

講座名 分子神経学講座

代表者 (職名) 特任教授 (氏名) 辻 省次
構成員 (職名) 特任教授 (氏名) 辻 省次
(職名) 特任准教授 (氏名) 三井 純
(職名) 特任助教 (氏名) 松川 敬志

【 講座概要 】

多系統萎縮症は、自律神経障害、小脳性運動失調、パーキンソン症状、錐体路障害など様々な神経症状を起こす、進行性の神経変性疾患の一つである。その原因は不明であり、有効な治療法が乏しい。本講座では、先端的な配列解析技術を駆使した分子遺伝学的アプローチ、疾患モデルの確立と病態研究、診断的バイオマーカーの探索、臨床評価尺度の検討、患者レジストリーの実施と自然歴の調査など、幅広い分野で研究を行い、病態の解明と治療法の確立を目指している。

【 研究内容 】

1. 分子遺伝学的研究：家族性多系統萎縮症に対する家系解析、孤発性多系統萎縮症に対する網羅的なゲノム解析に基づく関連解析を行う。
2. 疾患モデルの確立と病態研究：患者由来の線維芽細胞、リンパ球などの組織から iPS 細胞を作成し、神経細胞やグリア細胞への分化誘導を行い、病態に関連した研究を行う。
3. 診断的バイオマーカーの探索：血漿、脳脊髄液を収集し、診断的バイオマーカーを探索する。
4. 臨床評価尺度の検討：国際的な標準尺度である統一多系統萎縮症評価尺度 (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale - UMSARS) の日本語訳を標準化し、信頼性と妥当性を検証する。
5. 患者レジストリーの実施と自然歴の調査：多施設共同で患者レジストリーを行い、前向きに臨床情報を収集し、自然歴や予後に関連する因子を明らかにする。
6. ユビキノールを治験薬とする医師主導多施設共同第 2 相治験を実施する。

【 今後の展望 】

日本語版臨床評価尺度の信頼性と妥当性、患者レジストリーに基づく自然歴を発表する。

【 平成 30 年度活動実績 】

<論文・著書>

■ 和文論文

なし。

■ 英文論文

1. Naruse H, Matsukawa T, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Takano H, Goto J, Toda T, Tsuji S.
Association of ATXN2 intermediate-length CAG repeats with amyotrophic lateral sclerosis correlates with the distributions of normal CAG repeat alleles among individual ethnic populations.

- Neurogenetics. 2019 Mar 7. doi: 10.1007/s10048-019-00570-9.
2. Yasuda T, Matsukawa T, Mitsui J, Tsuji S. Oxygen consumption rate for evaluation of COQ2 variants associated with multiple system atrophy. *Neurogenetics*. 2019 Jan 7. doi: 10.1007/s10048-018-0563-7.
 3. Enomoto Y, Tsurusaki Y, Yokoi T, Abe-Hatano C, Ida K, Naruto T, Mitsui J, Tsuji S, Morishita S, Kurosawa K. CNV analysis using whole exome sequencing identified biallelic CNVs of VPS13B in siblings with intellectual disability. *Eur J Med Genet*. 2018 Dec 30. pii: S1769-7212(18)30157-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.12.015.
 4. Yoshikawa K, Kuwahara M, Saigoh K, Ishiura H, Yamagishi Y, Hamano Y, Samukawa M, Suzuki H, Hirano M, Mitsui Y, Tsuji S, Kusunoki S. The novel de novo mutation of KIF1A gene as the cause for Spastic paraplegia 30 in a Japanese case. *eNeurologicalSci*. 2018 Nov 22;14:34-37. doi: 10.1016/j.ensci.2018.11.026.
 5. Ichinose Y, Ishiura H, Tanaka M, Yoshimura J, Doi K, Umeda T, Yamauchi H, Tsuchiya M, Koh K, Yamashiro N, Mitsui J, Goto J, Onishi H, Ohtsuka T, Shindo K, Morishita S, Tsuji S, Takiyama Y. Neuroimaging, genetic, and enzymatic study in a Japanese family with a GBA gross deletion. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Dec 2. pii: S1353-8020(18)30525-X. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.028.
 6. Nagase M, Yamamoto Y, Mitsui J, Tsuji S. Simultaneous detection of reduced and oxidized forms of coenzyme Q10 in human cerebral spinal fluid as a potential marker of oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr*. 2018 Nov;63(3):205-210. doi: 10.3164/jcfn.17-131.
 7. 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. A novel homozygous mutation of the TFG gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy. *J Hum Genet*. 2019 Feb;64(2):171-176. doi: 10.1038/s10038-018-0538-4.
 8. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Toda T, Tsuji S. Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct 24. pii: jnnp-2018-318568. doi: 10.1136/jnnp-2018-318568.
 9. Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T, Ishikawa M, Yamamoto Y, Kanegae Y, Nakatake Y, Imaizumi K, Ishiura H, Tsuji S, Okano H. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep*. 2018 Sep 21;8(1):14215. doi: 10.1038/s41598-018-32573-1.
 10. Kurihara M, Bannai T, Otsuka J, Kawabe Matsukawa M, Terao Y, Shimizu J, Tsuji S. Optic neuropathy and decorticate-like posture as presenting symptoms of Bickerstaff's brainstem encephalitis: A case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Oct;173:159-162. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.019.
 11. Koh K, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y. JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sci*. 2018 Aug 13;8(8). pii: E153. doi: 10.3390/brainsci8080153.
 12. Yamaguchi N, Mano T, Ohtomo R, Ishiura H, Almansour MA, Mori H, Kanda J, Shiota Y, Taira K, Morikawa T, Ikemura M, Yanagi Y, Murayama S, Shimizu J, Sakurai Y, Tsuji S, Iwata A. An Autopsy

- Case of Familial Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Dementia and Neuropathy. *Intern Med.* 2018 Dec 1;57(23):3459-3462. doi: 10.2169/internalmedicine.1141-18.
13. Nishioka Y, Shindoh J, Inagaki Y, Gono W, Mitsui J, Abe H, Yoshioka R, Yoshida S, Fukayama M, Tsuji S, Hashimoto M, Hasegawa K, Kokudo N. Host MICA Polymorphism as a Potential Predictive Marker in Response to Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Dig Dis.* 2018;36(6):437-445. doi: 10.1159/000490411.
 14. Cen Z, Jiang Z, Chen Y, Zheng X, Xie F, Yang X, Lu X, Ouyang Z, Wu H, Chen S, Yin H, Qiu X, Wang S, Ding M, Tang Y, Yu F, Li C, Wang T, Ishiura H, Tsuji S, Jiao C, Liu C, Xiao J, Luo W. Intronic pentanucleotide TTTC A repeat insertion in the SAMD12 gene causes familial cortical myoclonic tremor with epilepsy type 1. *Brain.* 2018 Aug 1;141(8):2280-2288. doi: 10.1093/brain/awy160.
 15. Koh K, Ishiura H, Beppu M, Shimazaki H, Ichinose Y, Mitsui J, Kuwabara S, Tsuji S, Takiyama Y; Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. Novel mutations in the ALDH18A1 gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment. *J Hum Genet.* 2018 Sep;63(9):1009-1013. doi: 10.1038/s10038-018-0477-0.
 16. Horita S, Simsek E, Simsek T, Yildirim N, Ishiura H, Nakamura M, Satoh N, Suzuki A, Tsukada H, Mizuno T, Seki G, Tsuji S, Nangaku M. SLC4A4 compound heterozygous mutations in exon-intron boundary regions presenting with severe proximal renal tubular acidosis and extrarenal symptoms coexisting with Turner's syndrome: a case report. *BMC Med Genet.* 2018 Jun 18;19(1):103. doi: 10.1186/s12881-018-0612-y.
 17. Kodama S, Mano T, Kakumoto T, Ishiura H, Hagiwara A, Kamiya K, Hayashi T, Tsuji S. Ketotic hyperglycemia-related seizure with reversible white matter lesion: Metabolic implication of its reversibility based on magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Sci.* 2018 Jul 15;390:20-21. doi: 10.1016/j.jns.2018.04.006.
 18. Kurihara M, Sasaki T, Ishiura H, Tsuji S. HIV Dementia with a Decreased Cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine Uptake Masquerading as Dementia with Lewy Bodies. *Intern Med.* 2018 Oct 15;57(20):3007-3010. doi: 10.2169/internalmedicine.0876-18.
 19. Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain.* 2018 Jun 1;141(6):1622-1636. doi: 10.1093/brain/awy104.
 20. Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, Yamaguchi N, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kanouchi T, Kohara N, Kawamoto M, Ishii J, Kuwahara M, Suzuki H, Hirata K, Kokubun N, Masuda R, Kaneko J, Yabe I, Sasaki H, Kaida KI, Takazaki H, Suzuki N, Suzuki S, Nodera H, Matsui N, Tsuji S, Koike H, Yamasaki R, Kusunoki S; Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS) Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):519-529. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30114-5.

21. Horikawa Y, Hosomichi K, Enya M, Ishiura H, Suzuki Y, Tsuji S, Sugano S, Inoue I, Takeda J. No novel, high penetrant gene might remain to be found in Japanese patients with unknown MODY. *J Hum Genet.* 2018 Jul;63(7):821-829. doi: 10.1038/s10038-018-0449-4.
22. Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Qu W, Ichikawa K, Yurino H, Higasa K, Shibata S, Mitsue A, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Kanda J, Nakamoto FK, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kuroha Y, Hasegawa N, Kanesawa N, Kondo T, Hitomi T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Yasuda T, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida KI, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Yamasaki R, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2018 Apr;50(4):581-590. doi: 10.1038/s41588-018-0067-2.
23. Tohnaï G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2018 Apr;64:158.e15-158.e19. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.005.

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 松川 敬志, 三井 純, 石浦 浩之, 山本 知孝, 羽尾 暁人, 松川 美穂, 田中 真生, 張 香理, 宮川 統爾, 濱田 雅, 高橋 祐二, 林 俊宏, 岩田 淳, 清水 潤, 後藤 順, 戸田 達史, 辻 省次. HSC1 for adult-onset ALD: Background factors leading to early diagnosis of the brain involvement. 第 59 回日本神経学会学術大会. ロイトン札幌. 札幌. 日本. 2018 年 5 月 23 日.
2. 近田 彩香, 松川 敬志, 三井 純, 尾方 克久, 戸田 達史, 辻 省次. 日本語版統一多系統萎縮症評価尺度の信頼性・妥当性について. 第 59 回日本神経学会学術大会. ロイトン札幌. 札幌. 日本. 2018 年 5 月 24 日.
3. 織茂 賢太, 栗原 正典, 近田 彩香, 三井 純, 戸田 達史. 多系統萎縮症における MIBG 心筋シンチと臨床像に関する検討. 第 59 回日本神経学会学術大会. ロイトン札幌. 札幌. 日本. 2018 年 5 月 24 日.
4. 三井 純. ゲノムから孤発性神経疾患が解明できるか? 第 59 回日本神経学会学術大会. ロイトン札幌. 札幌. 日本. 2018 年 5 月 25 日.
5. 豊田 知子, 黄 哲, 岡田 和将, 佐藤 俊哉, 辻 省次, 足立 弘明. Pathophysiological analysis of DRPLA transgenic mice that present progressive myoclonic epilepsy. ロイトン札幌. 札幌. 日本. 2018 年 5 月 25 日.

6. 鈴木康予、近田彩香、加藤君子、山田憲一郎、福士大輔、石浦浩之、出口一志、三井純、辻省次、若松延昭. パーキンソン病の新規 GBA 変異の同定と患者由来リンパ芽球の機能解析. 第 41 回日本分子生物学会年会. パシフィコ横浜. 横浜. 日本. 2019 年 2 月 13 日. 2018 年 11 月 23 日.
7. 近田彩香, 三井純, 辻省次, 戸田達史. パーキンソン病患者における GBA 遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の臨床的特徴について. 第 23 回日本ライソゾーム病研究会. 東京慈恵会医科大学. 東京. 日本. 2018 年 12 月 7 日.
8. 光武 明彦, 松川 敬志, 岩田 淳, 石浦 浩之, 三井 純, 平 賢一郎, 徳重 真一, 寺尾 安生, 清水 潤, 遠矢 嵩, 黒川 峰夫, 酒井 規夫, 辻 省次. 特徴的な脊髄 MRI 所見を認め, 同種造血幹細胞移植を実施した 遅発型 Krabbe 病の一例. 第 23 回日本ライソゾーム病研究会. 東京慈恵会医科大学. 東京. 日本. 2018 年 12 月 7 日.
9. 落合 良介, 脇田 由貴子, 辻野 一, 工藤 忍, 三井 純, 辻 省次. 代替マトリックスを用いたヒト脳脊髄液中コエンザイム Q10 の分析法の開発及び実試料測定. Japan Bioanalysis Forum 2019. パシフィコ横浜. 横浜. 日本. 2019 年 2 月 13 日.

■ 国際学会

1. Tsuji S. Identification of *COQ2* gene as a susceptibility gene for multiple system atrophy (MSA), a rare neurodegenerative diseases, and supplementation with a high dose ubiquinol as a phase 2 clinical trial for MSA. The 9th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias. Taipei, May 16-19, 2018
2. Tsuji S. Non-coding repeat expansions consisting of same repeat motifs in three genes cause benign adult familial myoclonic epilepsy. 2018 Annual Conference, Australian Genomic Technologies Association. Adelaide, November 4-7, 2018
3. Tsuji S. Searching for MSA genes. Multiple System Atrophy Study Group (MoDiMSA) Annual Meeting. Hong Kong. Oct 06, 2018
4. Tsuji S. Non-coding repeat expansions consisting of same repeat motifs in three genes cause benign adult familial myoclonic epilepsy. 16th Asian Oceanian Congress of Neurology. Seoul Nov 8-11, 2018.
5. Tsuji S. Neurogenomics initiatives between Japan and Russia to accelerate elucidation of molecular basis of neurological diseases. Russian Science Foundation – Japan Agency for Medical Research and Development. Sep. 17, 2018, Moscow.
6. Tsuji S. Multiple system atrophy -Global harmonization for the natural history and clinical trials- 1st SCA Global Conference. Las Vegas, USA, March 27-29, 2019.

<講演会・研究集会>

なし

■ 社会活動

1. 辻 省次. 医療の飛躍的發展を実現するゲノム医学研究. 市民公開講座. 2018年11月16日国際医療福祉大学大田原キャンパス

2. 辻 省次. 遺伝学用語改訂に関するワーキンググループからの報告. 日本医学会公開シンポジウム 「適切な遺伝学用語のあり方」 2018年12月11日, 東京