

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07495

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 causative genes for 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・教授

研究者番号：00245052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Hereditary Spastic Paraplegia (HSP) の新規原因遺伝子として、欧米施設とは独立にUBAP1 (SPG80) をはじめて同定した。UBAP1変異によるエンドソームの機能低下が、HSPを起こす分子機序であると考えられた。さらに、我々はUBAP1のノックインマウスを作成し、ノックインマウスではヒトと同じ痙性対麻痺の表現型をとることを見出した。その他、SPG4、SPG5、SPG9B、SPG11、SPG15、SPG57、SPG72、PLA2G6、VCP、AP-4 associated HSPについて臨床・分子遺伝学的検討を行い、論文報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、オールジャパン研究体制であるJapan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) を通して新規原因遺伝子UBAP1 (SPG80) の同定を行うことができた。日本から世界に向けて新しい情報を発信できたことは、学術的意義が大きいと思われる。さらに我々は、UBAP1ノックインマウスの作成を行ったが、本マウスは、今後の薬剤スクリーニングに動物モデルとして使用することができるので、SPG80の疾患修飾療法の開発に大いに役立つことと思われる。

研究成果の概要(英文)：We identified that mutations in the UBAP1 gene cause a new type (SPG80) of hereditary spastic paraplegia (HSP) independently with European and American study groups. The full-length UBAP1 protein is involved in endosomal dynamics in neurons, while loss of UBAP1 function may perturb endosomal fusion and sorting of ubiquitinated cargos. These effects could be more prominent in neurons, thereby giving rise to the phenotype of a neurodegenerative disease such as HSP. We established the UBAP1 knock-in mice to elucidate the further molecular mechanism underlying SPG80 and to find the disease-modifying therapy for SPG80. In addition, we found a lot of novel mutations in SPG4, SPG5, SPG9B, SPG11, SPG57, SPG72, PLA2G6, VCP, and AP-4 associated HSP, and performed clinical and genetic studies of these HSP.

研究分野：神経内科学

キーワード：遺伝性痙性対麻痺 遺伝子 分子病態 UBAP1 SPG80

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (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、分子遺伝学的に SPG1~SPG79 に分類され、このうち 60 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、優性遺伝性 (ADHSP) の 35%と劣性遺伝性 (ARHSP) の 59%が原因遺伝子未同定のままであった。そこで、HSP の新たな原因遺伝子の同定が必要であり、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る。

2. 研究の目的

JASPAC でこれまでに DNA 検体を集積しており、既知の原因遺伝子変異が不明である、原因遺伝子未同定の優性遺伝性痙性対麻痺 (ADHSP) 家系、劣性遺伝性痙性対麻痺 (ARHSP) 家系、孤発例について、新規原因遺伝子の解明を行う。それにより、これまで知られている HSP 発症の病態機序 (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)の詳細がさらに解明される可能性と HSP 発症の新しい病態機序が解明される可能性がある。ひいては疾患修飾療法の開発へと繋がることが期待される。

3. 研究の方法

我々は、研究開始時に孤発性痙性対麻痺患者とその健常な両親についてトリオのエクソーム解析を行い、候補遺伝子の de novo フレームシフト変異 (HGVD と ExAC の正常コントロールには登録がない、変異部位は種を越えて保存されている、in silico 解析で病的と予測されている)を同定していたが、JASPAC に集積された ARHSP 150 家系と孤発性 HSP 25 例についてこの候補遺伝子の変異の有無を Sanger 法にてスクリーニングした。次に、培養細胞 (マウス海馬神経細胞)を用いて、候補遺伝子の発現実験とタンパク機能解析を行った。加えて、候補遺伝子変異を持つノックインマウスを作成した。

4. 研究成果

Ubiquitin-associated protein 1 (UBAP1) 遺伝子の機能喪失型変異が、孤発性の若年性痙性失調症患者 1 名 (c.425_426delAG, p.K143Sfs*15) と優性遺伝型式の若年性痙性対麻痺 3 家系 (c.312delC, p.S105Pfs*46; c.535G>T, p.E179*) に共通することをはじめで見出した (SPG80) (Nan H, et al. Journal of Human Genetics 2019; 64: 1055-1065)。孤発性を含む 4 家系の臨床的検討では、9 歳~11 歳に歩行障害にて発症し、きわめて緩徐に進行する (70 年の経過でも杖歩行が可能である) 純粋型痙性対麻痺であり、すべての家系が同一の臨床像を呈していた。

マウス海馬神経細胞を用いた UBAP1 の機能解析 (過剰発現系) では、変異型 UBAP1 (C-terminal deletion) では、エンドソーム膜へのリクルートが阻害され、ユビキチンとの結合能が失われていた。また、野生型 UBAP1 では細胞内に大きな塊を複数形成していたが、変異型 UBAP1 では細胞内にびまん性に広がっており、局在に差が認められた。我々は、これらの結果から UBAP1 の機能喪失により、エンドソームにおけるユビキチン化膜タンパク質の選別輸送が障害されることにより痙性対麻痺 (SPG80) が起こるのではないかと推測している。

さらに、我々は、UBAP1 ノックインマウス (c.527dupA, p.E176Efs*23) を作成した。マウスの歩行解析を行っているが、変異型マウス (n=9) では野生型マウス (n=4) に比べて、2 ヶ月齢から棒上での下肢のスリップ回数が増えはじめ、Mann-Whitney U 検定で 4 ヶ月齢 (p=0.00782)、

5 ヶ月齢 ($p=0.00439$)、6 ヶ月齢 ($p=0.00333$) で有意に歩行障害が認められている。このマウスはヒトでの痙性対麻痺のモデル動物として有用であり、現在、その病理所見を検討している。加えて、薬剤スクリーニングを開始したところであり、疾患修飾療法の開発へと繋げたいと考えている。

以上、UBAP1 の研究を主体に行なってきたが、その他に SPG4、SPG5、SPG9B、SPG11、SPG15、SPG57、SPG72、PLA2G6、VCP、AP-4 associated HSP について臨床・分子遺伝学的検討を行い、論文報告を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ebrahimi-Fakhari D, Teinert J, Behne R, Takiyama Y, et al.	4. 巻 143
2. 論文標題 Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2929-2944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz307	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 Nan H, Takaki R, Hata T, Koh K, 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 online
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, Takaki R, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y	4. 巻 21
2. 論文標題 SPG9A with the new occurrence of an ALDH18A1 mutation in a CMT1A family with PMP22 duplication: case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurol	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/s12883-021-02087-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 Nakamura T, Kawarabayashi T, Koh K, Takiyama Y, Ikeda Y, Shoji M	4. 巻 60
2. 論文標題 Spastic paraplegia with Paget's disease of bone due to a VCP gene mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 141-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4617-20	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 Nakamura-Shindo K, Ono K, Koh K, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y, Yamada M	4. 巻 19
2. 論文標題 A novel mutation in the GBA2 gene in a Japanese patient with SPG46: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2020.100238	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, Okamoto K, Gao L, Morishima Y, Ichinose Y, Koh K, Hashiyada M, Adachi N, Takiyama Y	4. 巻 59
2. 論文標題 A Japanese SPG4 patient with a confirmed de novo mutation of the SPAST gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2311-2315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4599-20	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 Koh K, Ishiura H, Shimazaki H, Tsutsumiuchi M, Ichinose Y, Nan H, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, Takiyama Y	4. 巻 8
2. 論文標題 VPS13D-related disorders presenting as a pure and complicated form of hereditary spastic paraplegia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Genet Genomic Med	6. 最初と最後の頁 e1108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1108	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, Ichinose Y, Tanaka M, Koh K, Ishiura H, Mitsui J, Mizukami H, Morimoto M, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, Takiyama Y	4. 巻 64
2. 論文標題 UBAP1 mutations cause juvenile-onset hereditary spastic paraplegias (SPG80) and impair UBAP1 targeting to endosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 1055-1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0670-9	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 高 紀信、南 海天、一瀬佑太、石浦浩之、辻 省次、瀧山嘉久	4. 巻 2
2. 論文標題 遺伝性痙性対麻痺の新規治療ターゲット探求のための原因遺伝子探索	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1247-1253
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 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 -

1. 著者名 Tsuchiya M, Koh K, Ishida A, Ichinose Y, Shindo K, Takiyama Y	4. 巻 397
2. 論文標題 A Japanese family with a novel nonsense mutation in the spastin gene associated with both cerebellar ataxia and cognitive impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 114-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.12.025	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 Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, Aoki M, Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, Takiyama Y, Haginoya K	4. 巻 64
2. 論文標題 A novel homozygous mutation of the TFG gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 171-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0538-4	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 Shindo K, Sato T, Murata H, Ichinose Y, Hata T, Takiyama Y	4. 巻 19
2. 論文標題 Spinocerebellar ataxia type 31 associated with REM sleep behavior disorder: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurol	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1238-1	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, Shimozono K, Ichinose Y, Tsuchiya M, Koh K, Hiraide M, Takiyama Y	4. 巻 58
2. 論文標題 Exome sequencing reveals a novel homozygous frameshift mutation in the CYP7B1 gene in a Japanese patient with SPG5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 719-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1839-18	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, Nagasaka T, Shindo K, Takiyama Y	4. 巻 40
2. 論文標題 Decreasing 123I-ioflupane SPECT accumulation and 123I-MIBG myocardial scintigraphy uptake in a patient with a novel homozygous mutation in the ZFYVE26 gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 429-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-018-3603-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 Koh K, Ichinose Y, Ishiura H, Nan H, Mitsui J, Takahashi J, Sato W, Itoh Y, Hoshino K, Tsuji S, Takiyama Y, Japan Spastic Paraplegia Research Consortium	4. 巻 64
2. 論文標題 PLA2G6-associated neurodegeneration presenting as a complicated form of hereditary spastic paraplegia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 55-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0519-7	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, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y	4. 巻 8
2. 論文標題 JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Sci	6. 最初と最後の頁 pii: E153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci8080153	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 Koh K, Ishiura H, Beppu M, Shimazaki H, Ichinose Y, Mitsui J, Kuwabara S, Tsuji S, Takiyama Y, Japan Spastic Paraplegia Research Consortium	4. 巻 63
2. 論文標題 Novel mutations in the ALDH18A1 gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 1009-1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0477-0	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 Mukai M, Koh K, Ohnuki Y, Nagata E, Takiyama Y, Takizawa S	4. 巻 57
2. 論文標題 Novel SPG11 mutations in a patient with symptoms mimicking multiple sclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 3183-3186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0976-18	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 一瀬佑太、高 紀信、石浦浩之、戸田達史、辻 省次、JASPAC、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23回日本臨床脳神経外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三橋 泉、中馬越清隆、高 紀信、瀧山嘉久、玉岡 晃
2. 発表標題 GBA遺伝子に新規ホモ接合性ナンセンス変異を認めた遺伝性痙性対麻痺46型の姉妹例
3. 学会等名 第234回日本神経学会関東・甲信越地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ichinose Y, Nan H, Koh K, Tanaka M, Ishiura H, Mitsui J, Mizukami H, Morimoto M, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, Takiyama Y
2. 発表標題 A clinical and genetic study of SPG80, the new type of hereditary spastic paraplegia
3. 学会等名 The 61th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koh K, Ishiura H, Kimura T, Nakamagoe K, Nakamura K, Ichinose Y, Yoshikawa H, Sunada Y, Tamaoka A, Yamada M, Tsuji S, Takiyama Y, JASPAC
2. 発表標題 Clinical and genetic study of SPG46 in Japan
3. 学会等名 The 61th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高 紀信、石浦浩之、一瀬佑太、南 海天、田中真生、三井 純、辻 省次、瀧山嘉久、JASPAC
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺の臨床・分子遺伝学 -最近の話題-
3. 学会等名 第412回山梨神経の会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 一瀬佑太、南 海天、高 紀信、田中真生、石浦浩之、三井 純、下邸華菜、森本昌史、濱田 駿、大塚稔久、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子候補の抽出
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 高 紀信、石浦浩之、嶋崎晴雄、堤内路子、佐竹紅音、土屋 舞、南 海天、一瀬佑太、長坂高村、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 VPS13D関連疾患の臨床・遺伝学的検討
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 一瀬佑太、南 海天、下園啓介、土屋 舞、高 紀信、平井出正紀、長坂高村、瀧山嘉久
2. 発表標題 CYP7B1遺伝子に新規フレームシフト変異を認めたSPG5の66歳女性例
3. 学会等名 第228回日本神経学科宇関東・甲信越地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一瀬佑太、南 海天、高 麗華、新藤和雅、瀧山嘉久
2. 発表標題 幼児期発症の純粋型痙性失調症 (SPG80) の49歳女性例
3. 学会等名 第231回日本神経学科宇関東・甲信越地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka M, Koh K, Takiyama Y, Tsuji S
2. 発表標題 A new method to detect potential causative genes for spastic paraplegia utilizing aggregate data of whole exome sequencing.
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takegami N, Ishiura H, Iwata NK, Murai H, Yasaka K, Takuma H, Tamaoka A, Koh K, Takiyama Y, Tsuji S, Toda T, Goto J
2. 発表標題 Clinical and genetic analysis of three Japanese SPG3A families
3. 学会等名 The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土屋 舞、高 紀信、一瀬佑太、瀧山嘉久
2. 発表標題 痙性対麻痺に認知機能低下と小脳性運動失調を合併したSPG4一家系の臨床・遺伝学的検討
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 小竹泰子、高 紀信、瀧山嘉久、石浦浩之、辻 省次、吉田光宏
2. 発表標題 ATP13A2遺伝子のp.A1a885Asp (c.2654C>A) 変異を認めた遺伝性痙性対麻痺の1家系
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 高 紀信、石浦浩之、一瀬佑太、田中真生、三井 純、JASPAC、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 Japan Spastic Paraplegia Research Consortium: 分かったこと、分からないこと
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 一瀬佑太、高 紀信、石浦浩之、戸田達史、辻 省次、瀧山嘉久、JASPAC
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺へのITB療法
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高 紀信、一瀬佑太、石浦浩之、三井 純、高橋純哉、佐藤和貴郎、伊藤義彰、星野恭子、JASPAC、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 PLA2G6遺伝子変異は遺伝性痙性対麻痺を引き起こす
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 佐竹紅音、村田博朗、栗田尚史、佐藤統子、名取高広、羽田貴礼、一瀬佑太、新藤和雅、瀧山嘉久
2. 発表標題 髄腔内バクロフェン療法を導入した孤発性痙性対麻痺の65歳女性例
3. 学会等名 第413回山梨神経の会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川樹、木村裕子、三野俊和、竹内潤、田村暁子、武田景俊、逢坂麻由子、高紀信、小坂理、安部貴人、瀧山嘉久、伊藤義彰
2. 発表標題 PLA2G6遺伝子にホモ接合性p.R635Q変異を認めた遺伝性痙性対麻痺の一症例
3. 学会等名 第111回日本神経学会近畿地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧山嘉久
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺の診断と治療
3. 学会等名 第61回山梨大学医師会講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木隆助、高 紀信、石浦浩之、羽生修二、土屋 舞、一瀬佑太、新藤和雅、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 家系内に末梢神経障害の混在を認めた遺伝性痙性対麻痺の36歳女性例
3. 学会等名 第26回Nagano Neurology Conference
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 一瀬佑太、南 海天、下園啓介、土屋 舞、高 紀信、平井出正紀、長坂高村、瀧山嘉久
2. 発表標題 CYP7B1遺伝子に新規フレームシフト変異を認めたSPG5の66歳女性例
3. 学会等名 第228回日本神経学会関東・甲信越地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥根 祥、石井一弘、高 紀信、瀧山嘉久、石浦浩之、田中真生、辻 省次、玉岡 晃
2. 発表標題 精神遅滞、痙性対麻痺、脳梁菲薄化と白質病変を認めた40歳男性例
3. 学会等名 第228回日本神経学会関東・甲信越地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一瀬佑太、南 海天、高 紀信、田中真生、石浦浩之、三井 純、下邨華菜、森本昌史、濱田 駿、大塚稔久、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子候補の抽出
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 高 紀信、石浦浩之、嶋崎晴雄、堤内路子、佐竹紅音、土屋 舞、南 海天、一瀬佑太、長坂高村、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 VPS13D関連疾患の臨床・遺伝学的検討
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 瀧山嘉久	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2091
3. 書名 今日の診断指針	

1. 著者名 瀧山嘉久	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 368
3. 書名 神経疾患最新の治療 2018-2020	

1. 著者名 瀧山嘉久	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 392
3. 書名 神経変性疾患ハンドブック	

1. 著者名 瀧山嘉久	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 280
3. 書名 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン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
研究分担者	高 紀信 (Koh Kishin) (00622557)	山梨大学・大学院総合研究部・臨床助教 (13501)	
研究分担者	一瀬 佑太 (Ichinose Yuta) (90644782)	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	Harvard Medical School			
----	------------------------	--	--	--