

「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく  
診断・治療へ向けた新技術の創出」  
平成 19 年度採択研究代表者

平成 21 年度 実績報告
------------------

高橋 良輔

京都大学大学院医学研究科・教授

## パーキンソン病遺伝子ネットワーク解明と新規治療戦略

### § 1. 研究実施の概要

高橋らを中心とした共同研究体制により、今年度はパーキンソン病 (PD) と小胞体ストレスシグナル伝達系の解析に有用な遺伝子改変メダカ (*PINK1*, *NURR1*, *ATF6α*, *ATF6β*, *PERK*, *IRE1α*) の作成が進捗し、培養細胞モデルやマウスモデルとの比較解析も可能になってきた。例えばマウスでは劣性遺伝性 PD (*PARK6*) 原因遺伝子 *PINK1* を欠損しても異常が顕在化しないのに対し、メダカではドーパミン代謝異常と運動機能低下を呈するため、他の遺伝因子や環境因子と絡めた病態生理解析の有用なモデル系となることがわかった。森グループは小胞体ストレス応答を *in vivo* で可視化できるメダカを開発し、ドラッグスクリーニングなどへの応用の道も示した。服部グループは *PARK9* の原因となる変異型 *ATP13A2* が小胞体からリソソームに移行せず、小胞体ストレスと蛋白質分解系障害を同時発生させる病態を明らかにした。木下グループは *PAK1* の原因となる変異型シヌクレインを慢性負荷した未発症マウスで小胞体ストレス応答が活性化していることをトランスジェニックマウスで示した。堀グループはストレス応答を活性化するフラボノイド (タンゲレチン) が慢性期 MPTP 投与マウスモデルにおいてドーパミン神経保護作用を持つことを示した。以上、複雑多様な PD の病態およびそのモデル系において小胞体ストレス応答シグナル系が中心的な役割を果たすことが実証され、その制御を治療につなげる当チームの戦略の妥当性がより確かなものとなった。

### § 2. 研究実施体制

A. 「京都大学 高橋」グループ

① 研究分担グループ長:高橋 良輔(京都大学、教授)

② 研究項目

家族性パーキンソン病多重遺伝子変異モデルの作製と解析

B.「京都大学 武田」グループ

① 研究分担グループ長:武田 俊一(京都大学、教授)

② 研究項目

メダカでの遺伝性パーキンソン病モデルの樹立と、遺伝子破壊が確実にできるニワトリ B リンパ細胞株、DT40 を使った小胞体ストレス応答機構の解析

C.「京都大学 森」グループ

① 研究分担グループ長:森 和俊(京都大学、教授)

② 研究項目

小胞体ストレス応答欠損個体・細胞を活用したパーキンソン病発症機構の解析

D.「順天堂大学 服部」グループ

① 研究分担グループ長:服部 信孝(順天堂大学、教授)

② 研究項目

家族性パーキンソン病多重遺伝子変異モデルマウス・メダカの作製と解析

E.「名古屋大学 木下」グループ

① 研究分担グループ長:木下 専(名古屋大学、教授)

② 研究項目

モデルマウスを用いたシヌクレインおよびタウによる神経変性機構と抑制系の解析

F.「金沢大学 堀」グループ

① 研究分担グループ長:堀 修(金沢大学、教授)

② 研究項目

小胞体理論に基づく新規リード化合物のスクリーニング

### § 3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(4-1)と対応する)

A. 高橋グループ

1. MPTP 誘起性パーキンソニズムへの小胞体ストレスの関与に関する研究

ドーパミン神経毒 MPTP はマウスで小胞体ストレス応答を引き起こし、ATF6 欠損マウスでは、ドーパミン細胞死を増強させた。また、MPTP 処理した ATF6 欠損マウスでは細胞質内の凝集物が過剰に蓄積していた。このことより MPTP によるドーパミン神経細胞死にも小胞体ストレスが関与していることが明らかになった。そのメカニズムとして MPTP で活性化される p38MAPK に着目した。

ATF6 は活性化されると切断され、N 末 (N-ATF6) が核に移行する。また p38MAPK も活性化されるとリン酸化され (p-p38MAPK)、核に移行する。我々はドーパミン作動性神経芽細胞腫の SH-SY5Y 細胞で、N-ATF6 と p-p38MAPK が核に共存し、相互作用することを見出した。また N-ATF6 による ERSE および UPRE 依存的な転写が p38MAPK 依存的に増強されることが明らかになった。以上より、MPTP による酸化ストレスで異常タンパク質が増加し、小胞体ストレスが惹起されるとともに、MPTP により活性化された p38MAPK が活性化型 ATF6 N 末断片に結合し、その転写活性を増加させることによって、小胞体ストレス応答が増幅され、細胞防御的に作用することが示唆された (図 1)

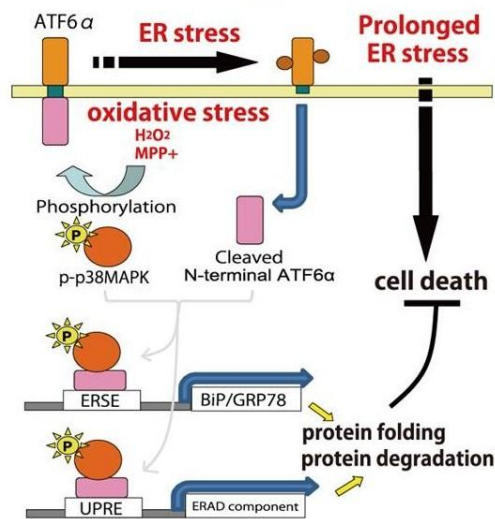


図 1 : MPTP による小胞体ストレス誘発機序

(Egawa N, et al., "FASEB Summer Research Conferences" Vermont, U.S.A, 2009)。

## 2. PINK1 変異パーキンソン病メダカモデルの作製と解析

昨年度はドーパミン神経毒 MPTP によるパーキンソン病モデル作製に成功した<sup>1)</sup>。

常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の病因遺伝子 PINK1 の活性を喪失する変異メダカを解析した。PINK1 はミトコンドリアに局在するタンパク質キナーゼである。PINK1 は脳の in situ hybridization では神経細胞全般に発現しており、ノックアウトメダカでは発現は全く見られなかった (図 2)。PINK1 ノックアウトメダカは正常に出生し、発達異常も全く見られなかったが、有意に寿命は短縮していた。一方、行動解析で運動量を解析すると、12 ヶ月以降で自発的な運動量が低下していた。ドーパミン神経に関しては老齢でも PINK1 ノックアウトメダカで減少していなかったが、ドーパミンの量は 4 ヶ月齢と 8 ヶ月齢の PINK1

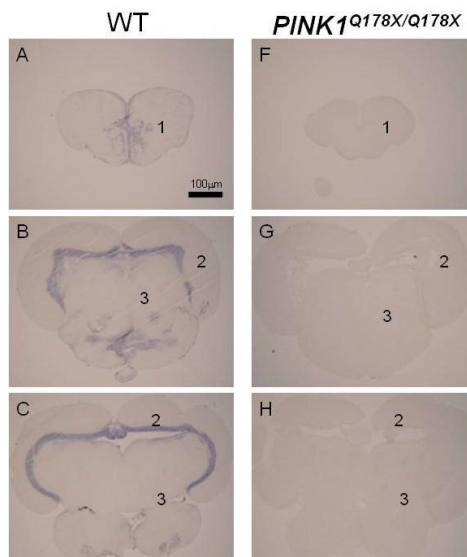


図 2 : PINK1 は神経細胞全般に発現している

ノックアウトメダカで有意に増加しており、この差は12ヵ月齢以降見られなくなった。以上より、PINK1 ノックアウトメダカはドーパミン神経細胞死はきたさないものの、ドーパミン代謝に影響を与え、12ヵ月齢以降、ドーパミン非依存的な運動機能低下を生じることが明らかになった<sup>2)</sup>。

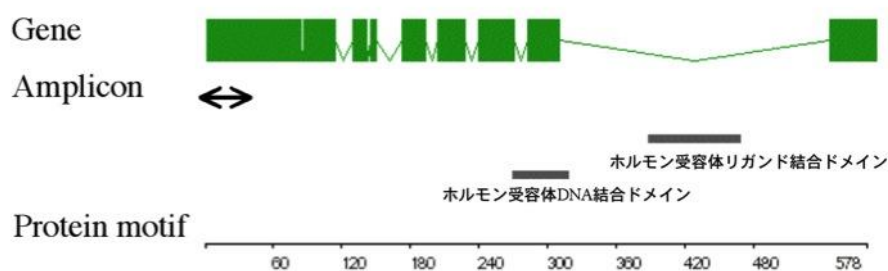
## B. 武田グループ

### (1) PD モデルメダカの作製: Nurr1 遺伝子の破壊

我々はパーキンソン病の新しいモデル動物を作製することを目的としてメダカに着目し、Parkin、PINK1、ATP13A2 の遺伝子破壊メダカを作製した。これらは、ヒトやハエで認められるような際立った表現型を示さないため、強い表現型を示すモデルを作ることを目的として、Nurr1 遺伝子の破壊を試みた。Nurr1 (Nuclear Orphan Receptor) は、ヒトのパーキンソン病の明らかな責任遺伝子としては同定されていないが、この遺伝子の欠損をヘテロで持つマウスは、加齢に伴うドーパミン作動性神経の減少が認められる。また、ホモのマウスは致死であることより、生存に必須な遺伝子であることがわかっている。

メダカ Nurr1 遺伝子は、データベース上9つのエキソンからなり、578 アミノ酸よりなるタンパク質をコードしている。そのうち、第1エキソンは870 塩基と比較的長いのでスクリーニングの対象として設定した(図3)。5'-AAACTGCTGTCGCTTGGAT-3' と 5'-GCCACCTTGAAAAATCCTT-3' のプライマー対を用いて、904 塩基を特異的に PCR 増幅できる(図の⇔)ことがわかったので、理化学研究所オミックス基盤研究領域において、5,760 サンプルよりなる全変異体メダカゲノム DNA ライブラリーを、アプライドバイオシステムズ 3730xl キャピラリーシーケンサーを用いて、ディレクトシーケンスした。その結果、表に示す変異(H200Y 点変異)を見つけることができた。

図3 : Nurr 遺伝子の破壊メダカ作製



No.	核酸	アミノ酸	変異の種類
1	CTGGAGAACA (A>G) TCCTCCATCA	Q87Q	サイレント
2	CGGGCCGCTG (C>T) ACGTCTCCAT	H200Y	ミスセンス
3	GGCCGCTGCA (C>T) GTCTCCATGA	H200H	サイレント

## (2) PD モデル細胞の作製と表現型解析系の樹立

### (2-1) Parkin 遺伝子欠損細胞、Siah1/Siah2 2重欠損細胞、Parkin/Siah1/Siah2 の3重遺伝子欠損細胞の表現型解析

上記の遺伝子破壊細胞を H20 年度までに作製し、H21 年度は、この細胞の表現型解析を行った。3重遺伝子欠損細胞は、ツニカマイシン(小胞体ストレス誘導)に高感受性であり、この欠損細胞が小胞体ストレスによって死にやすいことが示唆された。より特異的に小胞体ストレスを誘導するために、Pael 受容体(ミスフォールディングを起こしやすい)を、ウイルスベクターを使って DT40 で高発現した。しかし、Pael 受容体は、ヒト繊維芽細胞では発現 Pael 受容体の一部が不溶画分にきたが、DT40 細胞では不溶画分にこなかった。現在のところ、小胞体ストレスのみを誘導できる方法は DT40 細胞では確立できていない。

### (2-2) PINK1 と DJ-1 の各遺伝子破壊細胞作製

ヘテロミュータント(+/-)まで作った。

## C. 森グループ

小胞体ストレス応答発動タンパク質として、哺乳動物には、ATF6  $\alpha$ 、ATF6  $\beta$ 、PERK、IRE1  $\alpha$ 、IRE1  $\beta$  が存在するが、メダカにも全く同じように 3 種類計 5 個存在していた。このうち、ATF6  $\alpha$ 、ATF6  $\beta$ 、PERK、IRE1  $\alpha$  については既にノックアウトメダカを同定し、バッククロスを掛けているところである。途中段階でヘテロ個体を交配したところ、いずれもホモ個体が得られたことから、メダカではいずれのノックアウトも胎生致死とはならないようである。残る IRE1  $\beta$  についても、ノックアウトメダカを同定すべくシーケンシングを続けた結果、3月にノックアウト個体を同定することができた。これで全てのセンサー分子のノックアウトメダカを揃った。

小胞体シャペロン BiP の第一エクソンを EGFP 遺伝子で置換し、EGFP の発現が BiP プロモーターで制御されるようにした fosmid ベクターを卵に打ち、トランスジェニックメダカを作出したところ、全身が緑に光り、特に肝臓と消化管で強い蛍光を発するメダカが得られた(肝臓と消化管では生理的な小胞体ストレスが誘起されていると考えられる)。さらに水槽にツニカマイシンを添加すると、蛍光が強くなり、このレポーターが小胞体ストレスに応答することが示された(図4)。

PBiP-EGFP レポータートランスジェニックメダカとノックアウトメダカを交配した。ATF6  $\alpha$  ノックアウトメダカでは、肝臓や消化管における常時の蛍光が弱くなり、ツニカマイシン添加後の蛍光の増強も見られなかった(図4)。一方、IRE1  $\alpha$  ノックアウトメダカでは、野生型の場合とほとんど変化が見られなかった(図5)。PBiP-EGFP レポーターを PERK ノックアウトメダカに移すことはできなかった。レポーターが PERK 遺伝子座の近くに入っていると考えられるため、別のトランスジェニックラインと掛け合わせる予定である。以上の結果から、メダカでも哺乳類と同様に、ATF6  $\alpha$  が小胞体シャペロンの制御に中心的役割を果たしていると考えられた。

图4 ATF6  $\alpha$

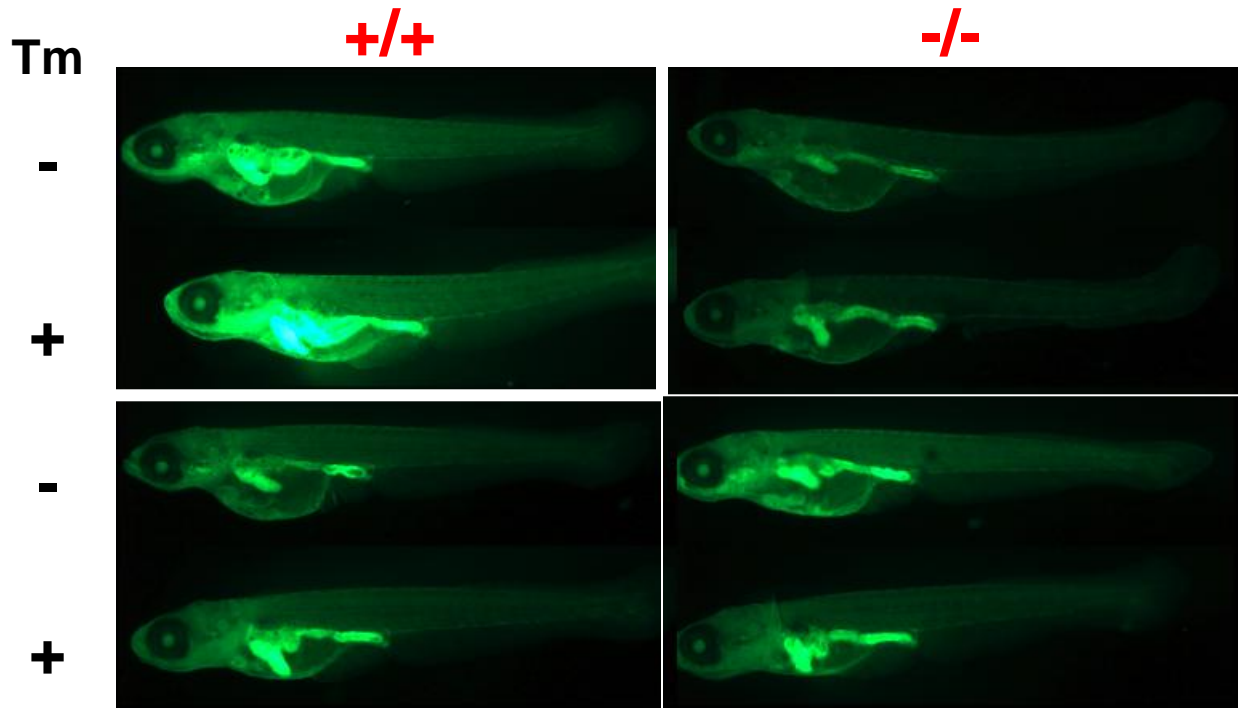
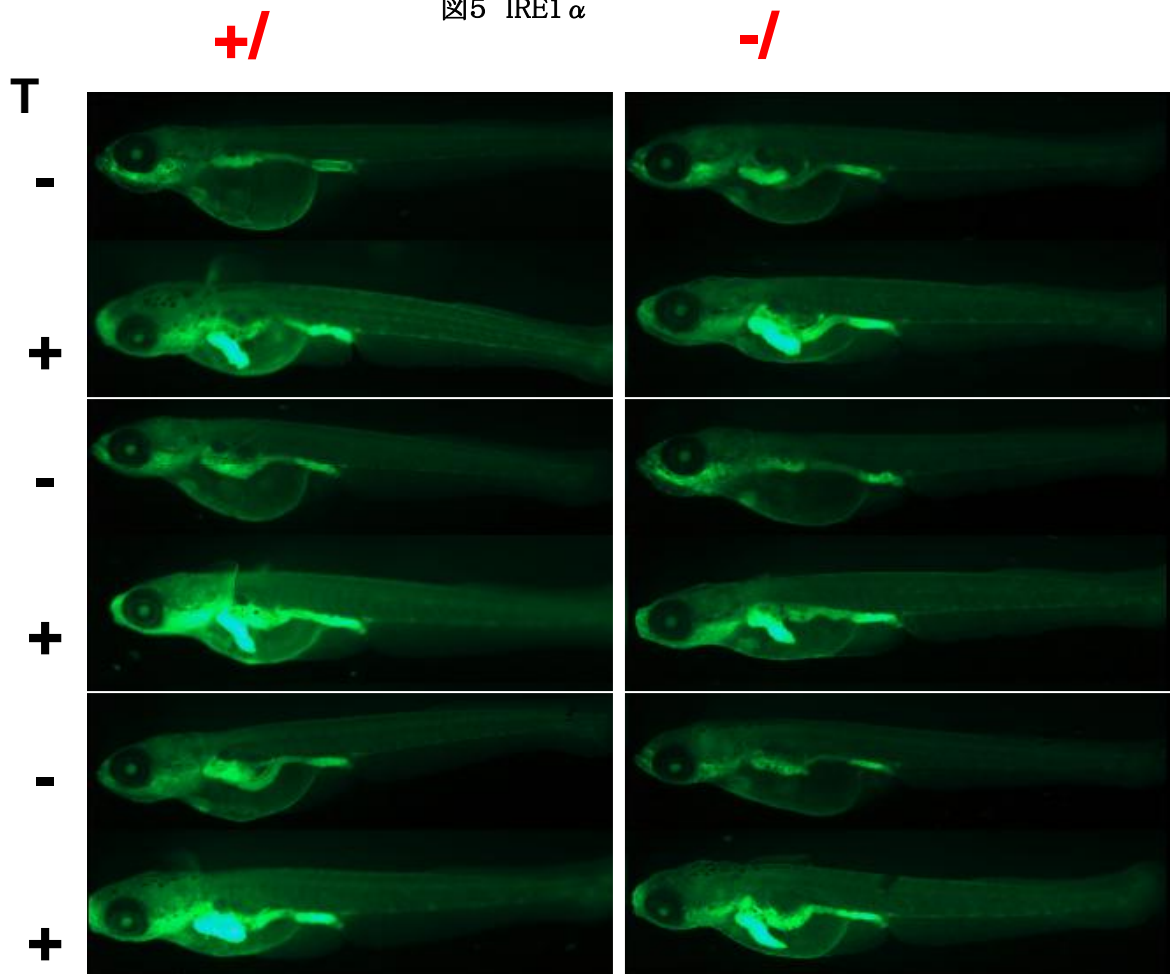


图5 IRE1  $\alpha$



## D. 服部グループ

パーキンソン病は多因子遺伝性疾患と言われており、遺伝的素因と環境要因が複雑に絡み合って発症する疾患である。そのため、当グループは孤発性パーキンソン病における遺伝的リスクの研究も多施設との共同研究で行っている<sup>3) 5) 7)</sup>。また遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が孤発性パーキンソン病のリスクになることがわかってきた現在、遺伝子異常のスクリーニングを効率的に行うことは重要であり、遺伝性パーキンソン病 **PARK7** の原因遺伝子 **DJ-1** に関するスクリーニング戦略を提唱した<sup>6)</sup>。本研究によって新しい原因遺伝子が同定され、その機能を解析することにより疾患の遺伝子変異と環境因子についての新しい知見が得られる可能性が高い。これまでの原因遺伝子の解析により、パーキンソン病の病態としてタンパク分解系の関与が推定されている。代表例として、**PARK2** の原因遺伝子 **Parkin** はタンパク分解酵素のユビキチンリガーゼであり、昨年は高橋グループと共同して **Parkin** ノックアウトマウスの行動評価方法を確立した<sup>8)</sup>。しかし一方でタンパク質分解系の障害がドーパミン細胞の細胞死と凝集体形成へいかに影響を与えるかについては未だ不明な点も多い。これまでにいくつかの遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が単離されているが、我々は国内で初めて **park9** の家系を見出し報告した(Ning et. al. **Neurology** 2008)。さらにその臨床的特徴も明らかにした<sup>4)</sup>。**Park9** の患者は常染色体劣性の遺伝形式を呈し、若年発症のパーキンソニスムに錐体路障害、認知機能障害を合併する。

我々はその原因遺伝子 **ATP13A2** がコードするタンパク質に着目し、その局在やタンパク質の機能について検討した。**ATP13A2** タンパク質はリソソームに局在するが、今回見出した **ATP13A2** の変異タンパク質は小胞体にとどまることが分かった。変異タンパク質は小胞体からリソソームに輸送されないことによりリソソームの機能異常ならびにタンパク分解異常をきたすことが推測された(図6)。

### 病原変異体は小胞体に局在する

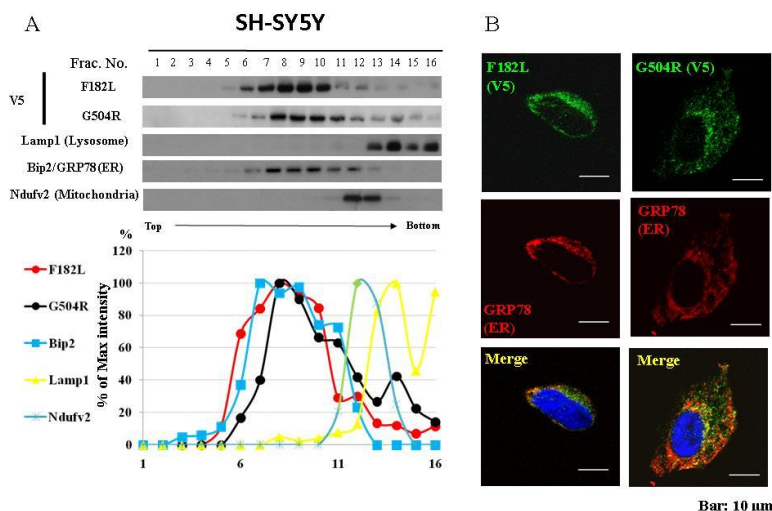


図6 : ATP13A2 の変異体の局在

さらに培養細胞にて ATP13A2 遺伝子を抑制することにより細胞死を誘発することが明らかとなった。また、それらの細胞を電子顕微鏡により観察すると多重の膜構造物が細胞質内に多数存在していた。この構造物はリソソーム蓄積症に見られる構造物に類似しているが、生化学的類似性については今後の解析が必要である(図7)。

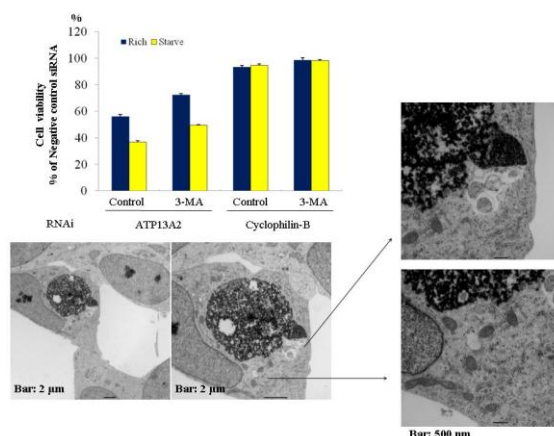


図7:ATP13A2 ノックアウト細胞での膜様構造物

今後 park9 ノックアウトマウスを作製し、さらに検討していく予定である。今年度の研究により ATP13A2 はリソソームの機能に重要な分子であることが推測され、パーキンソン病の病態におけるタンパク分解異常の新たな機構が見出された。

## E. 木下グループ

1. 大多数の孤発性 PD や遺伝性 PD の一部では進行例ではドパミンニューロン内にリン酸化 alpha-シヌクレイン(syn)を主成分とし、重合性蛋白質 Sept4などを副成分とするレビー小体が蓄積する。一方、Sept4 とそれに類似した Sept5 が遺伝性若年発症型 PD の原因遺伝子産物 Parkin の基質としてユビキチン化されることが海外の複数のグループから報告され(Dawson ら PNAS 2000 など)、服部グループも独自に同様の知見を得た(未発表)。これらを受けて、ラットのドパミンニューロンにアデノウイルスベクターで Sept5 を発現すると変性・脱落するという報告がなされたが(Dong ら PNAS 2003)、急性の過剰発現実験であることから、よ妥当な条件での検討が求められていた。そこで本共同研究者らは中程度の Sept4 を慢性発現するトランスジェニック (Tg)マウスの作製を試みた。プリオン・プロモーターの利用により、黒質を含む腹側中

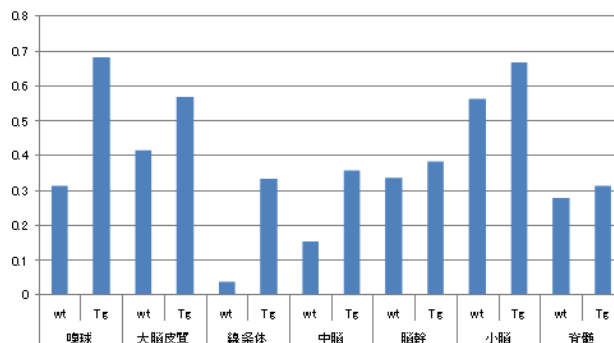


図8 : Sept4 トランスジェン発現レベル



脳と線条体において蛋白質レベルで内在性 Sept4 の 2-10 倍発現する系統を樹立することに成功した(図8)。これら Tg マウス群:正常群(15:20 匹)を用いて標準化されたプロトコルで網羅的行動解析を行ったところ、全てのパラダイムで有意差は検出されなかった。これを裏付けるように、腹側中脳のドーパミンおよびその代謝産物の含有量にも有意差はみられず、組織病理学的な異常も検出できなかったことから、Sept4 の慢性負荷のみではドーパミンニューロンの機能異常や変性を起こすことは考えにくく、海外のグループが提唱している「Sept4/5 悪玉仮説」を否定する結果となった(山門ら、投稿準備中)。

2. 上記仮説とは逆に、本共同研究者らは Sept4 の欠乏・欠損が変性 alpha-syn 等による神経毒性に対する脆弱性因子となることを提唱している(猪原ら、Neuron 2007)。Sept4 は PD のレビー小体のほか、アルツハイマー病等で出現する神経原線維変化の副成分でもある。そこで、ヒト tau<sup>P301S</sup> を発現する tauopathy モデルマウスと Sept4KO マウスを交配し、165 個体のコホートに関して遺伝子型による病態の相違を比較検討している。以前の報告(Yoshiyama ら、Neuron 2007)に比べて発症が 1 年以上遅延している点が問題となっているが、おそらく genetic background (C3H/C57BL/6 hybrid→C57BL/6)と transgene のエピジェネティックな不活性化ないしコピー数の減少と考えられる。しかし、生存曲線、神経症状、病理組織像、生化学等に関する実験結果は来年度中に得られる予定である。

3. 上記 Sept4KO と Tg 系統を理研バイオリソースセンターに寄託し、パブリックドメインに移管した。

4. 本共同研究者らが保有する tau<sup>P301S</sup> および syn<sup>A53T</sup> Tg マウスは個体レベルでニューロン内に細胞質内凝集体を再現できる tauopathy と synucleinopathy のよいモデル系とされている。両系統の腹側中脳と脳幹における小胞体ストレス応答を比較したところ、tau<sup>P301S</sup> では少なくともこの段階では小胞体ストレス応答を引き起こしていないと考えられる。一方、syn<sup>A53T</sup> Tg マウスでは代表的な小胞体ストレスマーカーである BiP が発症の数か月前から増加しており、syn<sup>A53T</sup> が小胞体ストレス応答の少なくとも一部を活性化することが示唆されたため、今後は高橋グループとともにこのメカニズムの解析を進める(図9)。

### Chronic $\alpha$ -synuclein<sup>A53T</sup> burden causes ER stress far before onset

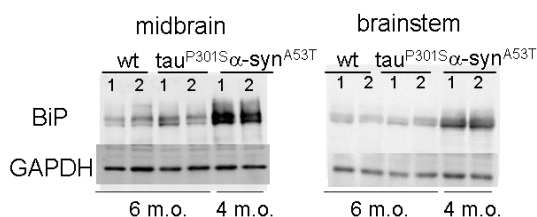


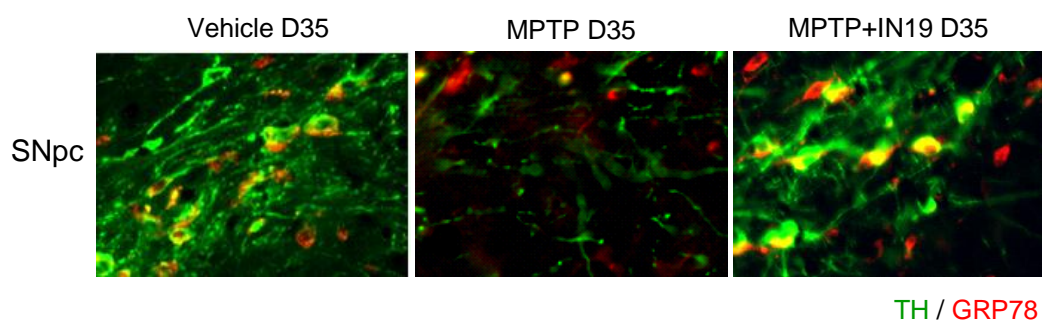
図 9

## F. 堀グループ

本共同研究者らは、H20 年度に、小胞体ストレス制御物質の探索により得られたメシキフラボン的一种タンゲレチンが、よりヒトの病態に近いマウスパーキンソン病モデル(慢性 MPTP 投与モデル)においても神経保護作用を示す事を見出した。H21 年度は、タンゲレチンの神経保護作用が①小胞体ストレス応答(UPR)の活性化と関連しているか否か、②タンゲレチンの単独投与により実際に脳内の UPR が活性化するか否か検討した。MPTP(20mg/kgBW, s.c.)及びプロベネシド(250mg/kgBW, i.p)を週 2 回、5 週間にわたりマウスに投与すると、黒質緻密層のドーパミン作動性神経 (TH 陽性細胞)に神経変性が生じる。この時、MPTP 投与前後にタンゲレチン(5mg/kgBW,

ip)を投与すると、黒質緻密層及び線条体における TH 陽性細胞の減少は抑制された。更に、タンゲレチン投与マウスにおいては、小胞体ストレスシグナル (UPR) 標的遺伝子である GRP78 の発現がタンゲレチン非投与マウスに比べてより増加していた。このことから、慢性期 MPTP 投与モデルにおけるタンゲレチンの神経保護作用は、UPR の活性化 (小胞体内分子シャペロンの誘導) と関連している可能性が示唆された。次にマウスにタンゲレチン単独 (10mg/kgBW, po)を隔日に 2 週間投与すると、中脳 (緻密層及び網様層) における UPR 標的遺伝子 GRP78, ORP150 の発現はコントロールマウスに比べて上昇した。更に、その局在はドーパミン神経細胞の他アストロサイトでも認められ、ミクログリアでは認められなかった。これらのことより、タンゲレチン投与は実際に脳内、特に中脳の小胞体ストレスシグナル (UPR) を活性化すること、また、その標的細胞として神経細胞の他アストロサイトも含まれることが示唆された。今後、タンゲレチンの投与方法を更に検討すると共に、メダカモデルを含む他のパーキンソン病モデルに対する効果も検証して行く予定である。

図 10:タンゲレチンによる MPTP 誘発性ドーパミン神経細胞死抑制効果と GRP78 の発現増強



## § 4. 成果発表等

### (4-1) 原著論文発表

#### ● 論文詳細情報

#### 高橋・武田グループ

1. Matsui H, Taniguchi Y, Inoue H, Uemura K, Takeda S, Takahashi R. (2009) A chemical neurotoxin, MPTP induces Parkinson's disease like phenotype, movement disorders and persistent loss of dopamine neurons in medaka fish. **Neurosci Res.** 65: 263-271.

doi:10.1016/j.neures.2009.07.010

2. Matsui H, Taniguchi Y, Inoue H, Kobayashi Y, Sakaki Y, Toyoda A, Uemura K, Takeda S, 1. Takahashi R. (2009) Loss of PINK1 in medaka fish (*Oryzias latipes*) causes late-onset decrease in spontaneous movement. **Neurosci Res.**, 66(2):151-61.

doi:10.1016/j.neures.2009.07.010

#### 服部グループ

3. Pirkevi C, Lesage S, Condroyer C, Tomiyama H, Hattori N, Ertan S, Brice A, Başak AN. A LRRK2 G2019S mutation carrier from Turkey shares the Japanese haplotype. **Neurogenetics** 2009;10:271-3.  
doi: 10.1007/s10048-009-0173-5
4. Kanai K, Asahina M, Arai K, Tomiyama H, Kuwabara Y, Uchiyama T, Sekiguchi Y, Funayama M, Kuwabara S, Hattori N, Hattori T. Preserved cardiac 123I-MIBG uptake and lack of severe autonomic dysfunction in a PARK9 patient. **Mov Disord** 2009;24:1403-4.  
doi: 10.1002/mds.22520
5. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. **Nature Genet** 2009 41(12):1303-1307  
doi:10.1038/ng.485
6. Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, Mizuno Y, Kubo S, Toda T, Hattori N. Mutation analysis for DJ-1 in sporadic and familial parkinsonism: Screening strategy in parkinsonism **Neurosci Lett** 2009;455:159-61.  
doi:10.1016/j.neulet.2009.03.033
7. Evangelou E, Maraganore DM, Annesi G, Brighina L, Brice A, Elbaz A, Ferrarese C, Hadjigeorgiou GM, Krueger R, Lambert JC, Lesage S, Markopoulou K, Mellick GD, Meeus B, Pedersen NL, Quattrone A, Van Broeckhoven C, Sharma M, Silburn PA, Tan EK, Wirdefeldt K, Ioannidis JP; for the Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEOPD) Consortium: G.T. Sutherland, G.A. Siebert, Jessie Theuns, David Crosiers, Barbara Pickut, Philippe Pals, Sebastiaan Engelborghs, Karen Nuytemans, Peter P. De Deyn, Patrick Cras, Agid Y, Bonnet A - M, Borg M, Brice A, Broussolle E, Damier P, Destée A, Dürr A, Durif F, Lesage S, Lohmann E, Pollak P, Rascol O, Tison F, Tranchant C, Viallet F, Vidailhet M, Christophe Tzourio, Philippe Amouyel, Marie - Anne Lorient, Thomas Gasser, Olaf Riess, Daniela Berg, Claudia Schulte, Christine Klein, Ana Djarmati, Katja Lohmann, Georgia Xiromerisiou, Efthimios Dardiotis, Persa Kounta, Nobutaka Hattori, Hiroyuki Tomiyama, Manabu Funayama, Hiroyo Yoshino, Yuanzhe Li, Enza Maria Valente, Alessandro Ferraris, Anna Rita Bentivoglio, Tamara Ialongo, Chiara Riva, Barbara Corradi, Grzegorz Opala, Barbara Jasinska - Myga, Gabriela Klodowska - Duda, Magdalena Boczarska - Jedynak, Andrea Carmine Belin, Lars Dagmar Galter, Marie Westerlund, Olof Sydow, Christer Nilsson, Andreas Puschmann, Demetrius M. Maraganore, J. Eric Ahlskog, Mariza de Andrade, Timothy G. Lesnick, Walter A. Rocca, Harvey Checkoway. Non-replication of association for six polymorphisms from meta-analysis of genome-wide association studies of Parkinson's disease: Large-scale collaborative study. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**

2010; 153B:220-8.

doi: 10.1002/ajmg.b.30980

服部・高橋グループ

8. Shiotsuki **H**, Yoshimi **K**, Shimo **Y**, Funayama **M**, Takamatsu **Y**, Ikeda **K**, Takahashi **R**, Kitazawa **S**, Hattori **N**. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. **J Neurosci Methods**, in press  
doi:10.1016/j.jneumeth.2010.03.026