

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07503

研究課題名(和文) 脊髄小脳失調症新規モデルマウスを用いた病態解明と治療法開発

研究課題名(英文) Elucidation of pathophysiology and development of treatment for spinocerebellar ataxia using a novel mouse model

研究代表者

土井 宏 (DOI, Hiroshi)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：10326035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは脊髄小脳失調症42型(SCA42)の原因として知られるCACNA1GのR1715H変異をCRISPR/Cas9を用いたゲノム編集により導入したノックインマウス(Cacna1g_R1723H_KIマウス)を作成した。変異ノックインマウスは失調症状、Purkinje細胞(PC)脱落を呈した。PCの電気生理学的検査において、ホモノックインマウスで電流電圧曲線の変化、rebound firingの減少を認めた。このように、申請者らはSCA42モデルマウスの確立に成功した。さらにT型VGCC機能修飾薬の経口投与を行い、ヘテロノックインマウスの失調症状、神経変性が改善を示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SCA分野においては、現時点で有効な疾患修飾治療が存在しない。SCA42自体は希少疾患であるが、本研究ではSCA42の症状を再現するモデルの開発に成功し、チャネル機能修飾治療により失調症状、神経変性が抑制されることを示唆する所見を得た。この結果は、SCAの新たな疾患修飾治療の可能性を示したものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Mouse model (Cacna1g_R1723H_KI) with the R1723H variant in Cacna1g corresponding to the R1715H variant of CACNA1G, which is responsible for spinocerebellar ataxia type 42 (SCA42), were developed by genome editing using CRISPR / Cas9. Behavioral analysis confirmed that both heterozygous and homozygous knock-in mice showed ataxia on the rotarod and footprint tests. Pathologically, degeneration of Purkinje cells (PCs) was observed at week 50 in both heterozygous and homozygous knock-in mice. Electrophysiological analysis of the PC revealed a positive shift in the current-voltage curve and a reduced frequency of rebound firing in homozygous knock-in mice. Therefore, we conclude that the SCA42 model has been established. Furthermore, oral administration of T-type VGCC modifier showed improvement in ataxia and PC neurodegeneration in heterozygous knock-in mice.

研究分野：神経内科学

キーワード：spinocerebellar ataxia mouse model calcium channel

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年の新型 DNA シーケンサー技術の向上により、申請者らは研究対象としてきた常染色体優性 SCA 家系において、*CACNA1G* 変異、c. 5144 G>C [p.R1715H] を同定した。*CACNA1G* は、低電位活性化型の T 型電位依存性カルシウムチャネル (Voltage-gated calcium channels: VGCCs) の一種である Cav3.1 をコードしており、神経細胞の興奮性の制御に重要な役割を果たしている。Cav3.1 は神経細胞の静止膜電位において部分的に不活性化されているが、短時間の過分極 (抑制性のシナプスイベントなど) で、部分的不活性化状態から回復し、rebound bursting と呼ばれる現象を惹起する。この現象は特に視床-皮質サーキットにおいて重要であるが、小脳歯状核においてもその重要性が知られている。これまでに *Cacnalg* ノックアウトマウスでは、rebound bursting が欠如し、バクロフェン誘導性の spike-and-wave discharge (SWDs) が見られず、欠神発作の原因となる SWDs 産生に Cav3.1 が関与することが示された一方で、ノックアウトでは運動機能、生存には影響を与えないことより¹、単純な loss-of-function では小脳失調は生じないと考えられていた。逆に野生型 (WT) *Cacnalg* の過剰発現では、視床-大脳皮質ネットワークの亢進により、SWDs 産生、欠神発作様症状を呈すること²が知られていたが小脳失調の原因とはなっていない。R1715 変異はチャネル開口に重要な gating charge residue の一つをなすアミノ酸の変異である。変異によりチャネル開口の挙動が変化することが細胞モデルで確かめられている^{3, 4}。

研究開始時点で *CACNA1G* 変異による SCA は他グループからの報告を含めて 8 家系知られていたが、変異として報告されているものは全て R1715H 変異であった。Cav3.1 は 4 つのドメインそれぞれの S4 segment に複数の gating charge residue を持つが、なぜ他の gating charge residue の変異により SCA をきたした報告がないのか (実際には当該変異が原因でなく近傍のリピート伸長等他の変異が原因等の可能性は全くないのか)、研究開始時点で *CACNA1G* 変異に伴う SCA 病型を再現した動物モデルは存在せず、R1715H 変異のみで SCA 症状を発症するのか、また発症する場合の神経変性機序はどのようなものか、変異は gain-of-toxic-function か loss-of-function か、薬剤による Ca チャネル修飾は治療につながる可能性があるか、など多くの解決すべき課題が存在していた。

2. 研究の目的

上記のような研究背景のもと、本研究では *CACNA1G* の R1715H 変異をゲノム編集により導入・作成したノックインマウス (*Cacnalg_R1723H_KI* マウス) を行動面、病理学的側面、電気生理学的側面から多面的に解析することで、いまだ存在しない *CACNA1G* 変異 SCA モデルマウスを確立すること、また T 型 VGCC 修飾薬を用いた、新たな SCA 治療法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

***Cacnalg_R1723H_KI* マウスの行動解析・モデルマウスとしての確立**

SCA 原因変異 R1715H を導入したノックインマウスの作成はすでに完了している。WT、ヘテロ、ホモノックインマウスに対し Wire hang test、Rotarod test、Footprint test など運動機能を中心に行動解析を行う。

***Cacnalg_R1723H_KI* マウスの病理学的解析**

病理学的解析に際しては HE 染色によるプルキンエ細胞数の評価、GFAP 染色を用いたアストロサイトの形態学的異常の評価、抗 Cav3.1 抗体を用いた免疫染色など多角的な病理学的解析を行う。また、分子層菲薄化の検討を行う。

***Cacnalg_R1723H_KI* マウスの電気生理学的**

また、それぞれのマウス脳について、急性スライスを用いてパッチクランプを行い、変異がもたらす電氣的活動の変化を解析する。

***Cacnalg_R1723H_KI* マウスの VGCC 機能修飾薬の効果の確認**

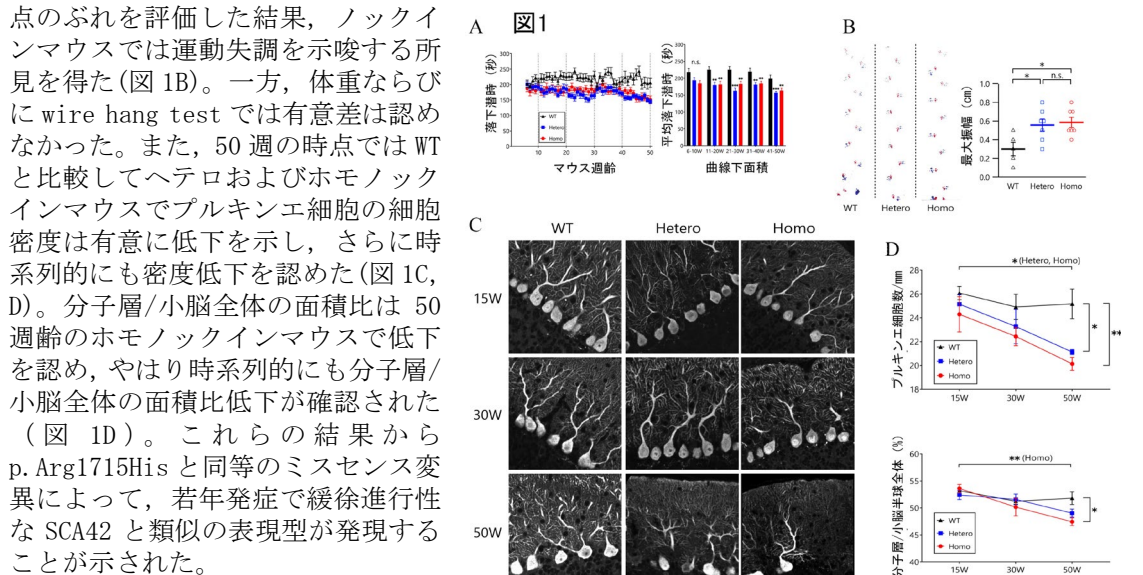
Cacnalg ノックアウトマウスの解析では運動機能、生存には影響を与えないことが示されている。変異が gain-of-toxic-function であるとの立場からは T 型 VGCC 阻害薬 (TCI: T-type channel inhibitor) および促進薬 (TCE: T-type channel enhancer) を 10 週以降のオスを対象として経口投与する。行動解析、病理学的評価を行う。

4. 研究成果

***Cacnalg_R1723H_KI* マウスの行動解析・モデルマウスとしての確立および *Cacnalg_R1723H_KI* マウスの病理学的・生化学的解析**

CACNA1G のミスセンス変異により、実際に SCA42 が発症することを示すため、また SCA42 の治療モデルを開発するために CRISPR/Cas9 システムを用いて *Cacnalg* 遺伝子に p.Arg1723His (NM_009783) (ヒト p.Arg1715His に相当) 変異を導入した *Cacnalg_R1723H_KI* マウスを作成し

た。Rotarod テストで評価を行ったところ 11-20W 以降ヘテロ、ホモノックインマウス共に運動機能の低下を認めた (図 1A)。また 50 週齢マウスにおいて foot print test で後脚の足跡の中



Cacna1g_R1723H_KIマウスの電気生理学的

・T型カルシウム電流の電位依存性変化

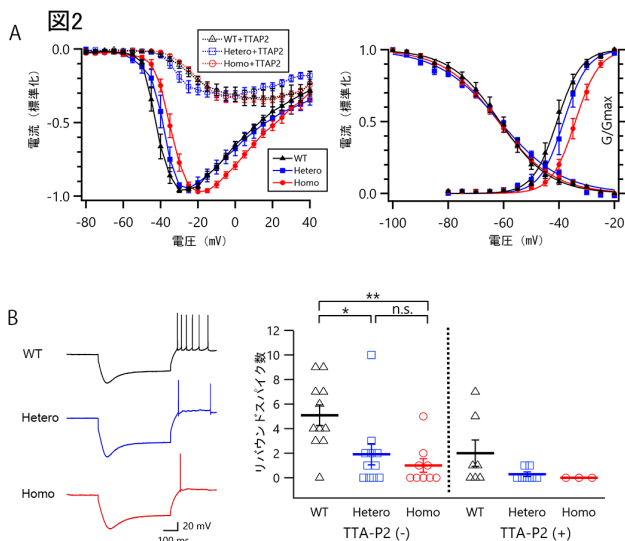
急性小脳スライスのプルキンエ細胞をターゲットにした電圧固定実験で T 型カルシウム電流を単離し測定を行った。電流の最大値は各遺伝子型で有意差を認めなかったが、標準化電流電圧曲線は、ヘテロ、ホモノックインマウスでは WT と比較し正方向へのシフトする傾向があり、ホモノックインマウスでは開口期曲線 (steady state activation curve) の half-activation potential (カルシウムチャネルの 50%が開口する電位) が有意に正方向へシフトすることが確認され (図 2A), チャネルの活性化にはより大きな脱分極が必要であることが示唆された。また、先行研究において細胞モデルで示されたカルシウム電流の変化がプルキンエ細胞でも確認されたことになる。

・プルキンエ細胞のリバウンドスパイクの減少

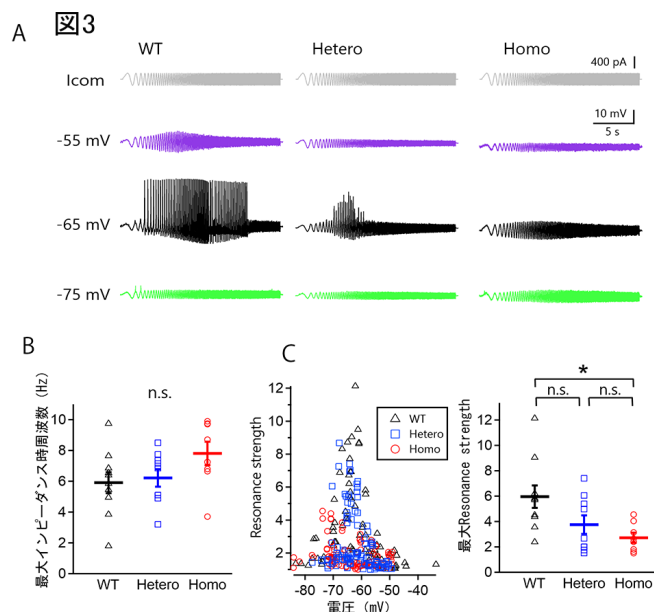
上記で示した電位依存性変化がプルキンエ細胞の発火にどのような影響を与えるかを調べるために、電流固定法で活動電位を記録したが、静止膜電位ならびに自発発火頻度には有意差は認めなかった。T 型カルシウムチャネルは過分極により不活化状態が解除される特徴を持つため、次に過分極後に誘発されるリバウンドスパイクの解析を行った。その結果、ヘテロならびにホモノックインマウスでリバウンドスパイクの有意な減少を認めた (図 2B)。さらに、T 型カルシウムチャネル阻害剤 TTA-P2 投与によってリバウンドスパイク自体が抑制された点から、p. Arg1723His 変異が、過分極直後のプルキンエ細胞の興奮性に影響を与えることが強く示唆された。一方で登上線維 (climbing fiber: CF) 刺激で得られるプルキンエ細胞の興奮性シナプス後電流 (excitatory postsynaptic current: EPSC), 連続刺激による paired-pulse depression および平行線維 (parallel fiber: PF) 刺激で得られる EPSC, 連続刺激による paired-pulse facilitation は WT とヘテロ、ホモマウスで変化がなく、抑制性シナプス後電流 (inhibitory postsynaptic current: IPSC) に関しても変化を認めなかったことから、p. Arg1723His 変異はシナプス伝達に異常をきたさないことを確認した⁵。また、WT, ホモノックインマウスでシナプス可塑性の評価のため PF 刺激後、プルキンエ細胞を脱分極するプロトコールで長期抑圧を誘導し、解析したが、WT とホモノックインマウスで変化を認めなかった⁵。

・下オリーブ核神経細胞の Resonance の変化

プルキンエ細胞以外で Cav3.1 が多く発現している下オリーブ核 (inferior olivary nucleus: ION) 神経細胞においては周期的膜電位変動が認められる。周期的膜電位変動の基盤には特定の周波数を持った電流入力を増幅して電圧出力する resonance 特性が重要であるとされ、



resonanceの特性発生には、過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル（HCN1）が関与する一方、振幅の増幅には、Ca_v3.1が関与すると報告されている⁶。ION神経細胞にテトロドトキシン存在下に連続的に周波数の変わるサインカーブ状電流（I_{com}）を注入すると、いずれの群でも膜電位変化の増幅が誘発された（図3A）。細胞膜のインピーダンスが最大値をとる電流の周波数は各群間で同様の結果であったが（図3B）、resonance強度を（最大のインピーダンス/1 Hz時のインピーダンス）と定義し、定量化した結果、ホモノックインマウスでは有意にresonance強度の低下を認めた（図3C）。つまり、p.Arg1723His変異により、ION神経細胞の周期的膜電位変動に障害を来す可能性が示唆された。プルキンエ細胞は一つのION神経細胞のCFからシナプスを受けており、IONの周期的膜電位変動障害はプルキンエ細胞の機能障害、運動失調につながる可能性がある。



*Cacna1g*_R1723H_KIマウスのVGCC機能修飾薬の効果の確認

現在、TCIの一種の投与によってヘテロノックインマウスでは、30週齢以降の失調症状、50週齢におけるプルキンエ細胞変性が有意に改善される所見を認めた。引き続きTCIおよびTCE投与を継続し評価を継続する予定である。

参考文献

1. Kim D, et al. Lack of the burst firing of thalamocortical relay neurons and resistance to absence seizures in mice lacking alpha_{1G} T-type Ca²⁺ channels. *Neuron*. 2001;31:35-45.
2. Ernst WL, et al. Genetic enhancement of thalamocortical network activity by elevating alpha 1g-mediated low-voltage-activated calcium current induces pure absence epilepsy. *J Neurosci*. 2009;29:1615-25.
3. Coutelier M, et al. A Recurrent Mutation in *CACNA1G* Alters Cav3.1 T-Type Calcium-Channel Conduction and Causes Autosomal-Dominant Cerebellar Ataxia. *Am J Hum Genet*. 2015;97:726-37.
4. Morino H, et al. A mutation in the low voltage-gated calcium channel *CACNA1G* alters the physiological properties of the channel, causing spinocerebellar ataxia. *Mol Brain*. 2015;8:89.
5. Hashiguchi S, et al. Ataxic phenotype with altered Cav3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiol Dis*. 2019;130:104516.
6. Matsumoto-Makidono Y, et al. Ionic Basis for Membrane Potential Resonance in Neurons of the Inferior Olive. *Cell Rep*. 2016;16:994-1004.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hashiguchi Shunta, Doi Hiroshi, et al.	4. 巻 130
2. 論文標題 Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 104516 ~ 104516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2019.104516	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 Doi Hiroshi, Okubo Masaki, Fukai Ryoko, Fujita Atsushi, Mitsuhashi Satomi, Takahashi Keita, Kunii Misako, Tada Mikiko, Fukuda Hiromi, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Sone Jun, Sobue Gen, Takeuchi Hideyuki, Matsumoto Naomichi, Tanaka Fumiaki	4. 巻 88
2. 論文標題 Reply to "GGC Repeat Expansion of NOTCH2NLC is Rare in European Leukoencephalopathy"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 642 ~ 643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25819	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 Nakamura Haruko, Doi Hiroshi, Mitsuhashi Satomi, Miyatake Satoko, Katoh Kazutaka, Frith Martin C., Asano Tetsuya, Kudo Yosuke, Ikeda Takuya, Kubota Shun, Kunii Misako, Kitazawa Yu, Tada Mikiko, Okamoto Mitsuo, Joki Hideto, Takeuchi Hideyuki, Matsumoto Naomichi, Tanaka Fumiaki	4. 巻 65
2. 論文標題 Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 475 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0733-y	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 Komiya Hiroyasu, Takeuchi Hideyuki, Ogawa Yuki, Hatooka Yuki, Takahashi Keita, Katsumoto Atsuko, Kubota Shun, Nakamura Haruko, Kunii Misako, Tada Mikiko, Doi Hiroshi, Tanaka Fumiaki	4. 巻 13
2. 論文標題 CCR2 is localized in microglia and neurons, as well as infiltrating monocytes, in the lumbar spinal cord of ALS mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	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) 10.1038/s10038-020-0733-y	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 Kunii Misako, Doi Hiroshi, Hashiguchi Shunta, Matsuishi Toyojiro, Sakai Yasunari, Iai Mizue, Okubo Masaki, Nakamura Haruko, Takahashi Keita, Katsumoto Atsuko, Tada Mikiko, Takeuchi Hideyuki, Ishikawa Taro, Miyake Noriko, Saitsu Hiroto, Matsumoto Naomichi, Tanaka Fumiaki	4. 巻 416
2. 論文標題 De novo CACNA1G variants in developmental delay and early-onset epileptic encephalopathies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 117047 ~ 117047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00607-3	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 Ogasawara Masashi, Iida Aritoshi, Kumutpongpanich Theerawat, Ozaki Ayami, Oya Yasushi, Konishi Hirofumi, Nakamura Akinori, Abe Ryuta, Takai Hiroshi, Hanajima Ritsuko, Doi Hiroshi, Tanaka Fumiaki, Nakamura Hisayoshi, Nonaka Ikuya, Wang Zhaoxia, Hayashi Shinichiro, Noguchi Satoru, Nishino Ichizo	4. 巻 8
2. 論文標題 CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-01084-4	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 Sone Jun, et al.	4. 巻 51
2. 論文標題 Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 1215 ~ 1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0459-y	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 Okubo Masaki, Doi Hiroshi, et al.	4. 巻 86
2. 論文標題 GGC Repeat Expansion of NOTCH2NLC in Adult Patients with Leukoencephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 962 ~ 968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25586	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 Yamaura Genpei, Higashiyama Yuichi, Kusama Kaori, Kunii Misako, Tanaka Kenichi, Koyano Shigeru, Nakashima Mitsuko, Tsurusaki Yoshinori, Miyake Noriko, Saitsu Hiroto, Iwahashi Yukiko, Joki Hideto, Matsumoto Naomichi, Doi Hiroshi, Tanaka Fumiaki	4. 巻 58
2. 論文標題 Novel <i>VRK1</i> Mutations in a Patient with Childhood-onset Motor Neuron Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2715 ~ 2719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2126-18	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 Hayashi Noriko, Doi Hiroshi, Kurata Yoichi, Kagawa Hiroyuki, Atobe Yoshitoshi, Funakoshi Kengo, Tada Mikiko, Katsumoto Atsuko, Tanaka Kenichi, Kunii Misako, Nakamura Haruko, Takahashi Keita, Takeuchi Hideyuki, Koyano Shigeru, Kimura Yayoi, Hirano Hisashi, Tanaka Fumiaki	4. 巻 160
2. 論文標題 Proteomic analysis of exosome-enriched fractions derived from cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 43 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2126-18	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 Fukai Ryoko, Takahashi Keita, Abe Hiroyuki, Higashiyama Yuichi, Doi Hiroshi, Takeuchi Hideyuki, Tanaka Fumiaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Non-traumatic Acute Epidural Hematoma in Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00763	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 Den Kouhei, Kudo Yosuke, Kato Mitsuhiro, Watanabe Kosuke, Doi Hiroshi, Tanaka Fumiaki, Oguni Hirokazu, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Mitsuhashi Satomi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Recurrent NUS1 canonical splice donor site mutation in two unrelated individuals with epilepsy, myoclonus, ataxia and scoliosis - a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1489-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 Haruko, Komiya Hiroyasu, Uematsu Eri, Nakae Yoshiharu, Tanaka Kenichi, Kunii Misako, Tada Mikiko, Joki Hideto, Koyano Shigeru, Matsumoto Naomichi, Doi Hiroshi, Takeuchi Hideyuki, Tanaka Fumiaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Adult-onset vocal cord paralysis in slow-channel congenital myasthenic syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology: Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 e45 ~ e47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/CPJ.0000000000000599	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 Doi Hiroshi, et al.	4. 巻 63
2. 論文標題 Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 417 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-017-0408-5	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 Kunii M., Doi H., Ishii Y., Ohba C., Tanaka K., Tada M., Fukai R., Hashiguchi S., Kishida H., Ueda N., Kudo Y., Kugimoto C., Nakano T., Udaka N., Miyatake S., Miyake N., Saitsu H., Ito Y., Takahashi K., Nakamura H., Tomita-Katsumoto A., Takeuchi H., Koyano S., Matsumoto N., Tanaka F.	4. 巻 94
2. 論文標題 Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using a custom-designed gene panel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 232 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13371	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 Joki Hideto, Higashiyama Yuichi, Nakae Yoshiharu, Kugimoto Chiharu, Doi Hiroshi, Kimura Katsuo, Kishida Hitaru, Ueda Naohisa, Nakano Tatsu, Takahashi Tatsuya, Koyano Shigeru, Takeuchi Hideyuki, Tanaka Fumiaki	4. 巻 385
2. 論文標題 White matter hyperintensities on MRI in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with dementia, and Alzheimer's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 99 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.12.018	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 Takahashi Keita, Takeuchi Hideyuki, Kurihara Yuji, Doi Hiroshi, Kunii Misako, Tanaka Kenichi, Nakamura Haruko, Fukai Ryoko, Tomita-Katsumoto Atsuko, Tada Mikiko, Higashiyama Yuichi, Joki Hideto, Koyano Shigeru, Takei Kohtarō, Tanaka Fumiaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid level of Nogo receptor 1 antagonist lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) correlates inversely with the extent of neuroinflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-018-1084-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 Takahashi Keita, Asano Tetsuya, Higashiyama Yuichi, Koyano Shigeru, Doi Hiroshi, Takeuchi Hideyuki, Tanaka Fumiaki	4. 巻 24
2. 論文標題 Two cases of anaphylactic shock by methylprednisolone in neuromyelitis optica	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Multiple Sclerosis Journal	6. 最初と最後の頁 1514 ~ 1516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1352458518763099	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 Miyatake Satoko, et al.	4. 巻 84
2. 論文標題 Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 843 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25367	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 Hamanaka K., Takahashi K., Miyatake S., Mitsuhashi S., Hamanoue H., Miyaji Y., Fukai R., Doi H., Fujita A., Imagawa E., Iwama K., Nakashima M., Mizuguchi T., Takata A., Miyake N., Takeuchi H., Tanaka F., Matsumoto N.	4. 巻 94
2. 論文標題 Confirmation of SLC5A7-related distal hereditary motor neuropathy 7 in a family outside Wales	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 274 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13369	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 Yahikozawa Hiroyuki, Miyatake Satoko, Sakai Toshiaki, Uehara Takeshi, Yamada Mitsunori, Hanyu Norinao, Futatsugi Yasuhiro, Doi Hiroshi, Koyano Shigeru, Tanaka Fumiaki, Suzuki Atsushi, Matsumoto Naomichi, Yoshida Kunihiro	4. 巻 17
2. 論文標題 A Japanese Family of Spinocerebellar Ataxia Type 21: Clinical and Neuropathological Studies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Cerebellum	6. 最初と最後の頁 525 ~ 530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-018-0941-6	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 土井 宏、田中 章景	4. 巻 122
2. 論文標題 【もっとうまくいく！病診連携の「伝え方」 わかりやすく伝えるための診療情報提供書作成のコツ】第11章<診療科別>コンサルトのポイント E. 脳神経内科へのコンサルト 歩行障害.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 564 ~ 566
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 土井 宏、田中 章景	4. 巻 36
2. 論文標題 【ニューロジェネティクス新時代 次世代シーケンサーが拓く新しい世界】筋疾患・神経疾患のジェネティクス 筋萎縮性側索硬化症.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 206 ~ 209
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 土井 宏、田中 章景	4. 巻 89
2. 論文標題 【中枢神経疾患における末梢神経障害】 有棘赤血球舞蹈病における末梢神経障害.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 457-462
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 土井 宏、田中 章景	4. 巻 89
2. 論文標題 【中枢神経疾患における末梢神経障害】 有棘赤血球舞蹈病における末梢神経障害.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 457-462
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 土井 宏、田中 章景	4. 巻 89
2. 論文標題 【中枢神経疾患における末梢神経障害】 有棘赤血球舞蹈病における末梢神経障害.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 457-462
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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 土井宏、他
2. 発表標題 LTDと小脳疾患：SCA42のモデルマウスの解析
3. 学会等名 第11回日本小脳学会学術集会・総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土井宏、他
2. 発表標題 Genetic analysis of adult leukoencephalopathies
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋口俊太、土井宏、他
2. 発表標題 Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Doi, Shunta Hashiguchi, Misako Kunii, Yukihiro Nakamura, Misa Shimuta, Etsuko Suzuki, Masaki Okubo, Toshikuni Sasaoka, Hideyuki Takeuchi, Taro Ishikawa, Fumiaki Tanaka
2. 発表標題 Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土井宏、他
2. 発表標題 Clinical characteristics of four patients with ERCC4 mutations manifesting ataxia phenotype.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	竹内 英之 (Takeuchi Hideyuki) (30362213)	横浜市立大学・医学部・准教授 (22701)	

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	田中 章景 (Tanaka Fumiaki) (30378012)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	
研究分担者	國井 美紗子 (Kunii Misako) (80725200)	横浜市立大学・医学部・助教 (22701)	

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