

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K14966

研究課題名(和文)次世代シーケンサーによるparkinの新規modifier 遺伝子同定と機能解明

研究課題名(英文)Detection of genetic modifiers in PRKN

研究代表者

大垣 光太郎(Ogaki, Kotaro)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20459035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、parkin遺伝子の1アレル変異に着目し、その発症メカニズム解明を目指す。(i) parkin1アレル変異患者と50名、(ii) parkin2アレル変異患者106名、(iii) 健常コントロール132名、合計288名において、既知のPD関連遺伝子や、parkinと関連が推測される遺伝子、リソソーム病原因遺伝子、合計79遺伝子をリストアップし、上記の(i) (ii) (iii) の3群で遺伝子解析を行いGene Xのvariant Aが、発症riskとなる可能性を見出した(19% vs 10%, $P=0.035$, OR 2.02, 95%CI 1.00-4.00)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究室より報告されたparkin遺伝子変異は、若年性PD患者の原因遺伝子としてその頻度は本邦・世界で最多であり、parkin家系において、発症予防法・進行予防法の開発は喫緊の課題である。Gene Aはparkinの発現量を調整することで、PDの細胞モデルで細胞死に対し保護的に働くことが知られている。現在、細胞実験系を用いてgene Xのvariant Aがparkinの発現に与える影響を確認中である。本研究は、parkin 1アレル変異患者の発症予防法・進行予防法開発につながる可能性があり、その社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether disease modifier genes are associated with the onset of PD with heterozygous PRKN mutations. We performed targeted sequencing and sequenced the genes which are previously known as PD genes, functionally associated with PRKN protein, and associated with lysosomal storage disease (total 79 genes). We enrolled 3 groups (total 285 subjects): (i) PD with heterozygous PRKN mutations ($n=50$), (ii) PD with homozygous mutations whose parents are not PD ($n=105$), (iii) healthy controls ($n=130$). The frequency of variant A in Gene X was significantly increased in heterozygous PRKN group compared to Healthy control group. (19% vs 10%, $P=0.035$, OR 2.02, 95%CI 1.00-4.00). We found a potential genetic modifier of PRKN, Variant A in Gene X as a risk factor. Gene A was previously reported to protect against neuronal death in cellular Parkinson's disease models by maintaining levels of PRKN. Further studies are warranted to confirm the genetic modifiers of PRKN.

研究分野：神経内科

キーワード：パーキンソン病 遺伝子 疾患修飾遺伝子 parkin 神経科学 次世代シーケンサー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) の有病率は人口 10 万人あたり 100-150 人と推定されており、人口構成の高齢化に伴い、その有病率は増加の一途を辿っている。現在 16 万人以上の患者数が推定されており、運動機能低下に伴い医療・介護の負担が著しく増加するため、早急に克服しなくてはならない疾病の一つである。その疾患関連遺伝子を同定することにより、分子生物学的な側面からの PD 発症メカニズムの理解が深まり、新しい治療への架け橋となる。

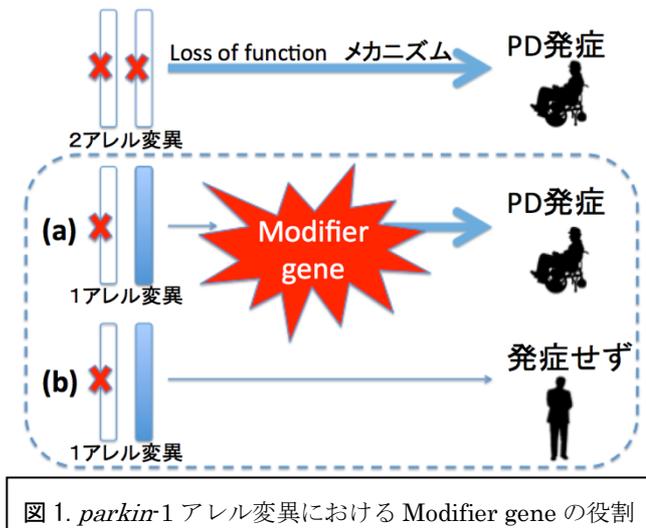
1998 年申請者の研究グループは、劣性遺伝性若年性 PD の原因遺伝子として *parkin* 遺伝子の 2 アレル変異 (PARK2) を報告した (Kitada et al. Nature 1998)。*parkin* は本邦では遺伝性 PD の中で最も頻度が高い遺伝子であり劣性遺伝性 PD の 50%、孤発性若年性 PD の 10-20% を占める。

さらに我々は *parkin* 遺伝子の 1 アレル変異においては PD を発症する患者群と発症しない群が存在すること、通常の PD 患者より発症年齢が若年化している傾向を見出した。

2. 研究の目的

パーキンソン病 (PD) の病態解明を目的とした新規原因遺伝子の同定は同研究領域に飛躍的な進歩をもたらしてきたが、未だ全貌解明には至っておらず、病態解明には更なる新規遺伝子の単離が必要である。

本研究では *parkin* 遺伝子の 1 アレル変異において PD を発症する群が存在する点に注目し (図 1)、次世代シーケンサーを用いてゲノム解析を実施し、疾患修飾遺伝子 (disease modifier gene) の単離を目指す。



3. 研究の方法

<仮説>

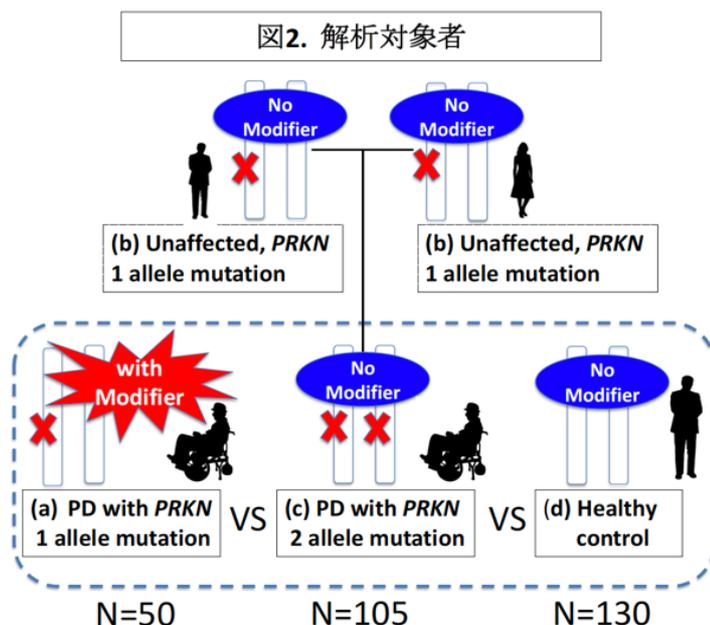
本研究は、*parkin* 遺伝子の 1 アレル変異に着目し、その発症メカニズム解明を目指す。申請者は 2 つの仮説を立てた：

- ・仮説① *parkin* のイントロン領域に、発症に深く関わる variant が存在している。
- ・仮説② *parkin* 以外の疾患修飾遺伝子が発症に関わっている。

<方法>

「(a) *parkin* 1 アレル変異を持つ

PD 患者」群の収集は 2068 人の PD 患者を対象とした大規模スクリーニングにて既に完了した。次のステップとして、(a) *parkin* 1 アレル変異患者と 50 名、(c) *parkin* 2 アレル変異患者 105 名、(d) 健常コントロール 130 名、合計 285 名において、遺伝子解析、統計解析を



行う。

<方法: 仮説①の検証>

parkin は約 14Mb の巨大遺伝子であり、イントロン領域を多数例の PD 患者で解析された報告は現在までない。*parkin* 遺伝子の前後の領域 (プロモーター領域も含め) 合計 1,453,246bp にプローブを設計し、上記(i) (ii) (iii)の合計 285 名でターゲットリシーケンス解析を行った。ターゲットリシーケンス解析は HiSeq2500 (Illumina, San Diego, CA, USA) を使用し、サンプル調整は SureSelect QXT Library Prep Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) と SeqCap EZ Prime Choice system (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) を用いた。

<方法: 仮説②の検証>

既知のパーキンソン病関連遺伝子 (PARK1-23) や、9 つの *parkin* と関連が推測される関心遺伝子、54 のリソソーム病原因遺伝子、合計 81 遺伝子の exon + exon-intron junction、上記の(i) (ii) (iii) の 3 群で、ターゲットリシーケンス解析を行った (表 1,2)。

表 1. 既知の PD 原因遺伝子と関連が推測される遺伝子

No.	Reason for recruit	GENE
1	PARK1/PARK4	<i>SNCA</i>
2	PARK2	<i>parkin</i> (+ intron)
3	PARK5	<i>UCHL1</i>
4	PARK6	<i>PINK1</i>
5	PARK7	<i>DJ-1</i>
6	PARK8	<i>LRRK2</i>
7	PARK9	<i>ATP13A2</i>
8	PARK11	<i>GIGYF2</i>
9	PARK13	<i>HTRA2</i>
10	PARK14	<i>PLA2G6</i>
11	PARK15	<i>FBXO7</i>
12	PARK16	<i>RAB29 (RAB7L1)</i>
13	PARK17	<i>VPS35</i>
14	PARK18	<i>eIF4G1</i>
15	PARK19	<i>DNAJC6</i>
16	PARK20	<i>SYNJ1</i>
17	PARK21	<i>DNAJC13</i>
18	PARK22	<i>CHCHD2</i>
19	PARK23	<i>VPS13C</i>
20	Susceptibility gene	<i>MAPT</i>
21	regulates PRKN expression	<i>PACRG</i>
22	regulates PRKN expression	<i>MIDN</i>
23	interacts with PRKN	<i>ATF4</i>
24	interacts with PRKN	<i>PTEN</i>
25	interacts with PRKN	<i>MFN1 (mitofusin1)</i>
26	interacts with PRKN	<i>MFN2 (mitofusin2)</i>
27	interacts with PRKN	<i>RHOT1 (MIRO1)</i>
28	interacts with PRKN	<i>RHOT2 (MIRO2)</i>

表 2. リソソーム病原因遺伝子

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

4. 研究成果

<結果: 仮説①>

遺伝子解析は終了し、情報解析中であるが、*parkin* は巨大遺伝子でありそのイントロンにはリピート配列が多く含まれ、より正確なデータ解析のためには、今回用いたショートリード NGS での解析ではなく、ロングリード NGS での解析が必要であり今後検討中である。

<結果：仮説②>

Gene X の variant A が、*parkin* 1 アレル変異患者群において、PD 発症の risk となる可能性を見出した。(i) *parkin* 1 アレル変異患者群 vs (iii)コントロール群 において *variant* A は高頻度に認められた (19% vs 10%, $P=0.035$, OR 2.02, 95%CI 1.00-4.000)。バイオバンク・ジャパンに登録された 47 疾患 1,026 名の WGS データを用いても、有意であった (19% vs 11%, p value= 0.024, OR 1.86, 95%CI 1.11-3.12)。Gene A は *parkin* の発現量を調整することで、PD の細胞モデルで細胞死に対し保護的に働くことが知られている。現在、細胞実験系を用いて *gene X* の variant A が *parkin* の発現に与える影響を確認中である。本研究は、*parkin* 1 アレル変異患者の発症予防法開発につながる可能性がある。

当研究室より報告された *parkin* 遺伝子変異は、若年性 PD 患者の原因遺伝子としてその頻度は本邦・世界で最多であり、*parkin* 変異陽性家系において、発症予防法・進行予防法の開発は喫緊の課題である。Gene A は *parkin* の発現量を調整することで、PD の細胞モデルで細胞死に対し保護的に働くことが知られている。現在、細胞実験系を用いて *gene X* の variant A が *parkin* の発現に与える影響を確認中である。本研究は、*parkin* 1 アレル変異患者の発症予防法・進行予防法開発につながる可能性があり、その社会的意義は大きいと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Ogaki Kotaro, Martens Yuka A., Heckman Michael G., Koga Shunsuke, Labbe Catherine, Lorenzo-Betancor Oswaldo, Wernick Anna I., Walton Ronald L., Soto Alexandra I., Vargas Emily R., Nielsen Henrietta M., Fujioka Shinsuke, Kanekiyo Takahisa et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 Multiple system atrophy and apolipoprotein E	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 647 ~ 650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27297	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 Ogaki Kotaro, Heckman Michael G., Koga Shunsuke, Martens Yuka A., Labbe Catherine, Lorenzo-Betancor Oswaldo, Walton Ronald L., Soto Alexandra I., Vargas Emily R., Fujioka Shinsuke et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Association study between multiple system atrophy and TREM2 p.R47H	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e257 ~ e257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000257	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 Mezaki Naomi, Miura Takeshi, Ogaki Kotaro, Eriguchi Makoto, Mizuno Yuri, Komatsu Kenichi, Yamazaki Hiroki, Suetsugi Natsuki, Kawajiri Sumihiro, Yamasaki Ryo, Ishiguro Takano, Konno Takuya, Nozaki Hiroaki, Kasuga Kensaku, Okuma Yasuyuki, Kira Jun-ichi, Hara Hideo, Onodera Osamu, Ikeuchi Takeshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Duplication and deletion upstream of LMNB1 in autosomal dominant adult-onset leukodystrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e292 ~ e292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000292	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 19
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 30213-30219
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 Ogaki K, Martens YA, Heckman MG, Koga S, Labbe; C, Lorenzo-Betancor O, Wernick AI, Walton RL, Soto AI, Vargas ER, Nielsen HM, Fujioka S, Kanekiyo T, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Wszolek ZK, Low PA, Singer W, Dickson DW, Bu G, Ross OA.	4. 巻 33
2. 論文標題 Multiple system atrophy and apolipoprotein E.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Movement Disorder	6. 最初と最後の頁 647,650.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/mds.27297.	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 Ando M, Fiesel FC, Hudec R, Caulfield TR, Ogaki K, Gorka-Skoczytas P, Koziorowski D, Friedman A, Chen L, Dawson VL, Dawson TM, Bu G, Ross OA, Wszolek ZK, Springer W.	4. 巻 24
2. 論文標題 The PINK1 p.L368N mutation affects protein stability and ubiquitin kinase activity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1186/s13024-017-0174-z.	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 Puschmann A, Fiesel FC, Caulfield TR, Hudec R, Ando M, Truban D, Hou X, Ogaki K, Heckman MG, James ED, Swanberg M, Jimenez-Ferrer I, Hansson O, Opala G, Siuda J, Boczarska-Jedynak M, Friedman A, Koziorowski D, Rudzinska-Bar M, Aasly JO, Lynch T, Mellick GD, Mohan M, Silburn PA, Sanotsky Y et al.	4. 巻 140
2. 論文標題 Reply: Heterozygous PINK1 p.G411S in rapid eye movement sleep behaviour disorder.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 e33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/brain/awx077.	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 Puschmann A, Fiesel FC, Caulfield TR, Hudec R, Ando M, Truban D, Hou X, Ogaki K, Heckman MG, James ED, Swanberg M, Jimenez-Ferrer I, Hansson O, Opala G, Siuda J, Boczarska-Jedynak M, Friedman A, Koziorowski D, Rudzinska-Bar M, Aasly JO, Lynch T, Mellick GD, Mohan M, Silburn PA, Sanotsky Y et al.	4. 巻 140
2. 論文標題 Heterozygous PINK1 p.G411S in rapid eye movement sleep behaviour disorder.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 98-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/brain/aww261.	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 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) doi: 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) doi: 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) doi: 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, 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) doi: 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 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) doi: 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 Noda Kazuyuki, Ando Maya, Jo Takayuki, Hattori Anri, Ogaki Kotaro, Sugiyama Mizuho, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	4. 巻 -
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) doi: 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) doi: 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 Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Ishiguro Mayu, Ando Maya, Yoshida Tomokatsu, Noda Kazuyuki, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	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) DOI: 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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Kotaro Ogaki, Michael G Heckman, Shunsuke Koga, Yuka A. Martens, Catherine Labbe, Oswaldo Lorenzo-Betancor, Ronald L. Walton, Alexandra I. Soto, Emily R. Vargas, Shinsuke Fujioka et al.
2. 発表標題 TREM2 p.R47H may be a risk factor for multiple system atrophy
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogaki K, Martens YA, Heckman MG, Koga S, Labbe C, Lorenzo-Betancor C, Walton RL. , Soto AI, Vargas E, Nielsen HM. , Fujioka S, Kanekiyo T, Uitti RJ, Van Gerpen J, Cheshire WP, Wszolek ZK, Low PA, Singer W, Hattori N, Dickson DW, Bu G, Ross OA
2. 発表標題 APOLIPOPROTEIN E: GENETIC ANALYSIS AND FUNCTIONAL STUDY
3. 学会等名 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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 PRKN
3. 学会等名 The 13th Annual Meeting of Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogaki K, Martens YA, Heckman MG, Koga S, Labbe C, Lorenzo-Betancor C, Walton RL. , Soto AI, Vargas E, Nielsen HM. , Fujioka S, Kanekiyo T, Uitti RJ, Van Gerpen J, Cheshire WP, Wszolek ZK, Low PA, Singer W, Hattori N, Dickson DW, Bu G, Ross OA
2. 発表標題 Multiple system atrophy and apolipoprotein E: genetic, pathological and functional analyses
3. 学会等名 12th Annual Meeting of Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kotaro Ogaki, Yuka A. Martens, Michael G. Heckman, Shunsuke Koga, Shinsuke Fujioka, Takahisa Kanekiyo, Zbigniew K. Wszolek, Wolfgang Singer, Phillip A. Low, Dennis W. Dickson, Nobutaka Hattori, Guojun Bu, Owen A. Ross
2. 発表標題 MULTIPLE SYSTEM ATROPHY AND APOLIPOPROTEIN E: GENETIC ANALYSIS AND FUNCTIONAL STUDY
3. 学会等名 The XXIII World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017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 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 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、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 次世代シーケンサーによるparkinの新規modifier 遺伝子同定と機能解明
3. 学会等名 先進ゲノム支援拡大班会議
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 in Tokyo (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 大垣光太郎	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 8
3. 書名 新規PD/parkinsonism遺伝子 (劣性および伴性遺伝性など):22q11.2del, SYNJ1, RAB39B, DNAJC6, PODXL, PTRHD1、パーキンソン病(第2版)	

1. 著者名 大垣光太郎、西岡健弥、服部信孝	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 7
3. 書名 パーキンソン病の遺伝子研究 In: 遺伝子医学MOOK別冊 シリーズ2「最新精神・神経遺伝医学研究と遺伝カウンセリング」	

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 8
3. 書名 パーキンソン病. 希少疾病ライブラリ	

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

1. 著者名 大垣光太郎, 服部信孝	4. 発行年 2018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 2017. 神経治療35: 601-604, 2018	

〔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
---------------------------	-----------------------	----