

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 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21659219

研究課題名（和文） パーキンソン病患者における腸内細菌叢の網羅的検討による新規発症機序の探索

研究課題名（英文） Metagenomic analysis of Parkinson's disease patients' gut microflora

研究代表者

岩田 淳（IWATA ATSUSHI）

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：40401038

研究成果の概要（和文）：

孤発性パーキンソン病の発症の原因として腸内細菌叢の異常を想定した。患者 10 名，正常対照 10 名の腸内細菌ゲノム DNA を DGGE 法により比較し，患者特異的なものを 3 種同定した。今後，さらなる症例の積み重ねによる結果の確認が必要と考える。

研究成果の概要（英文）：

As a cause of sporadic Parkinson's disease, we hypothesized that the gut microflora in patients might be compromised. We took 10 stool samples and extracted DNA from patients and compared with 10 control samples. DGGE analysis revealed three distinctive bands in the patient group, which was sequenced and identified. Further analysis of large number samples are needed to confirm the result.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	700,000	0	700,000
2010 年度	900,000	0	900,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	390,000	3,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：神経分子病態学，メタゲノミクス

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は最も多い孤発性神経変性疾患の一つだが，その原因は不明である。初発症状として消化器症状を認める事が多く，脳内の神経細胞に認められる者と同一の Lewy 小体を腸内神経叢の神経細胞内に求めることが確認されており，食餌などからの外的毒素の関与が疑われる。

2. 研究の目的

パーキンソン病患者での腸内細菌叢を正常

と比較し，異常な菌種の存在の有無を検討する。

3. 研究の方法

パーキンソン病患者 10 名，及び主にその配偶者を正常対照とする 10 名について，採便し，そこから細菌由来の DNA を精製する。それらを細菌の 18S-rRNA の DNA 特異的なプライマーによって増幅，DGGE 法により展開し，患者特異的なバンドを検出する。そのバンドより DNA を回収，再度 PCR 法によって増幅し，

直接塩基配列決定法により菌種を同定する。

4. 研究成果

患者特異的なバンドを3つ同定した。それぞれ直接塩基配列決定法によりデータベース照合を行い、*Bacteroides stercoris*, *Lactobacillus gasseri*と100%一致、もう一つは*Bifidobacterium ruminantium*と99.6%一致したが、未知種と考えられた。

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6件)

1. Junji Koya, Atsushi Iwata, Fumihiko Nakamura, Motoshi Ichikawa, Shoji Tsuji, Mineo Kurokawa
Fludarabine may overcome resistance to rituximab in IgM-related neuropathy
Journal of Neurological Sciences, 15;315(1-2):150-2, 2012, (査読有)
2. Yu Nagashima, Hisatomo Kowa, Shoji Tsuji, Atsushi Iwata
FAT10 binds to polyglutamine proteins and modulates their solubility.
Journal of Biological Chemistry, 286(34):29594-600, 2011, (査読有)
3. Lumine Matsumoto, Hiroshi Takuma, Akira Tamaoka, Hiroshi Kurisaki, Hidetoshi Date, Shoji Tsuji, Atsushi Iwata
CpG Demethylation Enhances Alpha-Synuclein Expression and Affects the Pathogenesis of Parkinson's Disease.
PLOS One, 5(11):e15522, 2010, (査読有)
4. Hida, Hisatomo Kowa, Atsushi Iwata (corresponding author), Masaki Tanaka, Shin Kwak, and Shoji Tsuji
Aceruloplasminemia in a Japanese woman with a novel mutation of CP gene: Clinical presentations and analysis of genetic and molecular pathogenesis
Journal of the Neurological Sciences, 298, 136-9, 2010, (査読有)
5. Michiko Tsutsumiuchi, Izumi Sugimoto, Hidetoshi Date, Atsushi Iwata, Jun Shimizu, Shoji Tsuji
IFN β -1b may become a trigger for severe exacerbation in Japanese patients with optico-spinal multiple sclerosis in neuromyelitis optica spectrum.
Neurology, 75(16):1423-7, 2010, (査読有)
6. Yuichiro Shirota, Atsushi Iwata, Hiroyuki Ishiura, Meiko Hashimoto, Jun Goto, Jun Shimizu, Ritsuko Hanajima, Jun Nakajima, Yutaka Takazawa, and Shoji Tsuji

Upper-limb predominant familial amyloid polyneuropathy diagnosed by lung tissue
Internal Medicine, 2010;49(15):1627-3, 2010, (査読有)

[学会発表] (計17件)

1. Yuri Koide, Toshihiro Hayashi, W Gonoi, M Katsura, A Kunimatsu, Shoji Tsuji, Atsushi Iwata
Occipital hypoperfusion in Lewy body disease with visual hallucinations using pseudo-continuous arterial spin labeling MRI
Society for Neuroscience
Nov, Washington, D.C., USA, NOV 15, 2011
2. Kazushi Suzuki, Atsushi Iwata, Ooike Yumiko, Tomoko Nakao Shinya Kodashima, Kenichi Aizawa, Yoshiko Mizuno, Toru Suzuki, Tsutomu Yamazaki, Shoji Tsuji
Lifestyle-related diseases as risk factors for cognitive impairment - study on normal populations attending comprehensive medical checkups.
AAIC 2011
July 19, 2011, Paris, France
3. Atsushi Iwata, Hisatomo Kowa, Shoji Tsuji
Monitoring daily life activity reveals less consumed calories among dementia patients
AAIC 2011
July 17, 2011, Paris, France
4. Kazushi Suzuki, Yuri Koide, Wataru Gonoi, Toshihiro Hayashi, Kenichi Aizawa, Kurumi Fujii, Masaki Katsura, Shinya Kodashima, Yoshiko Mizuno, Tomoko Nakao, Yumiko Ooike, Toru Suzuki, Shoji Tsuji, Tsutomu Yamazaki, Akira Kunimatsu, Atsushi Iwata
Age Effect on Cerebral Blood Flow in Adults Using Pseudo-Continuous ASL
17th annual meeting of the Organization on Human Brain Mapping
Jun 27, 2011, Quebec City, QC, Canada
5. Atsushi Iwata, Yu Nagashima, Shoji, Tsuji
FAT10 binds to soluble polyglutamine proteins and modulates its aggregation.
The 40th annual meeting of Society for Neuroscience
Nov 17, 2010, San Diego, USA
6. Akatsuki Kubota, Hisatomo Kowa, Atsushi Iwata, Jun Shimizu, Shoji Tsuji
Assessment on muscle satellite cell population in inclusion body myositis
XII International Congress on Neuromuscular Diseases
Jul 19, 2010, Naples, Italy

7. Meiko Hashimoto, Hisatomo Kowa, Atsushi Iwata, Shoji Tsuji, Jun Shimizu
Clinical and pathological features of myopathy associated with antimitochondrial antibodies

XII International Congress on Neuromuscular Diseases
Jul 20, 2010, Naples, Italy

8. Kazushi Suzuki, Hisatomo Kowa, Yumiko Ooike, Motoko Seto, Kenichi Aizawa, Toru Suzuki, Tsutomu Yamazaki, Shoji Tsuji, Atsushi Iwata

The early detection of cognitive deterioration in normal populations attending medical checkups of the brain
ICAD 2010

Jul 12, 2010, Honolulu, HI, USA

9. Ryo Ohtomo, Yuichiro Shirota, Hiroyuki Ishiura, Hisatomo Kowa, Shoji Tsuji, Atsushi Iwata

A family of leukoencephalopathy, dementia, tremor, peripheral neuropathy and retinitis pigmentosa: a clinical description

ICAD 2010, Jul 11, 2010

Honolulu, HI, USA

10. Hisatomo Kowa, Ayumi Hida, Atsushi Iwata, Shin Kwak, Jun Shimizu, Shoji Tsuji
A Novel Mutation of CP Genes Inhibits Its Secretion and Causes Aceruloplasminemia.
62nd Annual Meeting of American Academy of Neurology

April 14, 2010, Toronto, ON, Canada

11. Lumine Matsumoto, Atsushi Iwata, Hisatomo Kowa, Yu Nagashima, Hiroshi Takuma, Akira Tamaoka, Hiroshi Kurisaki, Shoji Tsuji

Evaluation of SNCA CpG Island Methylation Level in Post-Mortem Brain of Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies.
62nd Annual Meeting of American Academy of Neurology

April 13, 2010, Toronto, ON, Canada

12. Lumine Matsumoto, Atsushi Iwata, Hisatomo Kowa, Shoji Tsuji

Epigenetical regulation of alpha-synuclein expression induced by dopamine.

The 39th annual meeting of Society for Neuroscience

October 19, 2009, Chicago, USA

13. Toji Miyagawa, Atsushi Iwata, Hisatomo Kowa, Takeshi Kwarabayashi, Mikio Shoji and Shoji Tsuji

The clinical characteristics of the Japanese pedigree of FAD with PS1 H163R mutation.

ICAD 2009, July 12, 2009, Vienna, Austria

14. Ryosuke Tsutsumi, Ritsuko Hanajima, Masashi Hamada, Hisatomo Kowa, Atsushi Iwata, Yasuo Terao, Hideyuki

Matsumoto, Akihiro Yugeta, Shoji Tsuji, Yoshikazu Ugawa
Interhemispheric inhibition in Alzheimer's disease

13th International meeting of Movement Disorder Society

June 11, 2009 Paris France

15. Lumine Matsumoto, Atsushi Iwata, Shoji Tsuji

Appropriate introduction of feeding gastrostomy for PD patients with dysphagia
13th International meeting of Movement Disorder Society

June 9, 2009, Paris, France

16. Atsushi Iwata, Yoshio Momose, Shoji Tsuji

Asymmetry of symptoms and signs in multiple system atrophy.

13th International meeting of Movement Disorder Society

June 8, 2009, Paris, France

17. Hisatomo Kowa, Atsushi Iwata, Jun Shimizu, Shoji Tsuji

High-Sensitive Detection System for Paraneoplastic Anti-Neuronal Antibodies
61st Annual Meeting of American Academy of Neurology

April 28, 2009

Seattle, USA

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 淳 (IWATA ATSUSHI)
東京大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号：40401038

(2) 研究分担者

古和 久朋 (KOWA HISATOMO)
神戸大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：60396728

(3) 連携研究者

()

研究者番号：