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shimozono K, Nan H, Takiyama Y, et al.	4. 巻 67
2. 論文標題 Ubap1 knock-in mice reproduced the phenotype of SPG80	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 679 ~ 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01073-6	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 Saffari A, Kellner M, Takiyama Y, Blackstone C, Ebrahimi-Fakhari D, et al.	4. 巻 146
2. 論文標題 The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2003 ~ 2015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awac391	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 該当する
1. 著者名 Wiessner M, Maroofian R, Takiyama Y, et al.	4. 巻 144
2. 論文標題 Biallelic variants in HPDL cause pure and complicated hereditary spastic paraplegia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1422-1434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab041	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 該当する
1. 著者名 Nan H, Takaki R, Hata T, Koh K, and Takiyama Y.	4. 巻 66
2. 論文標題 A Nepalese family with an REEP2 mutation: clinical and genetic study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 749-752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00882-x	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 Koh K, Tsuchiya M, Ishiura H, Shimazaki H, Nakamura T, Hara H, Suzuyama K, Takahashi M, Tsuji S, Takiyama Y, JASPAC.	4. 巻 67
2. 論文標題 Chediak-Higashi syndrome presenting as a hereditary spastic paraplegia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 119-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00977-z	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 Nan H, Shiraku H, Mizuno T, and Takiyama Y	4. 巻 21
2. 論文標題 A p.Arg499His mutation in SPAST is associated with infantile-onset complicated spastic paraplegia: a case report and review of the literature.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurol	6. 最初と最後の頁 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-021-02478-0	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 Nan H, Mizuno T, Arisaka A, Sei K, and Takiyama Y	4. 巻 43
2. 論文標題 A p.Glu420Gln mutation in SPAST is associated with infantile onset spastic paraplegia complicated by cerebellar ataxia, epilepsy, peripheral neuropathy, and hypoplasia of the corpus callosum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 2123-2126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-022-05879-2	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 Hata T, Nan H, Koh K, Ishiura H, Tsuji S, and Takiyama Y	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 A clinical and genetic study of SPG31 in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hum Genet	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/s10038-022-01021-4.	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 Koh K, Shimazaki H, Ogawa M, Takiyama Y	4. 巻 9
2. 論文標題 A heterozygous GRID2 mutation in autosomal dominant cerebellar ataxia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-022-00204-x	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 Hayashida Hi, Arita Y, Koh K, Takiyama Y, Ikezoe K	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 Hereditary sensory and autonomic neuropathy 1E showing hyperreflexia: a case report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	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) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001938	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 Naruse H, Ishiura H, Takiyama Y, Tsuji S, Toda T, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 SPTLC2 variants are associated with early onset ALS and FTD due to aberrant sphingolipid synthesis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 946 ~ 957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.52013	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 Mizuno Y, Uehara T, Takiyama Y, Kira J I, et al.	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 A case of monozygotic twins with hereditary spastic paraplegia type 4 and epilepsy, of whom only one developed narcolepsy type 1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Sleep Research	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) 10.1111/jsr.14102	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高 紀信、嶋崎晴雄、小川松夫、瀧山嘉久
2. 発表標題 ヘテロ接合性GRID2遺伝子変異による純粋小脳型優性遺伝性脊髄小脳失調症の一家系
3. 学会等名 第63回日本神経学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高 紀信、石浦浩之、辻 省次、瀧山嘉久、JASPAC
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺の遺伝学-update
3. 学会等名 第63回日本神経学会総会学術大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白久 博、水野朋子、南 海天、瀧山嘉久
2. 発表標題 幼児発症の複合型SPG4の二症例
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishiura H, Koh K, Takiyama Y, Toda T, Tsuji S
2. 発表標題 Landscape of HSPs in Japan and Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC)
3. 学会等名 TWS Symposium 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土屋 舞、高 紀信、石浦浩之、嶋崎晴雄、中村 毅、鈴山耕平、原 英夫、高橋牧郎、辻 省次、瀧山嘉久、JASPAC
2. 発表標題 LYST遺伝子変異 (Chediak-Higashi症候群) は痙性対麻痺を呈する.
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 一瀬佑太、高 紀信、南 海天、石浦浩之、三井 純、戸田達史、辻 省次、瀧山嘉久、JASPAC
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺の病態と治療.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 (ホットトピックス) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽田貴礼、高 紀信、一瀬佑太、土屋 舞、長坂高村、新藤和雅、石浦浩之、辻 省次、瀧山嘉久、JASPAC
2. 発表標題 本邦におけるSPG31の臨床・分子遺伝学的検討.
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 嶋崎晴雄、小川朋子、高 紀信、山本洋一、津川 潤、村上千恵子、本多正幸、黒川克朗、岩永育貴、横田光晴、瀧山嘉久、JASPAC
2. 発表標題 当施設の遺伝子解析にてSACS遺伝子のバリエントが同定された日本人症例の臨床的特徴.
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 高木隆助、南 海天、羽田貴礼、高 紀信、瀧山嘉久
2. 発表標題 REEP2遺伝子変異 (SPG72) 家系の臨床・分子遺伝学的検討.
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 一瀬佑太、高 紀信、石浦浩之、戸田達史、松瀬 大、水上平祐、山野嘉久、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 痙性対麻痺のITB療法に関する全国多施設共同研究.
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 進藤桂子、小野賢二郎、白崎弘恵、柳瀬大亮、高 紀信、石浦浩之、辻 省次、瀧山嘉久、山田正仁
2. 発表標題 GBA2遺伝子に変異を認めSPG46と診断した1兄妹例の検討.
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 Ishiura H, Mano T, Sudo A, Koh K, Takiyama Y, JASPAC, Matsukawa T, Mitsui J, Tsuji S, Toda T..
2. 発表標題 Variants in SPTAN1 patients in patients with hereditary spastic paraplegia.
3. 学会等名 The 64th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 林田仁志、有田行正、桑垣詩織、高 紀信、瀧山嘉久、池添浩二
2. 発表標題 深部感覚優位の感覚障害および腱反射亢進を呈したhereditary sensory and autonomic neuropathy 1E (HSAN1E) の1例
3. 学会等名 第113回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 下園啓介、南 海天、磯野藤男、岩崎 甫、上野祐司、瀧山嘉久
2. 発表標題 Ubp1ノックインマウスを用いた遺伝性痙性対麻痺の治療法開発
3. 学会等名 厚生労働省令和5年度運動失調班班会議
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 瀧山嘉久：遺伝性痙性対麻痺	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 603
3. 書名 脳神経内科診断ハンドブック (編著 下畑享良)	

〔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
研究 分担者	下園 啓介 (Shimozono Keisuke) (10937949)	山梨大学・医学部附属病院・薬剤師 (13501)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	土屋 舞 (Tsuchiya Mai) (30722615)	山梨大学・大学院総合研究部・臨床助教 (13501)	

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			
米国	Boston Children's Hospital			
ドイツ	Friedrich-Baur-Institute			